

^f Division of Hematology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

^g Vascular Medicine and Haemostaseology, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany

^h Institute of Experimental Hematology and Transfusion Medicine, University Hospital Bonn, Medical Faculty, University of Bonn, Bonn, Germany

ⁱ Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center and Fondazione Luigi Villa, Milan, Italy

^j Università degli Studi di Milano, Department of Pathophysiology and Transplantation, Milan, Italy

^k BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, USA

^l GENER8-1 Trial Group

Objectives: Valoctocogene roxaparvovec (AAV5-hFVIII-SQ), a gene transfer therapy for severe hemophilia A, enables endogenous factor VIII (FVIII) production to prevent bleeding. We present efficacy and safety outcomes 4-years post-valoctocogene roxaparvovec treatment in the GENER8-1 trial. **Material and methods:** In the open-label, multicenter, phase 3 GENER8-1 trial (NCT03370913), 134 adult men with severe hemophilia A (FVIII ≤ 1 IU/dL) without FVIII inhibitors received 6E13 vg/kg valoctocogene roxaparvovec (Intention-To-Treat [ITT] population). Bleeds and FVIII use were self-reported after regular prophylaxis cessation (scheduled Week [W]4). The rollover population, which included 112 HIV-negative participants who enrolled from a non-interventional study, was used for comparisons with baseline FVIII use and bleeding rate. Chromogenic (CSA) and One-Stage Assay (OSA) FVIII activity were assessed in 132 HIV-negative participants (modified ITT [mITT] population). Safety was assessed in the ITT population. **Results:** In the ITT population, 118/134 participants completed W208; 24/134 participants resumed prophylaxis. In the rollover population, mean annualized treated bleeding rate was 0.8 bleeds/y, mean annualized bleeding rate for all bleeds was 1.3 bleeds/y, and mean annualized FVIII infusion rate was 6.1 infusions/y over 4-years. During year 4, 81/110 (73.6%) participants had 0 treated bleeds and 68/110 (61.8%) participants had 0 bleeds regardless of treatment. At W208, mean CSA and OSA FVIII activity were 16.1 and 27.1 IU/dL in the mITT population respectively. At W260, mean CSA and OSA FVIII activity were 18.0 and 25.5 IU/dL for the mITT subgroup dosed ≥ 5 -years prior. FVIII activity (CSA) ≥ 40 , ≥ 5 to < 40 , ≥ 3 to < 5 , and < 3 IU/dL was verified in 10/130 (7.7%), 68/130 (52.3%), 18/130 (13.8%), and 34/130 (26.2%) of participants, respectively. During year 4, the most common adverse event was alanine aminotransferase (ALT) elevation (56/131 participants; ALT $>$ upper limit of normal or $\geq 1.5\times$ baseline); no participants initiated immunosuppressants for ALT elevation. **Conclusions:** At four years post valoctocogene roxaparvovec therapy, bleed control and FVIII expression were maintained in the majority of patients. No new safety signals emerged.

Conflict of Interest: Prof Margareth C Ozelo has served as an investigator for BioMarin Pharmaceutical Inc. Funding: BioMarin Pharmaceutical Inc has funded the study.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.964>

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA IMPLANTAÇÃO DO PAINEL GENÉTICO PARA TROMBOFILIA HEREDITÁRIA FINANCIADO PELO SUS NO ESPÍRITO SANTO (ES)

LS Batista ^a, DRC Silva ^{a,b}, EN Vargas ^b, EA Alves ^b, AR Pegos ^b, ASS Zetum ^a, FDS Alvarenga ^a, RSD Reis ^a, DD Meira ^a, ID Louro ^a

^a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

^b Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

Objetivo: Analisar os indicadores laboratoriais para o aumento das investigações de Trombofilia Hereditária (TH) solicitadas ao Laboratório de Hemostasia (LHT) referência do ES após a pandemia por COVID-19, bem como propor uma Análise de Custo-Efetividade (ACE) para implementar um painel genético de TH no serviço. **Materiais e métodos:** Foram analisados os indicadores de desempenho para o perfil de Avaliação Trombótica (AT) dos últimos 5 anos (antes e após a COVID-19) no LHT. A ACE para implementação do painel genético básico de TH no serviço foi realizada após a preparação de um Estudo Técnico Preliminar (ETP). Previstos: A) Licitar o serviço, com cotações de no mínimo quatro potenciais fornecedores, Considerando a média de 25 painéis/mês e 300/ano e B) Implantação de novo laboratório de biologia molecular (BIOMOL) na instituição que realize esses ensaios inicialmente. O painel genético básico de TH inclui as genotipagens para as variantes de F2 (G20210A, Mutação da Protrombina) e F5 (G1691A, Fator V de Leiden). Para evidenciar a necessidade dos testes moleculares, foram genotipados 65 pacientes para F5 e F2 direcionados ao serviço no período de dez/23 a ago/24. Os ensaios foram realizados no Núcleo de Genética Humana e Molecular da UFES, utilizando SNP rs6025 e SNP rs1799963 por PCR em tempo real (Quanti Studio3) com sondas TaqMan (ThermoFisher). **Resultados:** A série temporal dos indicadores do LHT foi analisada de 2019-2023. Foi evidenciado um acréscimo em torno de 45% nos pedidos de ensaios relacionados ao anticoagulante lúpico/anticorpos antifosfolipídicos e 25% na investigação de alterações nos na proteína C, antitrombina III e proteína S livre. Os ensaios demonstraram que cerca de 20% dos pacientes genotipados para F5 e F2 possuíam alguma das variantes patogênicas. Foi estimado o custo para implementar ensaios de BIOMOL para esses dois genes como mais um serviço oferecido pelo ambulatório de Hematologia do HEMOES são: A) Média de R\$ 200.000,00/ano via terceirização, e B) Média de R\$ 600.000,00 para a implementação do laboratório de BIOMOL no primeiro ano (instalações físicas/equipamentos), R\$ 32.000,00/ano para a compra dos reagentes/

insumos dedicados ao painel de TH e R\$ 62.265,96 para a contratação de Recursos Humanos especializados/ano, conforme ETP e salários base/SESA. **Discussão:** A frequência de variantes patogênicas observadas neste trabalho indica um risco aumentado para TH nos pacientes direcionados ao centro de referência, principalmente após a pandemia por COVID-19. A curto prazo, terceirizar os ensaios é viável e rápido. A médio/longo prazo, a implantação de um laboratório dedicado à BIO-MOL reduz custos anuais, propicia ampliação do serviço diagnóstico para outras doenças e fortalece o serviço como referência no diagnóstico de coagulopatias. No ES não há triagem molecular para o painel de TH disponibilizado pelo SUS. É imperativo que esses ensaios passem a ser ofertados pelo Estado para garantir um cuidado integral e equitativo aos seus cidadãos, conforme preconiza a política pública de saúde nacional. **Conclusão:** Implementar um painel genético para TH financiado pelo SUS no ES é uma medida viável e economicamente justificável a longo prazo. A ACE sugere que a identificação precoce de predisposições trombofílicas pode reduzir significativamente os custos associados ao tratamento de complicações tromboembólicas, promovendo um cuidado mais eficiente e personalizado aos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.965>

BLEEDING RATE, FVIII UTILIZATION, CORTICOSTEROID USE, QUALITY OF LIFE AND SAFETY 4-YEARS AFTER GENE TRANSFER WITH VALOCTOCOGENE ROXAPARVOVEC IN A BRAZILIAN COHORT: RESULTS FROM GENER8-1

MC Ozelo ^{a,b}, GGY Hayakawa ^{a,b}, ANL Prezotti ^c, MH Cerqueira ^d, PR Villaça ^e, C Lorenzatto ^f, T Robinson ^g

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^c Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brazil

^d Hemocentro do Estado do Rio de Janeiro (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^f Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (Hemepar), Curitiba, PR, Brazil

^g BioMarin Pharmaceuticals Inc, Novato, CA, USA

Objectives: To evaluate Annualized Bleeding Rate (ABR), Factor (F)VIII consumption, corticosteroid use, quality of life (QoL) and safety outcomes after 4-years post-gene transfer in the Brazilian cohort. **Material and methods:** In the GENER8-1 trial (NCT03370913), a cohort of 18 Brazilian men with severe hemophilia A (FVIII ≤ 1 IU/dL) without inhibitors were infused with 6×10^{13} vg/kg valoctocogene roxaparvovec. Self-reported

ABR and FVIII consumption (after Week [W] 4) through data cutoff were compared to baseline. QoL per Haemo-QOL-A and EQ-5D-5L, corticosteroid utilization and safety were assessed. **Results:** Eighteen participants (mean [Standard Deviation, SD] age, 28.3 [6.8]; mean [SD] weight, 81.2 kg [19.4]) completed 4-years of follow-up. Six (33.3%) participants presented with any grade 3 and above adverse events (AE). No participants initiated corticosteroids after W13. At year (Y) 4, 9 participants (50%) hadn't presented any treated bleeds and treated ABR was 0.4 (SD 0.8). Annualized FVIII utilization was 63.91 U/kg/yr (SD 114.61) W5 up to W208. As for QoL, mean $\pm$ SD for HEMO-QoL-A was 7.8 ± 10.7 and for EQ-5D was 0.04 ± 0.12 at Y4, with an improvement from baseline exceeding the anchor-based clinically important difference (5.5 and 0.03, respectively). **Discussion:** The safety profile of valoctocogene roxaparvovec in the Brazilian cohort is consistent with previously observed in the GENER8-1 ITT population, with no new safety signals. In Y4, ABR maintained a reduction of over 70% from the baseline and clinically relevant improvements in Haemo-QOL-A Total Score and EQ-5D-5L were also observed. **Conclusions:** After 4-years of follow-up, a single infusion of valoctocogene roxaparvovec provided durable bleeding protection and improved QoL with acceptable safety profile in Brazilian patients. The robust hemostatic efficacy relative to FVIII prophylaxis and the safety profile promoted by valoctocogene roxaparvovec in the Brazilian cohort were not distinct from the previously observed in the whole study cohort.

Disclosure: I have served as co-investigator of the GENER8-1 trial. Funding: BioMarin Pharmaceutical Inc has sponsored the study.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.966>

ANÁLISE DA MORTALIDADE POR DEFICIÊNCIA HEREDITÁRIA DO FATOR VIII (HEMOFILIA): UM PERFIL EPIDEMIOLÓGICO BRASILEIRO

GDS Almeida ^a, GS Guerato ^b, LHMSG Gracioli ^c, TC Hephher ^d, MV Meireles ^d, LM Franco ^e, LS Monteiro ^f, LV Rodrigues ^a, NC Castro ^a, JAAO Neto ^g

^a Universidade de Rio Verde (UnirV), Formosa, GO, Brasil

^b Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS), São Caetano do Sul, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ), Jundiaí, SP, Brasil

^d Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil

^e Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

^f Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife, PE, Brasil

^g Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Vilhena, RO, Brasil

Objetivos: Evidenciar o perfil epidemiológico da mortalidade por Deficiência Hereditária do Fator VIII entre os anos de 2018 a 2022 no Brasil. **Material e métodos:** Trata-se de um perfil