

^d Department of Haematology, Christian Medical College (CMC), Vellore India

^e Centre for Stem Cell Research (CSCR), inStem, Vellore, India

^f Sanofi Medley Farmaceutica Ltda, Suzano, Sao Paulo, SP, Brazil

^g Sanofi, Cambridge, MA, USA

^h Sanofi, Waltham, MA, USA

ⁱ The National Hemophilia Centre, The Amalia Biron Thrombosis Research Institute, Sheba Medical Centre, Ramat Gan, Israel

Background: Fitusiran, a Subcutaneous (SC) investigational siRNA therapeutic, lowers Antithrombin (AT) to increase thrombin generation and rebalance haemostasis in people with Haemophilia (PwH) A or B, regardless of inhibitor status. We report interim safety and efficacy of the fitusiran Antithrombin-based Dose Regimen (AT-DR) in a Phase 3 Open-Label Extension (OLE) study (ATLAS-OLE; NCT03754790). **Materials and Methods:** Males aged ≥ 12 -years with severe haemophilia A or B, with or without inhibitors, who completed a fitusiran Phase 3 study were enrolled. The original 80 mg SC monthly (QM) dose regimen [ODR] was adjusted to the AT-DR, targeting AT activity levels 15%–35% to mitigate adverse events. Participants received fitusiran prophylaxis 50 mg or 20 mg every other month (Q2M) or QM. Doses were individually adjusted to achieve target AT activity. Safety was compared with the ODR across all fitusiran studies, and efficacy was compared with control groups in the parental studies. **Results and discussion:** Overall, 227 participants were enrolled. Mean (SD) AT level was 23.5 (4.6) on AT-DR. 78% of participants were on Q2M regimes; 38% required zero and 56% required one dose adjustment to achieve AT 15%–35%. Safety analyzes included all participants exposed to fitusiran ($n = 270$ ODR, $n = 286$ AT-DR). For ODR, total patient (pt)-years of exposure was 306.8 (≥ 12 -months exposure $n = 101$). For AT-DR, total patient (pt)-years of exposure was 486.0 (≥ 12 -months exposure $n = 238$). The exposure-adjusted incidence rate of adverse events was substantially reduced on AT-DR: Thrombotic Events (TE) (ODR 2.28 vs. AT-DR 0.82/100 pt-years), ALT/AST $> 3 \times$ ULN (ODR 16.62 vs. AT-DR 2.26/100 pt-years), and cholecystitis/cholelithiasis (ODR 14.67 vs. 2.26/100 pt-years). All TE had significant contributing risk factors. Median ABR (IQR) was 3.7 (0.0; 7.5); 1.9 (0.0; 5.6) in PwH with inhibitors and 3.8 (0.0; 11.2) in PwH without inhibitors. Superior bleed control was demonstrated vs on-demand Clotting Factor Concentrations (CFC)/By Passing Agents (BPA) in PwH with or without inhibitors (73% and 71% reductions, $p < 0.0006$, 0.0001, respectively). Bleed rate was reduced by 70% vs. BPA prophylaxis ($p = 0.0002$) and was comparable with CFC prophylaxis ($p = 0.6$). **Conclusions:** In this study, the fitusiran AT-DR targeting AT levels of 15%–35% improved the safety profile substantially versus the ODR and maintained bleed protection in PwH A or B, with or without inhibitors, with most on a Q2M regimen.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.948>

SURGICAL EXPERIENCE IN PEOPLE WITH HEMOPHILIA A OR B WITH AND WITHOUT INHIBITORS RECEIVING FITUSIRAN

Alok-Srivastava ^{a,b}, Pencho-Georgiev ^c, Toshko-Lissitchkov ^d, M V-Ragni ^e, Juliana-Aragao ^f, L A-Menapace ^g, Yuqian-Shen ^h, Marja-Puurunen ^g, Marek-Demissie ^g, S W-Pipe ⁱ

^a Department of Haematology, Christian Medical College (CMC), Vellore India

^b Centre for Stem Cell Research (CSCR), inStem, Vellore, India

^c University Multiprofile Hospital for Active Treatment “Sveti Georgi” and Medical University Plovdiv, Bulgaria

^d Clinic Specialized Hospital for Active Treatment of Haematological Diseases, Sofia, Bulgaria

^e University of Pittsburgh and Hemophilia Center of Western Pennsylvania (HCWP), Pittsburgh, PA, United States

^f Sanofi Medley Farmaceutica Ltda, Suzano, São Paulo, SP, Brazil

^g Sanofi, Cambridge, MA, United States

^h Sanofi, Bridgewater, NJ, United States

ⁱ Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan (UM), Ann Arbor, MI, United States

Background: Fitusiran, a subcutaneous, investigational siRNA therapeutic lowers antithrombin to rebalance hemostasis and enhance thrombin generation in People with Hemophilia (PwH) A or B, regardless of inhibitor status. For the management of perioperative hemostasis, Bleed Management Guidelines (BMG) with reduced dose and/or frequency of Clotting Factor Concentrates (CFC), or Bypassing Agents (BPA) were implemented. **Aims:** To describe hemostatic outcomes of major surgeries conducted while on fitusiran prophylaxis in PwHA/B aged ≥ 12 -years, regardless of inhibitor status. **Methods:** All major surgeries in the fitusiran clinical development program until June 2023 were evaluated, including participants on the 80 mg QM and revised antithrombin-based dose regimen. Informed consent and ethics committee approval were obtained for all studies. Procedures conducted during fitusiran prophylaxis and AT activity $< 60\%$ were included. Major surgeries included: opening into a major body cavity, operation on a joint, removal of an organ, operative alteration of normal anatomy, crossing of a mesenchymal barrier, dental extraction of molar teeth or ≥ 3 nonmolar teeth, or tooth implantation. Investigators/surgeon assessed peri-operative hemostatic control based on the ISTH 4-point response scale (excellent/good/moderate/poor). **Results and discussion:** Sixty major surgeries (24 in inhibitor patients) were performed. In 47 (78.3%) major surgeries, BMG were followed, and reduced doses were used as perioperative prophylaxis. Four major surgeries were conducted without additional CFC/BPA. Hemostatic control on the day of the surgery was rated excellent/good in 30/31 (97%) cases following BMG and 9/10 (90%) cases

not following BMG. ATIII concentrate was used to reverse the pharmacodynamic effect of fitusiran in 7 surgeries with an excellent/good hemostatic outcome. No major treatment-related safety concerns were identified perioperatively. Postoperative thrombosis occurred only when dosing exceeded BMG recommendations in 2 participants. **Conclusions:** Major surgeries can be safely and effectively conducted during fitusiran prophylaxis when BMG are followed, irrespective of inhibitor status. Reversal of lowered AT is not necessary.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.949>

PREVALÊNCIA DE INIBIDORES DO FATOR VIII EM PACIENTES COM HEMOFILIA A NO ESTADO DO PARÁ DE 2017 A 2022

ASB Costa, CEL Rolim, LAC Borges, LTVM Francês

Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (Hemopa), Belém, PA, Brasil

Objetivo: A Hemofilia A é uma coagulopatia causada pela deficiência de fator VIII, resultante de uma herança genética ligada ao cromossomo X. Inibidores do fator VIII são anticorpos, em sua maioria de classe IgG, que interferem na ativação do fator VIII infundido. O presente trabalho visa analisar a prevalência de casos de Hemofilia A e de inibidores de fator VIII no estado Pará no período de 2017 a 2022. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal retrospectivo de abordagem quantitativa realizado na Fundação Hemopa em julho de 2024, através da coleta agrupada de dados secundários do sistema Hemovida Web – Coagulopatias e dos boletins do Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil referentes ao período de 2017 a 2022, ambos disponibilizados pelo Ministério da Saúde. As variáveis investigadas incluíram prevalência de pacientes com Hemofilia A e a prevalência de inibidor segundo o teste de triagem. **Resultados:** A prevalência de pacientes com Hemofilia A no estado do Pará, de 2017 a 2022 foi, respectivamente: 427 (4,11%), 430 (4,07%), 438 (4,05%), 444 (4,04%), 450 (4,04%) e 460 (4,04%). Quanto à prevalência de inibidores, os resultados positivos foram: 9 (21,40%) em 2017, 7 (1,65%) em 2018, 6 (1,39%) em 2019, 10 (2,29%) em 2020, 11 (2,48%) em 2021 e 14 (3,06%) em 2022. Os resultados negativos, foram: 308 (73,33%), 327 (76,94%), 332 (77,03%), 329 (75,29%), 338 (76,13%) e 345 (75,33%). Os casos não testados ou com resultado não informado foram: 103 (24,52%) em 2017, 91 (21,41%) em 2018, 93 (21,58%) em 2019, 98 (22,43%) em 2020, 95 (21,40%) em 2021 e 99 (21,62%) em 2022. **Discussão:** A prevalência de pacientes com hemofilia A variou de 4,11% em 2017 para 4,04% em 2022, notou-se que o Pará permaneceu ao longo dos anos como o estado da região norte com maior prevalência de casos. A administração de fator VIII recombinante ou plasmático é uma terapêutica eficaz para pacientes com hemofilia A, entretanto, presença de inibidores é uma complicação significativa durante o tratamento. O desenvolvimento desses aloanticorpos depende de diversos fatores não genéticos e genéticos como a duração do tratamento e mutações no gene de FVIII, respectivamente. A prevalência de inibidores entre os pacientes com hemofilia A varia de

acordo com a gravidade da doença, sendo 5% a 7% no geral e de 12% a 13% em casos graves. Paralelamente, a prevalência de inibidor no período analisado variou de 2,14% em 2017 para 3,06% em 2022, além disso, observou-se uma diminuição no número de pacientes não testados ou com resultados não informados ao longo dos anos, com 24,52% em 2017 e 21,62% em 2020. Desse modo, os dados de prevalência deste estudo estão em concordância com a literatura, no entanto, destaca-se que a média de 22,16% de pacientes sem testes realizados ou informados é uma taxa significativa e a investigação da presença de inibidores é fundamental para prevenir complicações, adequar o tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. **Conclusão:** A compreensão da prevalência de inibidores de fator VIII é fundamental para o planejamento de ações que resultem em melhor qualidade de vida dos pacientes hemofílicos no estado do Pará, bem como a necessidade de ampliação da triagem. Por fim, destaca-se também a necessidade do desenvolvimento de pesquisas futuras com variáveis epidemiológicas e de fatores de risco para desenvolvimento do inibidor nesta população.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.950>

ESTUDO SOCIOEPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DOS PORTADORES DE COAGULOPATIAS NO ESTADO DO ACRE

KS Macedo^a, TS Moreira^a, DC Smielewski^a, RCA Carvalho^a, BC Almeida^a, RG Oliveira^a, LHL Bastos^a, JA Kitano^a, TCP Pinheiro^{a,b}

^a Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemoacre), Rio Branco, AC, Brasil

Objetivo: Descrever o perfil dos pacientes com coagulopatias no estado do Acre, focando em aspectos socioepidemiológicos e clínicos. **Metodologia:** Estudo observacional descritivo, realizado no Acre, nos meses de julho a agosto de 2024. Foram coletados dados demográficos e clínicos de pacientes com coagulopatias atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Acre – Hemoacre. As variáveis analisadas foram idade atual no momento do estudo, sexo (masculino e feminino), etnia (pardos, brancos, indígenas e não informado), tipo de coagulopatia (hemofilia A, hemofilia B, doença de von Willebrand e outras), histórico médico de sangramento (sim ou não), histórico familiar de coagulopatia (sim e não) e sorologia (positivo, negativo, não realizadas). **Resultados:** No hemocentro coordenador do estado do Acre, há 64 pacientes com diagnóstico de coagulopatias hereditárias, sendo 51 do sexo masculino (79,68%) e 13 do sexo feminino (20,31%). Em relação à etnia, 4 pacientes (6,25%) se declaravam pardos, 4 (6,25%) brancos, 2 (3,13%) indígenas e 54 (84,37%) registros não havia referência à etnia do paciente. A média de idade dos pacientes no momento do estudo foi de 28 anos, com variação de 4 a 78 anos. Do total, 17 pacientes (26,56%) tinham histórico familiar de coagulopatias. As principais coagulopatias foram hemofilia A (43 casos, 67,18%), hemofilia B (8 casos, 12,5%) e doença de von Willebrand (8 casos, 12,5%). Das outras