

tecidual. Nesse contexto trombo-inflamatório, órgãos altamente vascularizados, como o cérebro, sofrem isquemias e até atrofia. Complicações cerebrais como acidente vascular encefálico (AVE), ataque isquêmico transitório e infartos silenciosos são relativamente comuns e responsáveis por amplas perdas cognitivas. Seriam tais catástrofes preveníveis? **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa com os descritores *sickle cell disease*, *child* e *stroke* no *Pubmed*, consultadas atualizações do *UpToDate* e da Sociedade Americana de Hematologia, ASH. Foram selecionados 8 artigos entre os anos de 2012 a 2021. **Resultados:** O Doppler transcraniano (DTC) surgiu como poderoso preditivo de AVE na DF, com velocidade > 200 cm/s e presença de estenoses como importantes parâmetros. Caso o DTC venha alterado, inicia-se transfusões regulares (TR) por um ano, objetivando manter hemoglobina entre 9-11 g/dL e a hemoglobina S (HbS) menor que 30%. Passado esse período, caso DTC esteja normal e sem estenose na ressonância magnética (RM), as TR podem ser substituídas por hidroxiureia (HU) na dose máxima tolerada como profilaxia, reavaliando trimestralmente por DTC e/ou RM. Caso alterados, as TR devem ser, imediatamente, retomadas. **Discussão:** A triagem anual com DTC para HbSS e HbSBtalassemia dos dois aos dezesseis anos reduz em 90% os AVE preveníveis e a instituição precoce de TR pode reduzir em até sete vezes o risco de AVE até os 20 anos. A instituição de HU em casos selecionados em países subdesenvolvidos sem TR amplamente disponíveis funciona como neuroprotetor, melhorando a oxigenação e a função cerebral ao aumentar os níveis de hemoglobina e diminuir as velocidades cerebrais, mudando a história natural da doença, reduzindo a necessidade de TR e de suas inerentes complicações como aloimunização, sobrecarga de ferro, infecções e reações pós-transfusionais precoces e tardias. **Conclusão:** Diante do exposto, conclui-se que o DTC acrescido de HU na dose máxima tolerada no contexto de DTC normal ou TR são importantes profilaxias contra os catastróficos AVE na população pediátrica portadora de DF, garantindo-lhes preservação da função cerebral com consequente qualidade de vida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.045>

#### TRIALS IN PROGRESS: THE THRIVE STUDIES EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, AND LONG-TERM TREATMENT WITH INCLACUMAB, A P-SELECTIN INHIBITOR, IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE

B Andemariam<sup>a</sup>, A Inati<sup>b</sup>, R Colombatti<sup>c</sup>, C Minniti<sup>d</sup>, C Brown<sup>e</sup>, M Hottmann<sup>e</sup>, S Gray<sup>e</sup>, C Hoppe<sup>e</sup>, F Montealegre-Golcher<sup>e</sup>, P Yue<sup>e</sup>

<sup>a</sup> *New England Sickle Cell Institute, University of Connecticut Health, Farmington, United States*

<sup>b</sup> *Lebanese American University, Byblos and Beirut, Nini Hospital, Beirut, Lebanon*

<sup>c</sup> *Clinic of Pediatric Hematology Oncology, Department of Woman's and Child's Health, Azienda Ospedale – Università di Padova, Padua, Italy*

<sup>d</sup> *Albert Einstein College of Medicine, New York, United States*

<sup>e</sup> *Global Blood Therapeutics*

**Objectives:** Sickle cell disease (SCD) is an autosomal recessive red blood cell (RBC) disorder caused by a single point mutation in the  $\beta$ -globin gene, resulting in the production of hemoglobin S. Hemoglobin S polymerization within deoxygenated RBCs contributes to hemolysis, vaso-occlusion, and end-organ damage. Additionally, abnormal hetero-cellular adhesive interactions between RBCs and endothelial cells, leukocytes, and platelets play a central role in triggering painful vaso-occlusive crises (VOCs) in patients with SCD. Inclacumab is a recombinant, fully human, monoclonal antibody directed against human P-selectin, a cell adhesion molecule produced by endothelial cells and platelets. Inclacumab interferes with the adhesion of sickle RBCs, platelets, and leukocytes to the endothelium by binding P-selectin and preventing P-selectin from binding to its ligands. This is the putative mechanism by which inclacumab may potentially reduce the incidence of VOCs. We aim to conduct 2 global, multicenter, phase 3 studies and an open-label extension (OLE) study to evaluate the safety and efficacy of inclacumab in individuals with SCD. **Materials and methods:** The THRIVE studies (THRIVE-131, THRIVE-132, THRIVE OLE) are being conducted in approximately 75 sites worldwide, including 13 sites in Brazil. Of the Brazilian sites, 2 are currently activated. THRIVE-131 (NCT04935879) is a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial in which 240 participants aged  $\geq 12$  years experiencing 2 to 10 VOCs in the previous 12 months will be randomized 1:1 to receive intravenous (IV) inclacumab or placebo every 12 weeks for 48 weeks. The primary endpoint is the rate of VOCs during the 48-week treatment period. THRIVE-132 (NCT04927247) is a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial in which 280 participants aged  $\geq 12$  years experiencing 2 to 10 VOCs in the previous 12 months will be randomized 1:1 to receive a single dose of IV inclacumab or placebo within 5 days of resolution of an index VOC that required admission to a healthcare facility and treatment with parenteral pain medication. The primary endpoint is the proportion of patients with readmission for a VOC within 90 days of randomization. After completion of their participation in THRIVE-131 or THRIVE-132, participants may enroll in THRIVE-133 OLE in which the long-term safety of inclacumab will be investigated. In THRIVE-133 OLE, participants will receive IV inclacumab every 12 weeks as long as the clinical benefit of treatment outweighs the risk and until access to inclacumab from an alternative source (eg, through commercialization or a managed-access program) becomes available. **Results:** Recruiting for both THRIVE-131 and THRIVE-132 began in October 2021 and is ongoing. **Discussion:** The THRIVE-131 and THRIVE-132 phase 3 studies will examine the efficacy of inclacumab in reducing the frequency of VOCs and readmissions due to VOCs, and the THRIVE-133 OLE study will examine the long-term safety of inclacumab in individuals with SCD. **Conclusion:** The phase 3 THRIVE studies are expected to provide valuable data on the safety and efficacy of inclacumab as a potential therapy

for VOCs associated with SCD. **Funding:** These studies are supported by Global Blood Therapeutics.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.046>

### ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE ASSOCIADA À NEOPLASIA DE CÉLULAS B CD5 (-): UM RELATO DE CASO

TR Noronha <sup>a</sup>, VP Salgado <sup>a</sup>, SM Guida <sup>a</sup>,  
LM Cicarelli <sup>a</sup>, RA Fock <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo,  
SP, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas,  
Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP,  
Brasil

**Introdução:** A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma doença caracterizada pela presença de autoanticorpos que se ligam na superfície das hemácias, causando destruição via sistemas complemento e reticuloendotelial. A AHAI pode ser de origem primária, secundária ou idiopática. Na primária não é evidenciada nenhuma doença relacionada à produção de autoanticorpos; na secundária, a produção de autoanticorpos está relacionada a uma doença de base sistêmica, a infecções ou às drogas. AHAI é classificada de acordo com a temperatura de reatividade do autoanticorpo, frio ou quente. As doenças linfoproliferativas (DL) são responsáveis por aproximadamente metade dos casos de AHAI por autoanticorpos frio e quente.

**Relato de caso:** C.K.K., masculino, 60 anos, deu entrada no PS do HU-USP para investigação de um quadro de anemia hemolítica identificada em outro serviço. Paciente tinha história de cianose de extremidades há um mês com resolução espontânea, evoluindo para cansaço excessivo ao menor esforço e taquicardia há três semanas. Exames laboratoriais da admissão (HU-USP): Hb 6,4 g/dL, Ht 18,6%, VCM 111,4 fL, CHCM 34,4 g/dL, RDW 16,7%, GB 9.710/mm<sup>3</sup> (Neut: 42%; Linf: 53%; Mono: 4%; Eosi: 1%; Baso: 0%), Plaquetas 237.000/mm<sup>3</sup>, SP com eritroblastos circulantes, policromasia moderada e hemácias aglutinadas. Reticulócitos: 9,15%, LDH: 469U/L e BT: 2,29 mg/dL (BD: 0,62/BI: 1,67). Dosagens de vitamina B12, ácido fólico e eletroforese de hemoglobina normais. O teste de antiglobulina direto foi positivo (IgG e C3d ativo) e o de crioaglutininas positivo 1/1024. Eletroforese de proteínas: Banda monoclonal na região das Betaglobulinas (IgM/Kappa). Imunofenotipagem: Neoplasia de células B maduras CD5 (-) com monoclonalidade Kappa. Os exames indicam o diagnóstico de AHAI por autoanticorpos frio e quente (secundária a DL). Foi iniciado tratamento com corticoide (prednisona 60 mg/dia) com melhora dos sintomas clínicos e Hb em ascensão. Paciente encaminhado ao ambulatório de hematologia para realização de exames complementares e continuidade no tratamento. **Discussão e conclusão:** A maioria dos casos de AHAI está relacionada com etiologia que altera a atividade imune (infecções, doenças autoimunes, imunodeficiências, gestação ou DL). No entanto, DL representam cerca de metade dos casos das AHAI secundária com ambos os autoanticorpos (frio e quente). AHAI padrão misto ocorre em cerca de 5% das AHAI e tende a ser mais grave. AHAI a quente (60% a

70% dos casos) é causada por autoanticorpos eritrocitários da classe IgG. AHAI a frio (20% a 30% dos casos) é causada por autoanticorpos eritrocitários da classe IgM, que normalmente reagem em temperaturas mais baixas (0 a 4°C). Embora a associação entre AHAI e DL esteja descrita na literatura, o mecanismo fisiopatológico é incerto, podendo estar relacionado a autoanticorpos produzidos diretamente por células neoplásicas. Outra hipótese especula uma via paraneoplásica na qual anticorpos contra células tumorais atuam de modo secundário em eritrócitos. O tratamento habitual da AHAI de padrão misto é baseado em imunossupressão com corticoterapia. O tratamento da doença primária habitualmente é eficaz no controle hemolítico. Diante do exposto, AHAI padrão misto é uma condição rara e, quando detectada, são indicadas investigações clínica e laboratorial com o objetivo de identificar patologias subjacentes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.047>

### THE RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 RESOLVE TRIAL INVESTIGATING THE EFFICACY OF VOXELOTOR WITH STANDARD OF CARE IN THE RESOLUTION OF LEG ULCERS IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE

C Minniti <sup>a</sup>, C Hoppe <sup>b</sup>, S Bradley <sup>b</sup>, J Doss <sup>b</sup>,  
D Purdie <sup>b</sup>, F Montealegre-Golcher <sup>b</sup>, A Crouch <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Albert Einstein College of Medicine, New York,  
United States

<sup>b</sup> Global Blood Therapeutics

**Objectives:** In sickle cell disease (SCD), polymerization of deoxygenated sickle hemoglobin (HbS) is the major pathological process that leads to red blood cell sickling and hemolysis. In addition to the major complications of SCD, including hemolytic anemia, inflammation, and vascular occlusion, patients often experience secondary complications such as stroke, organ damage, shortened lifespan, and painful and debilitating skin ulcers. Given the lack of registries and large prospective studies examining leg ulcers, their prevalence among individuals with SCD is likely underestimated but varies widely by geographic region: 43% in Brazil, 30% in Jamaica, 27% in Nigeria, 19% in Ghana, 13% in Sierra Leone, 8% in Saudi Arabia, and 1% to 5% in the US. Voxelotor, a HbS polymerization inhibitor that targets the underlying SCD pathology, is approved in the US for treatment of SCD in patients aged ≥4 years and in the UK, EU, and UAE for patients aged ≥12 years. In a post hoc analysis of voxelotor-treated patients from the pivotal HOPE trial (NCT03036813), leg ulcers resolved within 24 weeks in 10 out of 14 patients and improved or resolved by week 72 in 13 out of 14 patients. **Material and methods:** RESOLVE is an ongoing phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial investigating the efficacy of voxelotor with standard of care (SOC) in the resolution of leg ulcers in patients with SCD. The study will be conducted at sites in Brazil (9), Nigeria (7), and Kenya (5). Target study enrollment is 80 patients aged ≥ 12 years with a confirmed diagnosis of SCD (HbSS or HbSβ<sup>0</sup> genotype) and ≥1 cutaneous ulcer on the lower extremity (leg,