

# CARTA ALBĂ A HEMOFILIEI



O analiză asupra managementului  
hemofiliei în România și cum poate fi  
îmbunătățită viața pacienților cu  
această afecțiune

# Ce este hemofilia A?

Hemofilia este o **boală ereditară gravă a sângelui**, care face ca **sângele unei persoane să nu se coaguleze normal**, ducând la sângerări necontrolabile, care pot avea loc spontan sau în urma unor traumatisme minore.



Boala poate **reduce semnificativ calitatea vieții** pacienților și a familiilor acestora<sup>1</sup>.

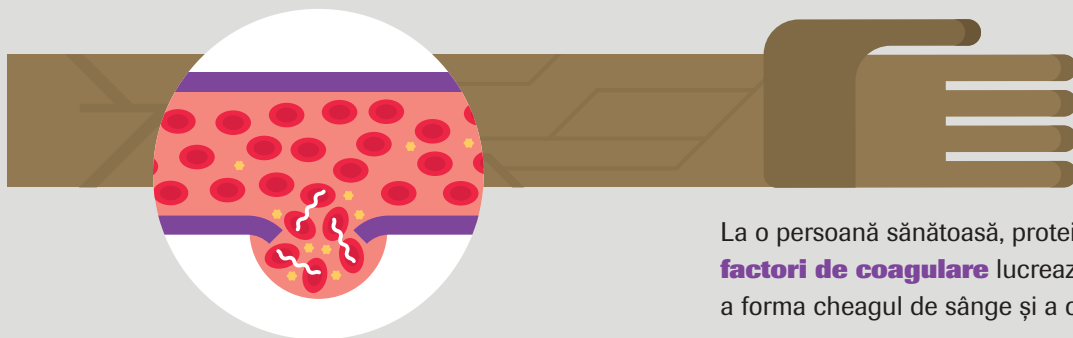
**Hemofilia A** este cea mai des întâlnită formă a bolii, ce afectează

**~320.000** persoane la nivel global<sup>2,3</sup>



**50-60%** dintre aceștia suferă de hemofilie severă<sup>4</sup>.

## Ce se întâmplă în sângele unei persoane cu **hemofilia A**?

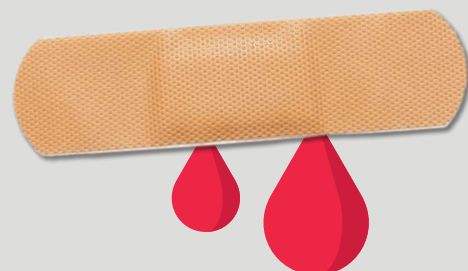


Persoanele cu hemofilie A **nu au suficient sau deloc** factorul de coagulare numit

**Factor VIII**

cea ce împiedică coagularea normală a sângelui.

La o persoană sănătoasă, proteinele numite **factori de coagulare** lucrează împreună pentru a forma cheagul de sânge și a opri sângerarea



---

**CARTA ALBĂ A HEMOFILIEI**  
**O analiză asupra managementului**  
**hemofiliei în România și cum poate**  
**fi îmbunătățită viața pacienților cu**  
**această afecțiune**

**București 2020**

---

---

## CUPRINS

<b>Cuvinte înainte</b>	4
<b>Sumar executiv</b>	8
<b>1. Despre hemofilie: definirea și înțelegerea bolii</b>	10
1.1 Simptomele hemofiliei A	12
1.2 Etapele de diagnosticare și nivelurile de severitate	13
1.3 Etapele diagnosticării hemofiliei	14
1.4 Exacerbări și complicații ale bolii	14
<b>2. Conștientizarea bolii și a gravității acesteia la nivelul societății, familiei și bolnavului</b>	16
2.1 Percepția asupra hemofiliei în România	17
2.2 Prevalența și incidența hemofiliei în România	17
2.3 Circuitul pacientului cu hemofilie	19
2.4 Impactul asupra calității vieții	21
2.5 Speranța de viață	22
<b>3. Principalele bariere pentru un management optim al bolii în România</b>	23
<b>4. Opțiuni terapeutice disponibile pentru tratamentul pacienților cu hemofilie în România</b>	25
4.1 Accesul și bariere potențiale la tratament	34

---

---

<b>5. Analiză asupra Programului Național de Hemofilie - finanțare, organizare</b>	36
5.1 Organizarea programului național	37
5.2 Finanțarea	38
<b>6. Bune practici în managementul bolii: abordarea holistică, aderența la tratament, acces la servicii medicale și la profilaxie/tratament</b>	42
6.1 Accesul la tratament	43
6.2 Gradul de informare asupra noilor terapii	44
6.3 Aderența la tratament	44
6.4 Alinierea la standardele europene	45
<b>7. Inovația în hemofilie</b>	46
7.1 Produse cu timp de înjumătățire prelungit	47
7.2 Medicina digitală pentru personalizarea administrării terapiei	47
7.3 Administrarea subcutanată	48
7.4 Terapii genice	50
7.5 Editarea genomică	50
<b>8. Recomandări pentru implementarea bunelor practici în România</b>	52

---

---

## CUVINTE ÎNAINTE

### **Prof. dr. Margit Șerban, Membru titular al Academiei de Științe Medicale, Centrul European de Tratament al Hemofiliei**

Hemofilia este una din cele peste 6000-7000 de boli rare , care se află în situația privilegiată de a fi ieșit din rândul celor „orfane“, prin soluția sa terapeutică actuală. Este vorba despre o soluție în permanentă perfecționare, cu șanse revoluționare de optimizare a speranței de viață și a calității acesteia. În aceste condiții, demersurile ce vizează cunoașterea și conștientizarea cunoștințelor actualizate privind hemofilia și tratamentul ei, sunt nu numai binevenite, ci și îmbucurătoare.

Salutăm apariția acestei „Carte albe „ dedicată hemofiliei și asistenței ei și ii dorim să servească scopul propus de îmbunătățire a performanțelor noastre terapeutice: mai multe cunoștințe ne oferă șanse pentru un viitor mai bun.

**„Sharing knowledge makes us stronger\*.”**

\*Motto al Zilei Mondiale de Hemofilie, 2018

---

---

## **Șef lucrări Dr. Ciprian Tomuleasa, Clinica de Hematologie, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuta“ Cluj-Napoca.**

Hemofilia este o afecțiune rară care afectează capacitatea de coagulare a sângelui. Cel mai important aspect al acestei patologii este reprezentat de sângerare (internă sau externă). Sângerarea în articulații provoacă dureri acute și, în timp, daune ireversibile la nivelul articulațiilor (reducând capacitatea persoanei de a-și folosi membrele superioare sau inferioare, mergând până la amputații și dizabilități permanente), reducând astfel calitatea vieții pacientului și capacitatea acestuia de a fi o persoană activă. Uneori, sângerarea se produce la nivel cerebral și este deseori, fatală. Conform atât recomandărilor WFH (World Federation of Hemophilia - Federația Mondială a Hemofiliei) cât și recomandărilor „Protocolului Terapeutic al Hemofiliilor A și B și al Bolii Von Willebrand“ din țara noastră, obiectivele principale pentru pacienții cu hemofilia A care prezintă inhibitori de factor VIII, sunt:

- prevenirea și oprirea sângerărilor provocate de inhibitori (obiectiv imediat);
  - eliminarea inhibitorilor prin ITI - inducerea toleranței imune (obiectiv pe termen lung);
  - ameliorarea bolii cronice articulare;
  - îmbunătățirea calității vieții pacienților;
  - creșterea complianței la tratament.
-

---

## **Daniel Andrei, președintele Asociației Române de Hemofilie, pacient**

Hemofilia este o boală complexă și necesită o abordare cuprinzătoare. Însă una din cele mai grele sarcini cu care ne confruntăm adeseori este să le explicăm persoanelor din afara comunității pacienților cu hemofilie care sunt nevoile acestora și ale familiilor lor. Tocmai de aceea, din anul 1992, de la înființarea Asociației Române de Hemofilie, ne-am propus informarea pacienților și a publicului larg, realizarea de programe psiho-educative desfășurate ce vin în sprijinul pacienților și familiilor acestora iar în relația cu autoritățile am pledat și o facem permanent ca fiecare persoană cu hemofilie din România să primească, conform cerințelor medicale, tratamentul necesar. Dacă punem persoanele cu hemofilie în imaginea unei mese care suportă greutatea acestora, avem nevoie ca această masă să fie rezistentă, nu doar blatul, cât și piciroarele care o susțin. Un picior al mesei ar putea reprezenta comunitatea medicală cu importanța unităților sanitare, alt picior îl reprezintă producătorii de medicamente, al treilea picior simbolizează comunitatea pacienților la nivel național și internațional, iar ultimul picior îl reprezintă instituțiile de resort (Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate) și sistemul de asistență socială. Toate cele patru picioare sunt necesare pentru a sprijini în mod corespunzător persoanele cu hemofilie din țara noastră. Dacă un picior lipsește sau este slab, masa tremură. Oamenii cad și se rănesc. Dacă sunt prezente doar două picioare sau două din ele sunt slăbite, situația este chiar mai riscantă. Mulți oameni cad și se rănesc rău. Alții decedază. Dacă este prezent un singur picior, tabla se va prăbuși cu siguranță. Toți oamenii sunt răniți și mulți mor. La nivelul Uniunii Europene avem numeroase modele de bune practici, astfel încât printr-o voință fermă și comună, coroborată cu armonizarea legislației, putem avea un sistem prietenos și eficient de îngrijire a pacientului cu hemofilie. Și sunt convins că împreună putem reuși.

---



---

## **Nicolae Oniga, președintele Asociației Naționale a Hemofilicilor din România, pacient**

Asociația Națională a Hemofilicilor din România promovează și apără interesele pacienților cu hemofilie, boala Von Willebrand și alte coagulopatii rare din țara noastră.

Hemofilia sau boala Von Willebrand sunt încă o povară pe umerii pacienților și ai familiilor lor. Cu ani înaintea, aceștia aveau un acces aproape de zero la tratament, cunoscând suferința fizică și dizabilități multiple, acces zero la informare asupra bolii și la educație, șansele lor de a duce o viață cât mai aproape de normal fiind astfel minime. De aceea, în urmă cu aproape 24 de ani, s-a înființat Asociația Națională a Hemofilicilor din România, membrii fondatori considerând că persoanele cu deficiențe de coagulare își știu cel mai bine nevoile și sunt cei mai în măsură să își aperse cauza.

De atunci, ANHR acționează neobosit pentru creșterea nivelului de informare și educare a pacienților cu hemofilie și alte deficiențe de coagulare și a familiilor acestora în ceea ce privește boala. De asemenea, se preocupă să cultive interesul copiilor, încă de mici, pentru autocunoaștere și însușirea metodelor de gestionare a situațiilor de criză. Se străduiește să înțeleagă nevoile reale ale pacienților și ale familiilor acestora. Încearcă continuu să îmbunătățească managementul bolii, prin colaborare multidisciplinară (medic hematolog, psiholog, kinezoterapeut).

Nu în ultimul rând, se luptă pentru asigurarea tratamentului pacienților. Hemofilia și boala Von Willebrand sunt boli ce pot fi menținute sub control prin administrarea corectă, promptă și suficientă a produselor antihemofilice. Acest deziderat presupune însă rețele funcționale pentru îngrijirea hemofiliei și aderența totală a pacienților la tratament. În acest sens, România mai are câiva pași de parcurs pentru a asigura tratament și îngrijire multidisciplinară la nivel european care să conducă la o calitate a vieții persoanelor cu hemofilie cât mai aproape de cea a persoanelor sănătoase.

---

---

## **SUMAR EXECUTIV**

---

Carta Albă a Hemofiliei examinează efectele Hemofiliei în România, prin estimarea și analizarea impactului economic și social asupra pacienților, familiilor, bugetului de stat precum și asupra societății în general. Numărul limitat al articolelor de specialitate care explorează această patologie la nivel național a condus la ideea dezvoltării unei evaluări primare, cu ajutorul studiului Ersten Young, pentru o problemă complexă – gestionarea Hemofiliei în România.

Acest document reprezintă o primă inițiativă de a completa vidul important de informație cu privire la patologia menționată. Scopul final al acestui material este sprijinirea dezvoltării unor politici de sănătate bazate pe dovezi, ținute spre îmbunătățirea calității serviciilor furnizate și centrarea acestora în jurul pacienților.

Prezenta carte cuprinde descrierea generală a afecțiunii și a epidemiologiei acesteia (prevalența și incidența bolii, profilul pacientului), identificarea și ilustrarea parcursului pacientului (incluzând aici opțiunile terapeutice disponibile, dar și accesul și barierele potențiale de tratament), estimarea costurilor directe și indirecte ale bolii, precum și estimarea evoluției pacienților cu hemofilie.

Principalele bariere legate de managementul acestei afecțiuni, raportate de către pacienți, sunt lipsa terapiilor inovatoare de pe piața din România, lipsa unor centre comprehensive și de excelență la nivel național, accesul limitat al pacienților la informații și problemele de acces la sistemul național de sănătate.

Carta Albă a Hemofiliei detaliază un management adecvat al fiecărui pacient, care să aibă drept principal obiectiv reducerea numărului și a severității episoadelor hemoragice, ceea ce ar avea un impact direct în scăderea frecvenței complicațiilor și a costurilor economice și sociale generate.

Totodată, acest document evidențiază o serie de măsuri care ar trebui implementate la nivel național de către autorități, astfel încât să se poată asigura pacientului hemofilic din România o calitate a vieții crescută, conform standardelor europene.

În concluzie, o eficientizare a medicației de substituție și introducerea de noi medicamente inovatoare cu valoare profilactică și cost-eficiență dovedită, precum și creșterea numărului de centre comprehensive și de excelență, ar duce la îmbunătățirea aderenței la tratament și un impact pozitiv asupra calității vieții prin reducerea numărului și a severității episoadelor hemoragice.

---

**Capitolul 1**  
**DESPRE HEMOFILIE: DEFINIREA ȘI**  
**ÎNȚELEGEREA BOLII**

---

Hemofilia este o afecțiune hematologică cauzată de o mutație genetică<sup>1</sup>. Aceasta din urmă duce la tulburări ale cascadei coagulării prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII sau IX.

Hemofilia poate fi *congenitală* (transmitere ereditară a mutației genei factorului VIII sau a factorului IX) sau *dobândită*, prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori ai factorilor de coagulare VIII sau IX proprii. Genele factorilor VIII sau IX pot suferi mutații spontane, astfel încât până la 1/3 din cazurile de hemofilie nu sunt determinate genetic.

În funcție de factorul de coagulare implicat au fost descrise două tipuri principale de hemofilie:

- **hemofilia A**, pentru care mutația genetică vizează factorul de coagulare VIII (80-85% din cazuri);
- **hemofilia B (boala Christmas)**, pentru care mutația genetică vizează factorul de coagulare IX (15-20% din cazuri).

Genele responsabile de derularea normală a cascadei coagulării sunt localizate pe cromozomul X, motiv pentru care manifestarea fenotipică a hemofiliei este mult mai frecvent întâlnită la bărbați decât la femei. Bărbații prezintă boala dacă moștenesc cromozomul X cu mutație fie la nivelul genei factorului VIII, fie a factorului IX. Femeile pot, de asemenea, să prezinte hemofilie cu manifestări hemoragice similare sexului masculin, însă mult mai rar. În acest caz, ambii cromozomi X sunt afectați sau unul dintre cromozomi prezintă mutație genetică, iar celălalt lipsește sau este inactiv. În cazul în care un singur cromozom X este afectat, femeia este „purtătoare” a genei mutante ce declanșează hemofilia, având genotipul caracteristic hemofiliei, dar fără manifestări. Femeile „purtătoare” pot transmite cromozomul X pe care se găsește mutația specifică către copiii săi.

Boala începe să se manifeste din prima copilărie. În formele mai severe ale bolii, primele semne apar, de obicei, în momentul în care copilul începe să se târască și să meargă, iar în celelalte forme, mai puțin severe, boala debutează înainte de împlinirea vârstei de doi ani sau, ocazional, mai târziu.

Coagularea sângelui este un proces care se desfășoară prin contribuția factorilor coagulării. Aceste proteine sangvine care controlează sângerările (factorii I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII și factorul von Willebrand) sunt activate precum într-un domino, proces denumit *cascadă a coagulării*. Atunci când una dintre proteine, de exemplu factorul VIII, este absentă, cascada coagulării este întreruptă și coagularea fie nu mai are loc, fie viteza coagulării este mai lentă decât în mod normal. În lipsa unui tratament, sângerarea poate continua zile sau, uneori, săptămâni, punând viața persoanei respective în pericol.

Etapele cascadei coagulării (formarea unui cheag de sânge în cazul lezării vasculare) pot fi sumarizate astfel:

1. Centers for Disease Control and Prevention, Hemofilia, Cauze, disponibil la <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html#>

- **Etapa 1:** Vasul de sânge este lezat și apare sângerarea;
- **Etapa 2:** Apare contractia vasului de sânge, care duce la încetinirea fluxului sangvin în zona afectată;
- **Etapa 3:** Se declanșează procesul de agregare plachetară în care trombocitele se aglutinează la nivelul leziunii peretelui vascular;
- **Etapa 4:** Pe suprafața trombocitelor se activează proteinele coagulării, precum factorii VIII și IX, cu rol în formarea unui cheag de fibrină asemănător „ochiurilor dintr-o plasă”, cu rol în stoparea hemoragiei.

## Simptomele hemofiliei A<sup>2</sup>

Principala manifestare a hemofiliei este reprezentată de hemoragii, care apar ca urmare a tulburărilor de coagulare. Persoanele cu hemofilie A sângerează pentru mai mult timp decât persoanele care nu suferă de această patologie. Hemoragiile pot fi interne (articulații, mușchi) sau externe, cauzate de tăieturi minore, intervenții medicale, dentare sau traumatisme.

Frecvența și severitatea hemoragiilor variază în funcție de nivelul plasmatic de factor VIII al coagulării. Acest nivel variază în mod normal între 50% și 150%. Un nivel de factor sub 50% și gradul de scădere a acestuia determină severitatea manifestărilor clinice:

- **Hemofilie A, formă ușoară** – niveluri de FVIII între 5 – 49 %. Sângerările apar numai după leziuni grave, traumatisme sau intervenții chirurgicale. În multe cazuri, forma ușoară de hemofilie nu este diagnosticată până în momentul în care un traumatism, o intervenție chirurgicală sau o extracție dentară pot determina sângerări prelungite. Primul episod poate să nu apară până la maturitate.
- **Hemofilie A, formă moderată** – niveluri de FVIII între 1 – 5 %. Persoanele cu hemofilie A, formă moderată tind să aibă episoade de sângerare după ce suferă leziuni, dar apar și episoade hemoragice spontane, fără o cauză identificabilă.
- **Hemofilie A, formă severă** – nivel de FVIII < 1%. Persoanele cu hemofilie A, formă severă, se confruntă cu sângerări în urma unei leziuni și pot avea episoade frecvente de sângerare spontană, adesea în articulații și mușchi.

Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare, dar și frecvența episoadelor hemoragice sunt prezentate în tabelul 1 și, respectiv, în tabelul 2 de mai jos.

**Tabel 1:** Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare<sup>3</sup>

Severitatea hemofiliei (nivelul factorului VIII / IX în procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII / IX <1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată.
Moderată (F VIII / IX 1 - 5%)	Rar, hemoragiile pot apărea spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale.
Ușoară (F VIII / IX 5 - 49%)	Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale.

**Tabel 2:** Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare<sup>4</sup>

Localizarea hemoragiilor	Frecvența (%)
Hemartroze	70-80
Hemoragii musculare	10-20
Alte hemoragii majore	5-10
Hemoragii SNC	<5

## Etapele de diagnosticare și nivelurile de severitate

Diagnosticul de hemofilie se suspectează de obicei în urma unui episod hemoragic specific, apărut spontan sau ca urmare a unui traumatism. La pacienții cu hemofilie severă, diagnosticul se pune cel mai frecvent în prima copilărie până la împlinirea vârstei de 1 an, în momentul în care apar diferite lovituri sau traumatisme, deoarece copilul începe să se târască și să meargă. În cazul unui nou-născut, diagnosticul de hemofilie poate fi suspectat în urma analizelor care se fac după naștere, caz în care sângele este recoltat din călcâiul nou-născutului. Un alt semn ar putea fi echimoza apărută în locul de infuzie al vaccinului, la copiii cu vârsta sub un an. În celelalte forme ale bolii, diagnosticul poate fi pus până la împlinirea vârstei de 2 ani sau, ocazional, chiar până la vârsta de 5 ani<sup>5</sup>. Cei cu fenotip mai puțin pronunțat sunt adesea diagnosticați târziu în timpul vieții, fie post-traumatic, fie în cadrul procedurilor de testare dinaintea intervențiilor chirurgicale. În cazul formelor ușoare de deficiență de FVIII, la naștere factorul are o activitate normală, ca mai

3. Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.

4. Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.

5. Morfini M, Longo G, Messori A, Lee M, White G, et al. (1992) Pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII compared with a monoclonally purified concentrate (Hemofil M) The Recombinate Study Group. *Thromb Haemost* 68: 433-435.

apoi să scadă în baseline-ul formei ușoare. În contrast, FIX are activitatea scăzută la naștere și poate dura până la 6 luni să ajungă la nivelurile normale.

## **Etapele diagnosticării hemofiliei**

**1. Suspiciunea de diagnostic**, care are la bază informațiile culese în timpul anamnezei și a examinării antecedentelor familiale ale pacientului. Suspiciunea unui diagnostic de hemofilie apare atunci când persoana prezintă sângerări frecvente ale țesuturilor moi sau hemoragii musculo-scheletale sau când în istoricul familiei există alte persoane cu această afecțiune.

**2. Confirmarea diagnosticului** și precizarea tipului de hemofilie se bazează pe realizarea unei serii de investigații paraclinice care să pună diagnosticul de certitudine al acestei boli.

Testele de screening pentru defectele de coagulare vor prezenta un timp de tromboplastină parțial activat (aPTT) modificat, dar un timp de protrombină (PT) normal și un timp de trombină normal (TT)<sup>6</sup>. Diagnosticul pozitiv de certitudine se pune prin teste paraclinice care măsoară nivelul și activitatea FVIII.

Înainte de a se impune un diagnostic genetic, este imperativă realizarea unui examen clinic complet și a determinării nivelului plasmatic al factorilor de coagulare.

**3. Precizarea formei de severitate a hemofiliei** se bazează pe determinarea concentrației plasmatice a factorului de coagulare VIII prin metoda coagulometrică sau cromogenică.

**4. Identificarea principalei complicații (la pacientul deja diagnosticat):** identificarea inhibitorilor anti-FVIII, testele cele mai accesibile fiind: testul Bethesda, testul de recovery și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII.

## **Exacerbări și complicații ale bolii**

Ghidul privind managementul hemofiliei, publicat de Federația Internațională de Hemofilie<sup>7</sup>, prezintă următoarele tipuri de complicații ale hemofiliei:

- **Complicații musculo-scheletale**

Cele mai frecvente arii de sângerare sunt reprezentate de articulațiile și mușchii extremităților. În funcție de severitatea afecțiunii, episoadele de sângerare pot fi frecvente și fără o cauză aparentă. În cazul copiilor cu hemofilie în formă severă, prima hemartroză are loc în mod obișnuit atunci când copilul începe să se târască și să meargă, de obicei înainte de vârsta de doi ani.

În cazul în care este tratată în mod inadecvat, sângerarea repetată va duce la deteriorarea progresivă a articulațiilor și a mușchilor, pierderea severă a funcției motorii, atrofie musculară, durere și deformarea articulațiilor în decursul primilor zece până la douăzeci de ani din viață.



## ▪ Apariția inhibitorilor

Apariția inhibitorilor este evaluată la intervale regulate, la pacienții care primesc terapie de substituție cu factor VIII sau dacă nu există răspuns la aceasta. Se determină printr-un test bazat pe aPTT, unde titrul inhibitorilor este măsurat în unități Bethesda. O unitate Bethesda reprezintă cantitatea de anticorpi care inactivează în 2 ore la 37°C jumătate din nivelul de FVIII al unei plasmă normale (factor VIII rezidual 50%). În România, testarea pentru inhibitori a pacienților cu hemofilie diferă substanțial în practică, în comparație cu recomandările ghidurilor.

Prezența „inhibitorilor“ reprezintă complicația majoră în hemofilie și se manifestă prin apariția anticorpilor IgG (imunoglobulina G) care neutralizează factorii de coagulare, consecutiv expunerii la tratamentul de substituție cu factori ai coagulării.

Apariția acestei complicații trebuie investigată medical în special la pacienții care nu prezintă răspuns clinic la factorii de coagulare, mai ales dacă pacientul a fost anterior responsiv. În această situație, recuperarea preconizată și timpul de înjumătățire (perioada de eficiență terapeutică a cantității de factor administrată pacientului) al factorului de coagulare transfuzat sunt puternic diminuate.

Inhibitorii sunt cel mai des întâlniți la persoane cu hemofilie în formă severă în comparație cu cei cu forme ușoare sau moderate. Incidența cumulativă (riscul pe întreaga durată a vieții) de dezvoltare a inhibitorilor în cazul hemofiliei A în forma severă este cuprinsă între 20% - 30% și aproximativ 5% - 10% în cazul formei ușoare sau moderate. Inhibitorii se dezvoltă mult mai rar la pacienții cu hemofilie B, afectând mai puțin de 5% dintre aceștia.

În hemofilia severă, prezența inhibitorilor nu modifică locul, frecvența sau severitatea sângerării. În formele moderate și ușoare de hemofilie, inhibitorii pot neutraliza sinteza endogenă de factor VIII, transformând astfel fenotipul pacientului într-o formă severă. Sângerările din hemofilia moderată/ușoară complicată cu inhibitori seamănă mai mult cu cele observate la pacienții cu hemofilie dobândită din cauza dezvoltării de auto-anticorpi împotriva factorului VIII (predominanță mucoasă, cutanată, urogenitală, gastrointestinală). Astfel, riscul de complicații severe sau chiar deces prin sângerare masivă este semnificativ la acești pacienți.

În toate formele de boală, prezența inhibitorilor face dificilă terapia de substituție cu factori de coagulare. Din acest motiv, pacienții aflați pe tratament substitutiv ar trebui verificați pentru eventuala dezvoltare de inhibitori.

Managementul sângerărilor la pacienții cu inhibitori trebuie făcut sub supravegherea unui centru cu experiență. Alegerea opțiunii terapeutice ar trebui să fie bazată pe nivelul măsurat de inhibitori, analiza răspunsului clinic la tratament, natura și locul sângerării.

- **Infecțiile transmise în timpul transfuziilor și alte complicații infecțioase**

Apariția și transmiterea HIV, VHB și VHC (virusurile hepatice B și C) prin intermediul produselor cu factor de coagulare a avut ca rezultat o mortalitate ridicată a persoanelor cu hemofilie în anii 1980 și la începutul anilor 1990. În prezent, transmiterea HIV, VHB și VHC prin administrarea tratamentului de substituție a fost aproape complet eliminată. Nu există raportări oficiale actuale pentru România ale numărului total al persoanelor diagnosticate cu hemofilie care au o infecție virală hepatitică activă.

Pe măsură ce în acest domeniu se dezvoltă noi tratamente, infecțiile transfuzionale transmise la persoanele cu hemofilie devin din ce în ce mai bine gestionate de către specialiști.

---

**Capitolul 2**  
**CONȘTIENTIZAREA BOLII ȘI A GRAVITĂȚII**  
**ACESTEIA LA NIVELUL SOCIETĂȚII, FAMILIEI ȘI**  
**BOLNAVULUI**

---

## Percepția asupra hemofiliei în România

**Peste 75% dintre români au auzit despre existența bolii**, ceea ce sugerează un grad de cunoaștere ridicat al cetățenilor față de această afecțiune, conform datelor studiului Avangarde<sup>8</sup>. Mulți dintre cei care au declarat că au auzit despre hemofilie nu cunosc care sunt simptomele bolii, spre deosebire de cancer, hepatită și tuberculoză, care sunt afecțiuni mult mai cunoscute.

7,8% din populația interviuată cunoaște pe cineva care suferă de hemofilie. Majoritatea celor care știu ce înseamnă această afecțiune consideră că pacienții din România au acces la tratamentul specific. Cu toate acestea, studiul Avangarde arată că peste 70% dintre români consideră că în alte țări UE sunt disponibile tratamente mai eficiente și mai moderne pentru această afecțiune și că accesul pacienților din UE la tratamente pentru hemofilie este mai ușor decât cel al pacienților din România.

## Prevalența și incidența hemofiliei în România

Conform „World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey“, publicat în 2019, în România este estimat un număr de 1.615 persoane cu hemofilie A, ceea ce încadrează această boală, conform definiției acceptate în Uniunea Europeană, ca fiind o boală rară și inclusă în Orphanet, portalul european al bolilor rare. Conform aceleiași baze de date, în țările din categoria celor cu venituri medii superioare (bazat pe World Bank Group 2015 rankings for GNI/capita) din care face parte și România, 47,5% dintre pacienți suferă de o formă severă de hemofilie.

Conform Federației Internaționale de Hemofilie, aproximativ 10 din 100.000 de persoane se nasc cu hemofilie A, în timp ce aproximativ 2 din 100.000 de persoane se nasc cu hemofilie B<sup>9</sup>.

**Tabel 3:** Surse utilizate pentru estimarea prevalenței și a incidenței

Indicator	Studiu/Sursa datelor	Valoare	An publicație/ date	Regiune geografică
Prevalența	World Federation of Hemophilia, Annual Global Survey 2019.	1615	2019	Estimare România
Incidența	CHES study (2017) <sup>10</sup>	1/5000 nașteri	2017	Europa
	Orphanet (2017)	masculine – 16 cazuri <sup>11</sup>		Estimare România
	Institutul Național de Statistică			
Număr pacienți unici internați	Școala Națională de Sănătate Publică și Management Sanitar	726	2017	România
Număr pacienți tratați în cadrul Programului Național de Hemofilie	Casa Națională de Asigurări de Sănătate	856	2017	România

**Tabel 4:** Număr de pacienți pe segmente populaționale

Tip/subtip patologie	Număr total (estimare)	0-4 ani	5-13 ani	14-18 ani	19-44 ani	45+ ani
Hemofilie A	1615	67	181	109	698	560
Hemofilie A forma severă	768	32	86	52	332	266
Hemofilie A cu inhibitori	47	2	5	3	21	16
Pacienți cu intervenții chirurgicale/ ortopedice majore	112	5	13	7	49	38

Conform literaturii de specialitate, 7% din totalul populației cu hemofilie A prezintă inhibitori de FVIII<sup>12</sup>. La numărul raportat de 1615, în România ar trebui să fie diagnosticați în jur de 113 pacienți cu hemofilie A și inhibitori de FVIII. Rata mică de diagnostic pune un semn de întrebare în ceea ce privește eficiența programului de testare.

### Circuitul pacientului cu hemofilie

Profilul pacientului român cu hemofilie, conturat pe baza răspunsurilor la chestionarul calitativ administrat în cadrul studiului „Impactul Hemofiliei A în România”<sup>13</sup>, realizat de EY în anul 2018, evidențiază că pacientul român cu hemofilie:

- are vârsta medie de 40 de ani;
- este bărbat;
- se află într-o formă de angajare;
- este în cele mai multe cazuri diagnosticat cu hemofilie A, forma severă;
- are această boală de peste 20 de ani;
- în prezent se află sub tratament cu factor de coagulare (tratament la cerere - „on demand”).

10. O'Hara J., Hughes D., Camp C., Burke T., Carroll L., Diego DG (2017). The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. Orphanet Journal of Rare Disease 12(1):106.

11. La o populație totală de 19.705.301.

12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3629762/>

13. Studiul „Impactul Hemofiliei A în România”, realizat de EY pentru Roche Romania, [https://www.roche.ro/content/dam/rochexx/roche-ro/roche\\_romania/ro\\_RO/files/studii-si-rapoarte/PR\\_181024\\_Impactul%20hemofiliei%20in%20Romania%20\(1\).pdf](https://www.roche.ro/content/dam/rochexx/roche-ro/roche_romania/ro_RO/files/studii-si-rapoarte/PR_181024_Impactul%20hemofiliei%20in%20Romania%20(1).pdf)

O descriere calitativă a traseului pe care persoanele cu hemofilie A trebuie să-l parcurgă prin sistemul medical și alte sisteme de suport este foarte utilă pentru creionarea aceluși aspect al analizei socio-economice care nu poate fi surprins exclusiv prin intermediul unor cifre.

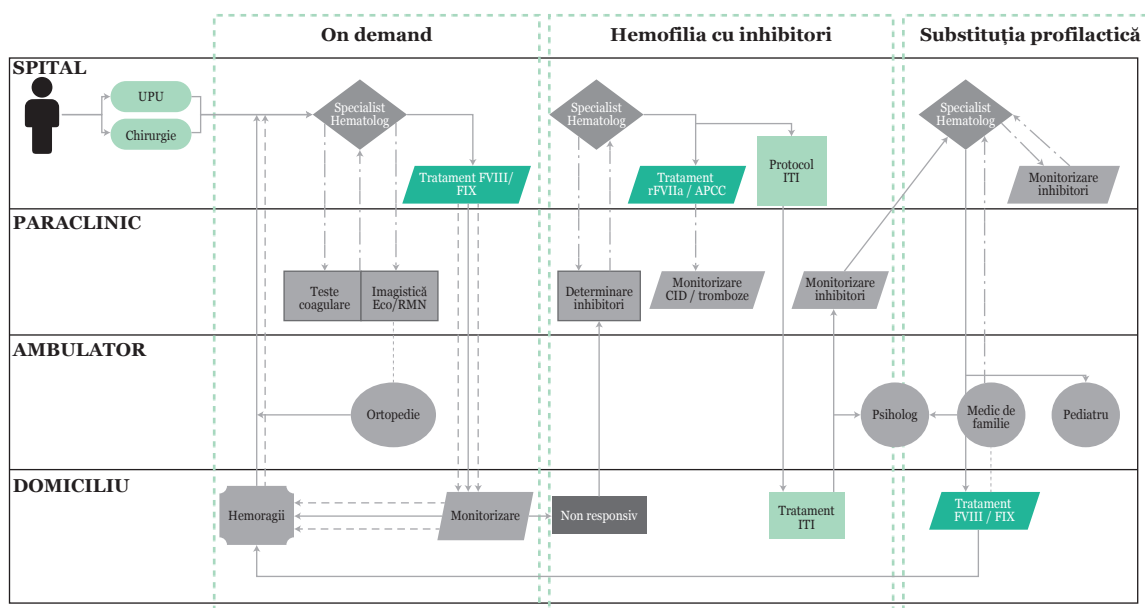
Provocările și eforturile la care sunt expuse în România persoanele cu hemofilie sunt importante și demonstrează că, cel puțin în prezent, sistemul de îngrijiri medicale nu este centrat în jurul nevoilor pacientului, ci, din contră, pacientul gravitează în jurul diverselor tipuri de servicii medicale și de suport de care are nevoie.

Informațiile legate de circuitul pacientului au fost obținute și sintetizate prin consultarea „Protocolului terapeutic al Hemofiliei A și B și al bolii Von Willebrand“, publicat în versiunea consolidată din 27/12/2016 a Ordinului 1301 din 11/07/2008 și a „Ghidului pentru Managementul Hemofiliei“, ediția a 2-a, publicat de World Federation of Hemophilia.

În ceea ce privește numărul de kilometri parcurși de pacienți pentru vizite în scop medical, un număr total de 232.327 kilometri / an a fost estimat pentru deplasarea dus-întors pentru a primi tratamentul medicamentos specific pentru boală și un număr total de 70.149 kilometri pentru deplasarea dus-întors pentru deplasări în situații excepționale la centrele de specialitate pentru tratamentul hemofiliei, când pacienții au nevoie de intervenții chirurgicale (pentru pacienții care se deplasează în scop chirurgical, programul național prevede doar 9 spitale distribuite geografic în 6 reședințe de județ). Așadar, un număr total de 302.476 kilometri / an au fost parcurși de pacienți, pentru vizite medicale.

În urma unei serii de interviuri calitative și pe baza protocoalelor aflate în uz în România a fost dezvoltat, sub formă de element grafic, circuitul pacientului:

**Figura 1:** Circuitul pacientului cu hemofilie <sup>14</sup>



## Impactul asupra calității vieții

Hemofilia este o afecțiune care are un impact major asupra calității vieții pacienților ca urmare a multiplelor restricții, a episoadelor de sângerare, a internărilor repetate în spital, a apariției complicațiilor și a stigmatizării, în unele cazuri. Odată apărută afecțiunea, viața familiei pacientului cu hemofilie se modifică substanțial. Părinții resimt o continuă stare de teamă și grijă față de siguranța copilului, precum și preocuparea pentru asigurarea costului deplasării la spital. Punerea diagnosticului reprezintă un moment cu o încărcătură emoțională puternică pentru părinți, în special în cazurile în care diagnosticul a fost pus după săptămâni de spitalizare a copilului și multiple investigații. Cu timpul, aparținătorii și pacienții se obișnuiesc cu restricțiile și limitările impuse de afecțiune, acestea devenind un stil de viață.

Conform raportului de cercetare calitativă „Atitudinea față de Hemofilia A” (2019), realizat de ISRA la solicitarea companiei Roche, cele mai grele momente prin care pacienții și aparținătorii trec pe parcursul experienței cu hemofilia A și cu cel mai mare impact emoțional sunt:

- apariția simptomelor, care provoacă șoc, panică, neputință pentru aparținători;
- conștientizarea gravității diagnosticului sau dificultatea diagnosticării;
- lipsa unui tratament eficient (în trecut, când aveau acces doar la produse din plasmă sau crioprecipitat) și dificultatea administrării tratamentului (necesitatea prezentării la spital/ a internării);
- apariția complicațiilor și lipsa accesului la tratament eficient cu factor VIII, astfel încât pacienții apelau la asociațiile de profil pentru a primi tratament;
- lipsa de înțelegere din partea profesorilor și dificultatea de a recupera informațiile pierdute de la școală (unii copii lipsesc 3 zile/săptămâna de la școală, zile în care trebuie să se deplaseze pentru administrarea tratamentului);
- respingerea sau stigmatizarea celor din jur (în cazuri izolate);
- dificultăți în a duce o viață de familie normală, la maturitate (nu se pot implica în activitățile copiilor care pot prezenta risc de lovire/ căzături);
- atitudinea celor din jur nu a fost tot timpul încurajatoare și empatică. Unii pacienți și aparținători s-au confruntat cu lipsa de înțelegere și chiar cu respingere din partea celorlalți (în lipsă de informații despre afecțiune, unele persoane pun semn de egalitate între boală de sânge și boală contagioasă sau nu acordă credibilitate pacienților / aparținătorilor, în lipsa simptomelor prezente constant).

Managementul hemofiliei solicită în mare măsură medicii, chiar dacă este rar întâlnită în practica medicală, limitată însă la nivelul centrelor specializate. Deși programul de profilaxie a simplificat semnificativ managementul afecțiunii, medicii simt încă dificultăți și limitări în acest sens, în special cele legate de bugetul considerat insuficient, motiv pentru care pacienții pot să primească o cantitate mai mică de tratament cu factor VIII decât cea necesară.

O nevoie a medicilor în managementul hemofiliei A este legată de înființarea echipelor multidisciplinare care să se implice în îngrijirea pacienților. Acest lucru ar duce la simplificarea managementului complicațiilor, degrevarea medicilor de unele sarcini (inclusiv consilierea emoțională/ psihologică a pacienților) și la creșterea confortului pentru pacienți.

În managementul hemofiliei, sunt implicate mai multe tipuri de facilități medicale: centre comprehensive, centre de excelență și centre de tratament. Centrele comprehensive asigură asistența completă de care au nevoie pacienții cu hemofilie și familiile acestora (nu doar nevoile medicale - de la tratament medicamentos la cel chirurgical, dar și suportul psihologic, educațional, orientarea carierei etc). Centrele de excelență asigură managementul medical complet al pacientului cu hemofilie, beneficiind de suportul tuturor specialităților implicate. Centrele de tratament pentru hemofilie sunt desemnate doar cu scopul de a elibera și administra tratamentul.

### **Speranța de viață**

Speranța de viață a persoanelor diagnosticate cu hemofilie variază în funcție de severitatea bolii, stilul de viață adoptat și accesul la un tratament adecvat. Literatura de specialitate stabilește că speranța medie de viață în cazul persoanelor cu forme severe de hemofilie care au un acces adecvat la tratament poate fi cu până la 15 ani mai mică decât în populația generală și cu 3 ani mai mică pentru formele moderate/ușoare de hemofilie, aceste cifre variind considerabil și în funcție de țara și de sistemul medical în care trăiește persoana cu hemofilie<sup>15</sup>. În ciuda avansurilor din ultimele decenii, aceste cifre sunt considerate în literatura de specialitate încă „dezamăgitoare”<sup>16</sup>.

15. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al (2007). Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 110(3):815-825.

16. Mejia-Carvajal C, Czapek EE, Valentino LA (2006). Life expectancy in hemophilia outcome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4:507-509.



---

**Capitolul 3**  
**PRINCIPALELE BARIERE PENTRU UN**  
**MANAGEMENT OPTIM AL BOLII ÎN ROMÂNIA**

---

Din perspectiva evoluției hemofiliei A, este esențial un management adecvat individual al fiecărui pacient, care să aibă drept principal obiectiv reducerea numărului și severității episoadelor hemoragice. Această reducere are drept consecință directă scăderea frecvenței complicațiilor, a costurilor economice și a impactului social generate de scăderea ratei și perioadei de spitalizare, îmbunătățirea statusului articular și al absenteismului de la școală sau serviciu. De altfel, reducerea ratei medii anuale de episoade de sângerare are un impact direct pozitiv atât asupra costurilor directe (costuri directe asociate complicațiilor, tratamentului chirurgical și spitalizării asociate acestora; costuri directe cu medicația de substituție specifică pacienților activi socio-economic aflați într-un regim la cerere – „on demand“), cât și a celor indirecte (dimensiunea productivității pierdute din cauza dizabilității și a costurilor generate de pensiile de invaliditate și de concediile medicale).

Medicația de substituție reprezintă cel mai important segment generator de costuri în cazul hemofiliei, în România. Rezultatele analizelor efectuate în cadrul studiului EY au evidențiat faptul că în cazul scenariului de tranziție România 2017 (configurația acestui scenariu se bazează pe dozajul recomandat în protocolul românesc pentru pacienții aflați în tratament profilactic și pe valorile specifice pragului de jos ale dozelor recomandate în protocolul românesc pentru pacienții „on-demand“), 91,11% din valoarea costurilor totale ale hemofiliei A în România se datorează costurilor directe aferente diagnosticării, tratamentului și monitorizării acestei boli, în timp ce 8,89% din costurile totale ale bolii sunt reprezentate de costurile indirecte. Totuși, deși în România costurile cu medicația de substituție și costurile directe reprezintă peste 60%, respectiv peste 90% din costurile generale, procentul este semnificativ mai mic decât într-o serie de țări europene comparate<sup>17</sup>.

Aceste două lucruri evidențiază faptul că o eficientizare a medicației de substituție în sensul reducerii numărului și severității episoadelor hemoragice sau a introducerii unor noi tratamente cu valoare profilactică și cost-eficiență dovedită ar plasa evoluția impactului socio-economic al hemofiliei A în România pe o tendință categoric pozitivă atât din perspectiva pacientului, cât și a eficientizării costurilor sistemului medical în ansamblu.

---

**Capitolul 4**  
**OPȚIUNI TERAPEUTICE DISPONIBILE**

---

În vederea tratării hemofiliei A, următoarele tipuri de tratamente pot fi utilizate:

### 1. **Tratamentul sau substituția profilactică continuă**

Pentru prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie, se utilizează tratamentul sau substituția profilactică continuă. Cele trei tipuri de profilaxie menționate în literatura de specialitate sunt:

- **Profilaxie primară continuă:** tratament continuu (cel puțin 45 de săptămâni/an), regulat, inițiat înainte de apariția afectării articulare documentată clinic și/sau imagistic, înainte de apariția celei de-a doua hemartroze la nivelul articulațiilor mari\* și înaintea vârstei de 2-3 ani.
- **Profilaxie secundară continuă:** tratament continuu (cel puțin 45 de săptămâni/an), regulat, inițiat după apariția a două sau mai multe hemoragii la nivelul articulațiilor mari (gleznă, genunchi, șold, cot și umăr) dar înainte de apariția afectării articulare documentată clinic și/sau imagistic.
- **Profilaxie terțiară:** tratament continuu (cel puțin 45 de săptămâni/an), regulat, inițiat după debutul afectării articulare documentată clinic și imagistic.

Tratamentul continuu este definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an și un minim de administrări definit *a priori* timp de cel puțin 45 săptămâni (85%) pe an.

**Tabel 6:** *Tratamentul sau substituția profilactică continuă, conform protocolului românesc<sup>18</sup>*

<b>Criterii de includere</b>	Pacienții cu vârsta 1- 18 ani și pacienții cu vârsta peste 18 ani la care s-a început deja tratamentul profilactic din perioada copilăriei, cu formă congenitală severă de boală (deficit congenital de FVIII $\leq$ 1% sau 1-2%) cu fenotip sever (cel puțin 4 sângerări într-o perioadă de 6 luni documentat clinic), fără inhibitori	
<b>Tratament</b>	<b>Produce</b>	Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant
	<b>Doze</b>	Concentrate de FVIII de coagulare cu 25-50 UI factor VIII/kg/doză, de 3-4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient.
	<b>Mod de administrare</b>	Pe cale intravenoasă, lent. La inițiere și la vârste foarte mici, intervalul de administrare trebuie stabilit de medicul pediatru sau hematolog, făcându-se cu doze mai mici și la interval mai mare, cu escaladare progresivă, în funcție de fenotipul fiecărui pacient.
<b>Monitorizarea tratamentului</b>	Monitorizarea clinică și paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice și a statusului articular. Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.	

## 2. Tratamentul sau substituția profilactică intermitentă (de scurtă durată) în hemofilia congenitală

În vederea prevenirii accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu altă localizare cu potențial risc vital și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie, se utilizează tratamentul sau substituția profilactică intermitentă/de scurtă durată în hemofilia congenitală.

Profilaxia intermitentă (periodică) sau de scurtă durată reprezintă tratamentul administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depășește 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate și bine documentate.

În România numărul pacienților adulți aflați în acest tip de regim profilactic este deocamdată limitat și dificil de estimat.

**Tabel 7:** *Tratamentul sau substituția profilactică intermitentă / de scurtă durată în hemofilia congenitală, conform protocolului românesc<sup>19</sup>*

<b>Criterii de includere</b>		Pacienții cu hemofilie indiferent de vârstă: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată.</li> <li>▪ în caz de articulații țintă (&gt; 4 sângerări într-o articulație într-o perioadă de 6 luni) bine documentat.</li> <li>▪ în caz de efort fizic intensiv pe o perioadă care să nu depășească anual 20 de săptămâni.</li> <li>▪ prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potențial risc vital bine documentat</li> <li>▪ pacienții la care s-a efectuat protezare articulară</li> </ul>
<b>Tratament</b>	<b>Produce</b>	Substituția se face adaptat la factorul deficitar: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ F VIII în hemofilia A</li> <li>▪ agenți de tip by-pass în formele de boală cu inhibitori (rFVIIa, APCC)</li> </ul>
	<b>Doze</b>	Doza și ritmul de administrare se adaptează fiecărui pacient în funcție de situația mai sus menționată în care se încadrează
	<b>Mod de administrare</b>	Durata medie este de 8 săptămâni, cu prelungire în cazuri speciale (după intervenții de artroplastie, kinetoterapie intensivă, la efort fizic excesiv, accidente hemoragice cu potențial risc vital), dar nu peste 45 săptămâni/an.
<b>Monitorizarea tratamentului</b>		Monitorizarea lunară clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice cu orice localizare sau a statusului articular Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

19. Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.

### 3. Tratamentul „on-demand“ (curativ) al accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală fără inhibitori

Pentru oprirea evenimentului hemoragic instalat, se utilizează tratamentul „on-demand“ (curativ) al accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală fără inhibitori.

**Tabel 8:** *Tratamentul „on-demand“ (curativ) al accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală fără inhibitori, conform protocolului românesc<sup>20</sup>*

<b>Criteria de includere</b>		Pacienți cu hemofilie congenitală fără inhibitori, cu episod hemoragic <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vârsta: orice grupă de vârstă</li> <li>▪ Orice grad de severitate</li> </ul>
<b>Tratament</b>	<b>Produce</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant</li> </ul> Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de sediul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.
	<b>Doze</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Astfel, doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă: <math>Unități (UI) necesare = greutate (kg) \times creșterea dorită de factor VIII (\%) \times 0,5</math>.</li> </ul>
	<b>Mod de administrare</b>	Pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului pediatru/hematolog.
<b>Monitorizarea tratamentului</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluarea răspunsului la tratament.</li> <li>▪ Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular.</li> <li>▪ Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.</li> <li>▪ Tratamentul „on-demand“ se administrează până la dispariția hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic și/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc în funcție de situație).</li> </ul>

#### 4. Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice pentru hemofilia congenitală fără inhibitori

În vederea asigurării hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice, se folosește tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice pentru hemofilia congenitală fără inhibitori.

**Tabel 9:** *Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice pentru hemofilia congenitală fără inhibitori, conform protocolului românesc<sup>21</sup>*

<b>Criterii de includere</b>	Pacienți, indiferent de vârstă, cu hemofilie congenitală fără inhibitori care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice.	
<b>Tratament</b>	<b>Produce</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant.</li> </ul>
	<b>Doze</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doza este dependentă de gradul de invazivitate a intervenției, crescând în cantitate și durată de la intervenții minore la cele majore. Calculul dozei necesare se bazează pe observația: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă: <i>Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.</i></li> </ul>
	<b>Mod de administrare</b>	Pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului pediatru/hematolog.
<b>Monitorizarea tratamentului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea eficienței hemostatice a tratamentului.</li> <li>Monitorizarea exactă a pierderilor de sânge intra- și postoperatorii.</li> <li>Monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin evaluarea zilnică a activității plasmatice a factorului VIII.</li> <li>Monitorizare cu atenție, prin teste de laborator, a ratei de recovery și a anticorpilor inhibitori anti FVIII.</li> </ul>	

21. Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.

## 5. Protocol de tratament în hemofilia congenitală cu inhibitori

În scopul opririi hemoragiilor provocate de inhibitori, prevenirii unor noi sângerări, eliminării inhibitorilor, prevenirii formării acestora, opririi sângerării (obiectiv imediat) se utilizează protocolul de tratament în hemofilia congenitală cu inhibitori.

**Tabel 10:** *Tratamentul în hemofilia congenitală cu inhibitori, conform protocolului românesc<sup>22</sup>*

Criterii de includere		Alegerea atitudinii terapeutice depinde de: gradul de severitate al sângerării; titrul inhibitorului; responsivitatea anamnestică precedentă.
Tratament	Produce	<ul style="list-style-type: none"> <li>Concentrat de complex protrombolic activat (APCC)</li> <li>Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)</li> </ul>
	Doze și mod de administrare	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>pacienții cu titru mic (&lt; 5 UB):</b> prima intenție: FVIII 75-100 U/kg greutate corporală/zi. Dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de primă intenție, se administrează agenți de tip „bypass“ - rFVIIa: 90 μg/kgc/doză în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 μg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Concentrat de complex protrombolic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.</li> <li><b>pacienții cu titru mare (≥ 5 UB sau &lt; 5 UB dar cu răspuns anamnestic) - rFVIIa:</b> 90 μg/kgc/doză în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 μg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Concentrat de complex protrombolic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.</li> </ul>
Monitorizarea tratamentului		<ul style="list-style-type: none"> <li>Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare.</li> <li>Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice.</li> <li>Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, CAT, TEG.</li> <li>Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular</li> <li>Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori.<sup>23</sup></li> </ul>

22. Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.

23. Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.



## 6. Protocolul ITI (inducerea imunotoleranței)

Prin terapia de inducere a imunotoleranței (ITI), concentratul de factor este administrat în mod regulat pe o perioadă de timp până când organismul începe să recunoască tratamentul fără reacții de respingere a acestuia. Atunci când inducerea imunotoleranței are succes, inhibitorii dispar și răspunsul pacientului la concentrațiile de factor revine. Majoritatea persoanelor cu hemofilie aflate în protocolul ITI înregistrează o îmbunătățire în termen de 12 luni, dar cazurile mai dificile pot înregistra îmbunătățiri în doi ani sau mai mult<sup>24</sup>.

Pentru inducerea toleranței imune (obiectiv pe termen lung), se inițiază protocolul ITI cât mai precoce după apariția inhibitorilor, indiferent de titrul anticorpilor.

Conform protocolului românesc, „tratamentul de inducție a toleranței imune (ITI) se inițiază cât mai precoce, după apariția inhibitorilor, indiferent de titlul anticorpilor, ca obiectiv pe termen lung, cu indicație la copiii cu hemofilie cu inhibitori cu vârsta 1-18 ani și mai mare de 18 ani, la care s-a inițiat ITI înainte de împlinirea vârstei de 18 ani, din familie cooperantă cu medicul curant și cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurat”<sup>25</sup>.

În România, pe parcursul ultimilor patru ani, nu au existat pacienți aflați în protocol ITI, conform experților medicali consultați și interviurilor cu pacienți.

---

24. World Federation of Hemophilia. How does immune tolerance induction work? disponibil la <https://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=647>.

25. Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.

## 7. Profilaxia accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală cu inhibitori

Profilaxia accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală cu inhibitori se utilizează pentru prevenția accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie și anticorpi inhibitori.

**Tabel 11:** *Profilaxia accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală cu inhibitori, conform protocolului românesc<sup>26</sup>*

<b>Criterii de includere</b>		<p>Pacienții cu hemofilie indiferent de vârstă:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată.</li> <li>▪ în caz de articulații țintă (&gt; 4 sângerări într-o articulație într-o perioadă de 6 luni) bine documentat.</li> <li>▪ în caz de efort fizic intensiv pe o perioadă care să nu depășească anual 20 de săptămâni.</li> <li>▪ prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potențial risc vital bine documentat</li> <li>▪ pacienții la care s-a efectuat protezare articulară.</li> </ul>
<b>Tratament</b>	<b>Produce</b>	Se pot administra ambele tipuri de agenți de bypass, atât rFVIIa (factor VII activat recombinant), cât și APCC (concentrat de complex protrombinic activat).
	<b>Doze</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>APCC:</b> 50-100 U/kgc/doză de 3 ori pe săptămână.</li> <li>▪ <b>rFVIIa:</b> 90-180 μg/kgc de 3 ori pe săptămână</li> </ul>
	<b>Mod de administrare</b>	Tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depășește 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20-45 de săptămâni în cazurile selectate și bine documentate.
<b>Monitorizarea tratamentului</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular.</li> <li>▪ Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, CAT).</li> <li>▪ Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.</li> </ul>

26. Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.

27. Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.

## 8. Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori<sup>27</sup>

Pentru asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice se utilizează tratamentul de substituție pentru hemofilia congenitală cu inhibitori.

**Tabel 12:** *Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori, conform protocolului românesc<sup>28</sup>*

<b>Criterii de includere</b>	Pacienții cu hemofilie și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti- FIX care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice.	
<b>Tratament</b>	<b>Produce</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Concentrat de complex protrombinic activat (APCC).</li> <li>▪ Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa).</li> </ul>
	<b>Doze</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Concentrat de complex protrombinic activat (APCC):</b> Doza de încărcare pre-operator este de 100 UI/kg corp. Având grijă să nu se depășească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kgc, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2-3 zile post-operator. Ulterior, se poate continua cu o doză totală de 100-150 UI/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervențiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.</li> <li>▪ <b>Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa):</b> Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. În intervențiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de minim 14 zile.<sup>29</sup></li> </ul>
	<b>Mod de administrare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Concentrat de complex protrombinic activat (APCC):</b> Perfuzat încet, intravenos. Nu trebuie să se depășească o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp și minut.</li> <li>▪ <b>Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa):</b> Administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.</li> </ul>
<b>Monitorizarea tratamentului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare.</li> <li>▪ Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice.</li> <li>▪ Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular.</li> <li>▪ Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, CAT).</li> <li>▪ Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.<sup>30</sup></li> </ul>	

28. Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.

29. Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.

30. Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.

Tipurile de regimuri descrise mai sus sunt administrate persoanelor cu hemofilie în funcție de profilul lor individual, tratamentul în hemofilie fiind foarte specific și putând înregistra variații importante de la persoană la persoană, în funcție de vârstă, stil de viață, aderența și complianța la tratament etc.

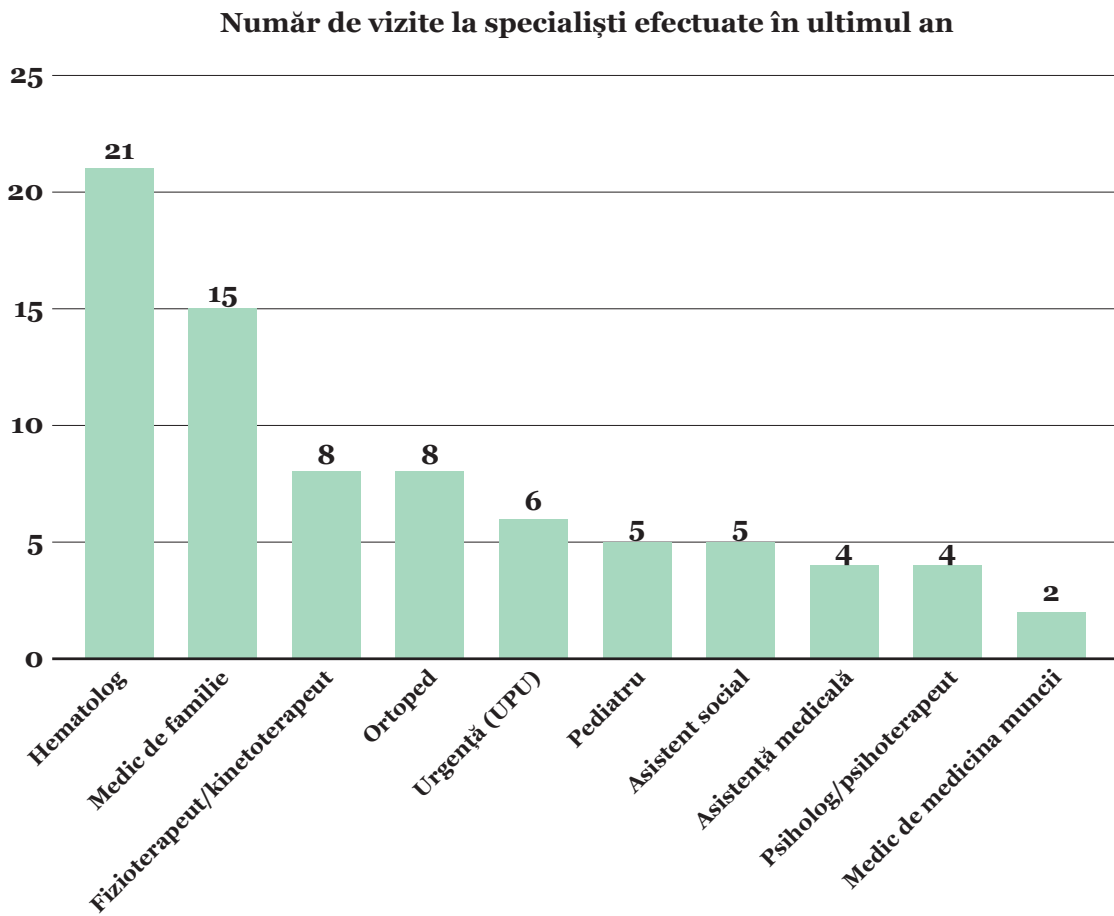
Medicii care pot prescrie aceste tratamente sunt: medicii specialiști în hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog<sup>31</sup>.

### **Accesul și bariere potențiale la tratament**

Ghidul Federației Mondiale a Hemofiliei (WFH - World Federation of Hemophilia), introdus pentru prima dată în anul 2005 și revizuit în anii 2012 și 2020, oferă recomandări practice pentru diagnosticul, managementul hemofiliei și al complicațiilor, precum cele musculoscheletale, prezența inhibitorilor și infecțiile asociate transfuziilor. Cu toate acestea, există numeroase provocări pentru finanțarea și implementarea îngrijirilor de calitate, bazate pe ghiduri și dovezi, pentru pacienții hemofilici. Raritatea bolii limitează recunoașterea acesteia și disponibilitatea instrumentelor și resurselor pentru a confirma diagnosticul, dar și limitează opțiunile de management al bolii și al complicațiilor. Finanțarea poate fi inechitabilă, instabilă, incompletă sau absentă și complicată de procesele birocratice și politice. Aderența la recomandările terapeutice și urmărirea evoluției reprezintă o provocare continuă, comună bolilor cronice.

Diferențele în ceea ce privește sistemul de rambursare în sănătate, constrângerile bugetare, factorii culturali și geografici fac dificil accesul la îngrijiri ideale. Țările dezvoltate, mai ales, au suficiente produse terapeutice disponibile, însă au așteptări mari în privința rezultatelor și, de multe ori, nu au suficient personal medical și auxiliar cu experiență în monitorizarea evoluției aderenței și rezultatelor terapeutice.

Persoanele cu hemofilie au, în mod previzibil, cel mai frecvent contact cu medicul hematolog, urmat de specialistul ortoped și de fizioterapeut/kinetoterapeut. Un aspect important de remarcat este frecvența redusă a accesării serviciilor psihoterapeutice / psihologice specifice. De asemenea, ar fi importantă implicarea medicului de familie în managementul hemofiliei.

**Figura 3:** Număr vizite la specialiști efectuate în ultimul an în cadrul eșantionului de studiu<sup>32</sup>

32. Sursa datelor: Chestionarul semi-structurat administrat în cadrul studiului EY.

---

**Capitolul 5**  
**ANALIZA ASUPRA PROGRAMULUI NAȚIONAL**  
**DE HEMOFILIE - FINANȚARE, ORGANIZARE**

---

## Organizarea programului național

Tratamentul pacienților diagnosticați cu hemofilie în România este susținut de Casa Națională de Asigurări de Sănătate (CNAS) prin Programul Național de Hemofilie și Talasemie (PNHT). Programul are ca scop asigurarea, în spital și în ambulatoriu, a medicamentelor specifice pentru prevenția și tratamentul accidentelor hemoragice ale bolnavilor cu hemofilie congenitală (hemofilia A și B, boala von Willebrand) și hemofilie dobândită. În cei 12 ani în care CNAS a derulat programul, numărul beneficiarilor a crescut cu peste 50%, iar finanțarea tratamentelor specifice a crescut de peste 15 ori, ajungând la aproape 173 milioane lei (inclusiv pentru talasemie), în 2019. Astfel, doar în intervalul ultimilor doi ani, suma utilizată pentru tratamentele specifice hemofiliei s-a dublat, principalul motiv fiind modernizarea protocoalelor terapeutice în anul 2017<sup>33</sup>.

Unitățile medicale din România care derulează programul național de tratament al hemofiliei și talasemiei sunt:

### 1. Pentru tratamentul bolnavilor care nu necesită intervenții chirurgicale<sup>34</sup>:

- Clinica de Hematologie Fundeni, Clinica de Pediatrie Fundeni București;
- Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Prof. Dr. Alfred Rusescu“ București;
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu“ Timișoara;
- Spitalul Clinic Colțea București;
- Centrul Medical de Evaluare și Recuperare pentru Copii și Tineri „Cristian Șerban“ Buziaș.

De asemenea, tratamentul se mai poate face și în:

- Unități sanitare cu secții sau compartimente de pediatrie și hematologie;
- Unități sanitare cu secții sau compartimente de medicină internă pentru județele unde nu există unități sanitare cu secții sau compartimente de hematologie;
- Unități sanitare aparținând ministerelor cu rețea sanitară proprie.

### 2. Pentru tratamentul bolnavilor care necesită intervenții chirurgicale:

- Institutul Clinic Fundeni;
- Institutul Național de Hematologie Transfuzională „Prof. Dr. C.T. Nicolau“ București;
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara;
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu“ Timișoara;
- Spitalul Clinic Județean Craiova;
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș;
- Institutul Oncologic „Prof. Dr. I. Chiricuță“ Cluj-Napoca;
- Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon“ Iași;
- Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria“ Iași.
- Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila“ București.

33. <http://www.cnas.ro/page/program-national-de-tratament-al-hemofiliei-si-talasemiei.html>

34. Unitățile sanitare nominalizate la punctul 2 asigură medicamentele specifice necesare realizării intervențiilor chirurgicale pentru bolnavii cu hemofilie și în unitățile sanitare cu secții sau compartimente de chirurgie/ortopedie care nu sunt nominalizate la acest punct.

## Finanțarea

Costurile totale ale hemofiliei în România sunt de 35 milioane euro (conform studiului EY realizat pentru Roche - 2017), dintre care 91% reprezintă costuri directe, care includ costurile aferente diagnosticului, tratamentului și monitorizării bolii, în timp ce aproape 9% sunt costuri indirecte care sunt asociate pierderii productivității, pensiilor și indemnizațiilor de handicap, concediilor și transportului. Costul mediu per pacient este de 8-9 ori mai mic față de costurile similare din Germania, Italia, Franța, Spania și Marea Britanie și se află în segmentul inferior al costurilor, comparativ cu celelalte state UE.

În ciuda creșterii de 2,5 ori a bugetului alocat Programului Național de Hemofilie și Talasemie – de la 68.926.790 lei în anul 2016 la 173.221.560 lei în anul 2017 - și a continuării creșterii alocării bugetare (179.323.090 lei în anul 2018 și 175.316.000 lei în anul 2019)<sup>35</sup>, persoanele diagnosticate cu hemofilie întâmpină dificultăți în accesul la tratament în România, conform chestionarelor calitative administrate în cadrul studiului EY România.

Printre problemele identificate de profesioniștii medicali, cele mai frecvent menționate au fost:

- existența unui singur centru comprehensiv de tratament în țară - la Institutul Clinic Fundeni din București și a două centre de excelență în tratamentul hemofiliei - Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu“ Timișoara și Centrul Medical de Evaluare și Recuperare pentru Copii și Tineri „Cristian Șerban“ Buziaș, jud. Timiș.
- diferențe importante legate de accesul la tratament și servicii medicale între persoanele cu hemofilie domiciliată în centrele urbane mari și cele cu domiciliul în centrele urbane mici sau în rural, fiind puternic defavorizate cele din urmă;
- lipsa de informare asupra posibilităților de tratament a persoanelor cu hemofilie, ceea ce conduce la un management deficitar al bolii.

Din perspectiva persoanelor cu hemofilie și a membrilor de familie apropiați au putut fi identificate următoarele bariere de acces la tratament și servicii medicale:

- Accesul la tratamentul de substituție specific hemofiliei – 52% dintre cei chestionați afirmă că întâmpină probleme în procurarea tratamentului de substituție specific, o proporție importantă dintre aceștia menționând că problemele legate de disponibilitatea tratamentului îi determină să facă „provizii de factor“.
- Distanța față de cel mai apropiat centru medical unde se oferă servicii de specialitate – 22% dintre respondenți menționează explicit că deplasarea în altă localitate pentru a procura tratamentul reprezintă un obstacol semnificativ<sup>36</sup>.



- Calitatea serviciilor medicale – pacienții cu hemofilie nu fac notă discordantă în rândul pacienților români care sunt cel mai puțin mulțumiți pacienți din Uniunea Europeană cu privire la calitatea serviciilor medicale<sup>37</sup>. Aproape jumătate (41%) din pacienții chestionați au declarat că sunt nemulțumiți / foarte nemulțumiți de îngrijirile medicale specifice acestei patologii.
- Calitatea vieții persoanelor cu hemofilie – părinții pentru care calitatea vieții a scăzut după aflarea diagnosticului de hemofilie la un membru apropiat al familiei sunt mai numeroși decât cei pentru care acest indicator nu s-a schimbat. Printr-un chestionar calitativ nu poate fi evaluată calitatea vieții persoanelor cu hemofilie deoarece este vorba despre o dimensiune cu o dinamică de adaptare temporală specifică (persoana cu hemofilie trăiește cu această patologie de la vârste mici). Datele despre calitatea vieții persoanelor cu hemofilie în România sunt extrem de reduse. Atunci când există, ele sunt categorice. De exemplu, un status articular prost - cauzat de managementul deficitar al bolii – afectează calitatea vieții (măsurată prin instrumentul EQ-5D) în toate aspectele sale<sup>38</sup>.

Deși nu pot fi considerate bariere, aderența și complianța la tratament reprezintă un specific notabil al managementului hemofiliei în România, aspect confirmat și de rezultatele chestionarului administrat: 22% dintre cei care au răspuns afirmă că nu reușesc să respecte tratamentul specific hemofiliei, iar 33% afirmă că nu reușesc întotdeauna să o facă<sup>39</sup>.

Mai puțin de jumătate din respondenți afirmă că respectă tratamentul „exact conform recomandărilor medicului“. Situația este confirmată de unul dintre experții medicali consultați: „Non-aderența și non-complianța sunt mari probleme în România“.

În România, **bugetul alocat Programului Național de Hemofilie și Talasemie este utilizat ineficient**, concluzionând după bugetul alocat programului național de hemofilie și decontările efectuate de către CNAS, bugetul consumat fiind mai mic decât bugetul alocat, ceea ce se reflectă și în calitatea asistenței medicale, aflată la un nivel inferior față de standardele europene. După anii de creștere a bugetului aferent programului național de tratament ale hemofiliei și talasemiei, acesta a început să fie redus, din cauza neutilizării acestuia.

Principala complicație a pacientului hemofilic este **artropatia**, care generează și o parte considerabilă a intervențiilor chirurgicale. În țările din estul Europei, unde lipsa accesului la tratament determină afectare articulară și incapacitate funcțională încă din adolescență, povara bolii se asociază mai mult cu impactul psiho-social sau problemele legate de angajare, lipsa productivității<sup>40</sup>.

37. Euro Health Consumer Index 2017.

38. Serban M., Mihailov D. et al. (2017). Cross-sectional analysis of joint status and quality of life in children and adolescents with haemophilia in Romania. *Hamostaseologie* 37(S 01):S5-S8.

39. Analiză socio-economică: Impactul hemofiliei A în România, EY pentru Roche Romania, 2017

40. <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1119.pdf>

Rezultatele unui studiu internațional<sup>41</sup> indică faptul că 89% dintre pacienți consideră că durerea are un impact major asupra calității vieții, iar 80% consideră că hemofilia le afectează activitatea la locul de muncă. Costurile directe determinate de spitalizările frecvente și tratamentul cronic, precum și cele indirecte reprezentate de scăderea productivității, zilele de muncă pierdute, determină o povară importantă atât pentru pacienți, cât și pentru sistemele de sănătate

În ultimii 20 de ani s-au realizat progrese majore în tratarea pacienților, transformând hemofilia A severă dintr-o boală amenințătoare de viață într-o afecțiune cronică, însă speranța de viață continuă să fie cu 15 ani mai mică decât în populația generală. Pacienții care dezvoltă inhibitori ajung să înregistreze răspunsuri slabe la terapie, au rate necontrolate de sângerare, ceea ce determină o creștere a morbidității și, implicit, a costurilor. Costurile asociate tratamentului cu inhibitori în Europa depășesc 1 milion de euro pe an, per pacient<sup>42</sup>.

Conform unui studiu realizat de Avangarde, pentru compania Roche, peste 70% dintre respondenți consideră că în alte țări UE sunt disponibile tratamente mai eficiente și mai moderne pentru această afecțiune și că accesul pacienților din UE la tratamente pentru hemofilie este mai ușor decât al pacienților din România. 70% dintre cetățeni consideră că România va avea de câștigat prin introducerea unor tratamente similare cu cele din Uniunea Europeană<sup>43</sup>.

Același studiu arată perspectivele autorităților din România:

- Reprezentanții guvernamentali consideră că **un program de screening este extrem de costisitor pentru stat** și destul de dificil de implementat, fapt care pune statul într-o postură nedorită, în care trebuie să aleagă care sunt afecțiunile prioritare și unde este cea mai mare nevoie de investiții. De aceea, este foarte greu să se ia foarte repede o decizie când vine vorba despre molecule și medicamente noi.
- Studiul oferă și date despre perspectiva comisiilor pentru sănătate din Parlamentul României. Reprezentanții acestor comisii consideră că pacienții din România nu au acces la tratamente moderne și eficiente precum cetățenii altor state europene și că acesta este un capitol asupra căruia ar trebui să-și îndrepte privirea toți factorii de decizie.

Conform studiului EY<sup>44</sup>, costurile medicației de substituție în România sunt sub recomandările protocolului din Romania, ghidurilor internaționale și practicilor din Uniunea Europeană care ar duce la un management adecvat al pacientului cu hemofilie. **Medicația de substituție reprezintă cel mai important segment generator de costuri în cazul hemofiliei în România.**

Eficientizarea administrării medicației de substituție în sensul reducerii numărului și severității episoadelor hemoragice sau introducerea unor noi tratamente cu valoare profilactică și cost-eficiență dovedită ar plasa evoluția impactului socio-economic al hemofiliei A în România pe o tendință categoric pozitivă atât din perspectiva pacientului, cât și a eficientizării costurilor sistemului medical pe ansamblu.

Finanțarea nu reprezintă o barieră în calea accesului la tratament în România. Cu toate acestea, aproape jumătate dintre pacienții cu hemofilie nu sunt tratați prin Programul Național de Hemofilie. Motivele includ pe de-o parte lipsa specialiștilor și a abordării pacientului în cadrul unei echipe multidisciplinare și, pe de altă parte, informarea pacienților pentru creșterea aderenței la tratament, dar și lipsa de organizare a rețelei centrelor de tratament.

În același timp, pe plan internațional, progresul științific este accelerat, deja sunt disponibile produse inovatoare care permit atât personalizarea terapiei, cât și reducerea complicațiilor generate de administrările intravenoase. În acest context, se impune regândirea sistemului de sănătate, astfel încât să permită accesul timpuriu al pacienților la terapii conform standardelor internaționale și prevenirea discrepanțelor față de celelalte țări europene.

---

**Capitolul 6**  
**BUNE PRACTICI ÎN MANAGEMENTUL BOLII:  
ABORDAREA HOLISTICĂ, ADERENȚA LA  
TRATAMENT, ACCES LA SERVICII MEDICALE ȘI  
LA PROFILAXIE/TRATAMENT**

---

În anii '70 apariția formulelor liofilizate (evaporarea în vid a plasmei sangvine pentru a o păstra mai mult timp) pentru tratamentul hemofiliei, derivate din plasma colectată de la miile de donatori, a făcut posibilă administrarea tratamentului în afara spitalului și a condus la scăderea mortalității și a hemoragiilor grave. Cu toate acestea, succesul a fost de scurtă durată, din cauza apariției epidemiei HIV din anii '80. Dezvoltarea tehnologiei ADN-ului recombinant, începând cu 1997, a permis introducerea primelor produse sintetizate în laborator, înlocuind derivatele din plasmă. Apariția tratamentului profilactic a permis prelungirea speranței de viață, iar astăzi acesta reprezintă standardul în multe țări europene.

## Accesul la tratament

Tratamentul cu factor recombinant a ajuns în România în 1993. Până atunci singurele variante disponibile erau transfuziile de sânge, plasma proaspătă congelată sau crioprecipitatul. Cu toate acestea, mulți pacienți nu au avut acces la tratament de la început, produsele erau dificil de obținut și păstrate pentru situații de urgență.

**În prezent accesul la tratament variază la nivel național dar disponibilitatea este mult mai mare decât în trecut.**

Conform unui studiu realizat de ISRA în România asupra percepției medicilor hematologi și pediatri față de această afecțiune, **gradul de satisfacție în ceea ce privește eficacitatea terapiilor disponibile în prezent este ridicat. Rezultatele studiului sugerează totuși lipsa informării cu privire la noile tipuri de tratamente care urmează să ajungă pe piață**<sup>45</sup>.

Un pas important în controlul bolii a fost reprezentat de accesul la profilaxia continuă, începând cu 2017, inclusiv pentru pacienții adulți. Medicii consideră că produsele cu factor VIII pe care le au în prezent sunt eficiente, iar administrarea este similară în cazul tuturor produselor; în plus, efecte secundare nu au apărut la niciun produs până în prezent.

**Cei mai mulți pacienți și aparținători sunt mulțumiți de eficiența tratamentului cu factor VIII pe care îl urmează.** Administrarea intravenoasă, de 2-3 ori/ săptămână, reprezintă un neajuns minor în comparație cu beneficiile oferite de tratament, în opinia acestora. Eficiența tratamentului cu factor VIII este ușor de obiectivat:

- în cazul copiilor: deși se lovesc, nu mai apar hematoame / echimoze atât de proeminente sau nu apar deloc
- în cazul pacienților adolescenți / adulți care în trecut nu au primit profilaxie: diminuarea durerilor determinate de complicațiile articulare determinate de afecțiune

- unii pacienți adulți consideră că se pot bucura de o viață aproape normală cu ajutorul tratamentului cu factor VIII: pot să aibă o viață socială normală, să facă activități pe care înainte de accesul la profilaxie nu le puteau realiza.

Relația medic – pacient – aparținători este în general bună, în special cea dintre pediatru și aparținători/pacient. **Relația medicilor cu companiile farmaceutice este mulțumitoare doar pentru o parte a medicilor.** Restul menționează o prezență scăzută sau chiar inexistentă a reprezentanților medicali la cabinet. În ciuda gradului de satisfacție general, există limitări atât în privința terapiilor convenționale, cât și în privința accesului la terapiile noi pentru pacienții cu hemofilie.

## Gradul de informare asupra noilor terapii

Doar o parte dintre medicii care au participat în studiu erau la curent cu beneficiile oferite de tratamentul cu o nouă moleculă numită **emicizumab**: eficiența crescută, profil de siguranță acceptabil și administrarea facilă, cu indicație pentru toți pacienții cu hemofilie A, cu și fără inhibitori. În acest context, al progreselor științifice în tratamentul hemofiliei, care au dus la apariția unor clase complet noi de terapii, educația medicală devine o componentă esențială, pentru a maximiza potențialul utilizării acestor noi tratamente, în practica medicală curentă. Progresele înregistrate la nivel internațional în controlul hemofiliei, precum și provocările actuale pentru România reprezintă subiecte care au ajuns în atenția autorităților prin intermediul Raportului Anual State of Innovation<sup>46</sup>, realizat de Centrul pentru Inovație în Medicină. Documentul a fost prezentat în mai 2019, în cadrul evenimentului „Știința întâlnește Politicienii“, organizat la Parlamentul României în parteneriat cu Comisia pentru Sănătate și Familie din Camera Deputaților și Comisia de Sănătate din Senat. Evenimentul a reunit reprezentanți ai Parlamentului, Guvernului, Ministerului Sănătății, Casei Naționale de Asigurări de Sănătate care au discutat cu reprezentanți ai comunității medicale, ai companiilor farmaceutice și chiar ai pacienților despre modul în care pot fi implementate în sistemul medical din România inovațiile în managementul hemofiliei.

## Aderența la tratament

Lipsa aderenței la tratament este o problemă în multe arii medicale, OMS consideră că cel puțin 50% dintre pacienții cu boli cronice nu își administrează medicația prescrisă<sup>47</sup>. Pentru prevenția eficientă a episoadelor de sângerare, în cazul hemofiliei chiar și un singur eveniment hemoragic poate determina leziuni ireversibile. Pentru un pacient tânăr care întrerupe temporar sau permanent profilaxia, studiile demonstrează un impact semnificativ al artropatiei la 10 de ani follow-up<sup>48</sup>.

- Aderența la tratament este privită de medici ca fiind în strânsă legătură cu gradul de instruire a aparținătorilor/ pacienților și cu încrederea pe care aceștia o au în medici. Medicii menționează o aderență crescută la tratament, în special în cazul pacienților pediatrici, datorită implicării părinților.

Cele mai importante motivații pentru administrarea corectă a tratamentului sunt creșterea calității vieții și apariția simptomelor în lipsa administrării tratamentului. De asemenea, în cazul pacienților care nu au avut acces la profilaxie, există o aderență foarte mare și o determinare foarte crescută de a lua tratamentul corect, inclusiv cei care își auto-administrează acasă terapia.

### **Alinierea la standardele europene**

Deși au fost înregistrate progrese, cetățenii români nu au acces la tratamente la fel de bune precum cetățenii altor state europene. Aceasta este și una dintre concluziile studiului Avangarde care a evaluat opiniile jurnaliștilor, a medicilor și a parlamentarilor aflați în opoziție.

Un punct comun identificat în rândul tuturor celor care au participat la această cercetare este răspunsul pozitiv legat de nevoia dialogului dintre reprezentanții statului, asociațiile de pacienți și companiile farmaceutice pentru a facilita accesul pacienților din România la cele mai bune și noi tratamente de pe piață. România se află pe ultimele locuri între Statele Membre ale Uniunii Europene în privința accesului la medicamente inovative, conform indicatorului WAIT dezvoltat de EFPIA<sup>49</sup>.

---

## Capitolul 7

# INOVAȚIA ÎN HEMOFILIE

---



Înainte de apariția factorilor obținuți prin tehnologia ADN-ului recombinant și a introducerii profilaxiei în programele naționale, lipsa unui tratament eficient pentru hemofilie s-a tradus printr-o speranță a vieții scăzută și morbiditate severă. La începutul secolului XX, speranța de viață era de maximum 30 de ani. Odată cu progresul biotehnologiei, tratamentul hemofiliei s-a concentrat mai puțin pe managementul primar al episoadelor acute de sângerare și mai mult pe prevenție și controlul pe termen lung al complicațiilor precum artropatia.

În ultimii 20 de ani s-au realizat progrese majore în tratarea pacienților, ce au transformat hemofilia dintr-o boală amenințătoare de viață într-o afecțiune cronică, cu o speranță de viață aproape normală, dacă există acces la tratament. Noile tratamente transformă însă vindecarea într-o realitate.

Opțiunile terapeutice pentru hemofilie înregistrează progrese importante atât în practica clinică, cât și în stadiul de cercetare unde se studiază produse cu timp de înjumătățire prelungit, anticorpi monoclonali care mimează activitatea factorului de coagulare, utilizarea mecanismelor de interferență ARN, terapii genice și editarea genomică. Medicina digitală contribuie și mai mult la reducerea poverii bolii, făcând posibilă personalizarea administrării profilaxiei.

## **Produse cu timp de înjumătățire prelungit**

O schimbare majoră asupra modului în care se administrează profilaxia este posibilitatea creșterii intervalului dintre dozele de factor cu ajutorul noilor produse disponibile.

**Produsele cu timp de înjumătățire prelungit** reprezintă un tip de tratament care implică o perioadă mai lungă, până când nivelul de factor să fie redus la 50% în organism. Acestea sunt obținute prin asocierea la factorul de coagulare recombinant a polietilenglicolului, imunoglobulinelor de tip IgG1 sau albuminei. Aceste tehnici permit creșterea intervalului dintre administrări și implicit cresc aderența la tratament. În cazul hemofiliei B, noii agenți au un timp de înjumătățire între 82 și 102 ore iar pentru hemofilia A timpul variază între 14 și 19 ore<sup>50</sup>.

Studiile bazate pe date din viața reală din Europa confirmă eficacitatea produselor cu timp de înjumătățire crescut – reducerea numărului injecțiilor și mai puține evenimente hemoragice comparativ cu tratamentul standard, mai ales în ceea ce privește hemofilia B<sup>51</sup>.

## **Medicina digitală pentru personalizarea administrării terapiei**

O altă schimbare importantă este legată de posibilitatea stabilirii dozei optime a terapiei în funcție de nevoile fiecărui pacient și monitorizarea tratamentului

---

50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

51. <https://www.karger.com/Article/Fulltext/488060>

prin intermediul unei aplicații mobile, care poate permite realizarea unei curbe farmacocinetice (PK) pentru fiecare pacient, astfel încât să se poată personaliza doza de factor și intervalul de administrare în funcție de nevoile fiecărui pacient în parte. Profilul farmacocinetic, alături de date precum vârsta, greutatea și alte determinări legate de activitatea factorului, conduc la obținerea de scheme terapeutice potrivite fiecărui bolnav.

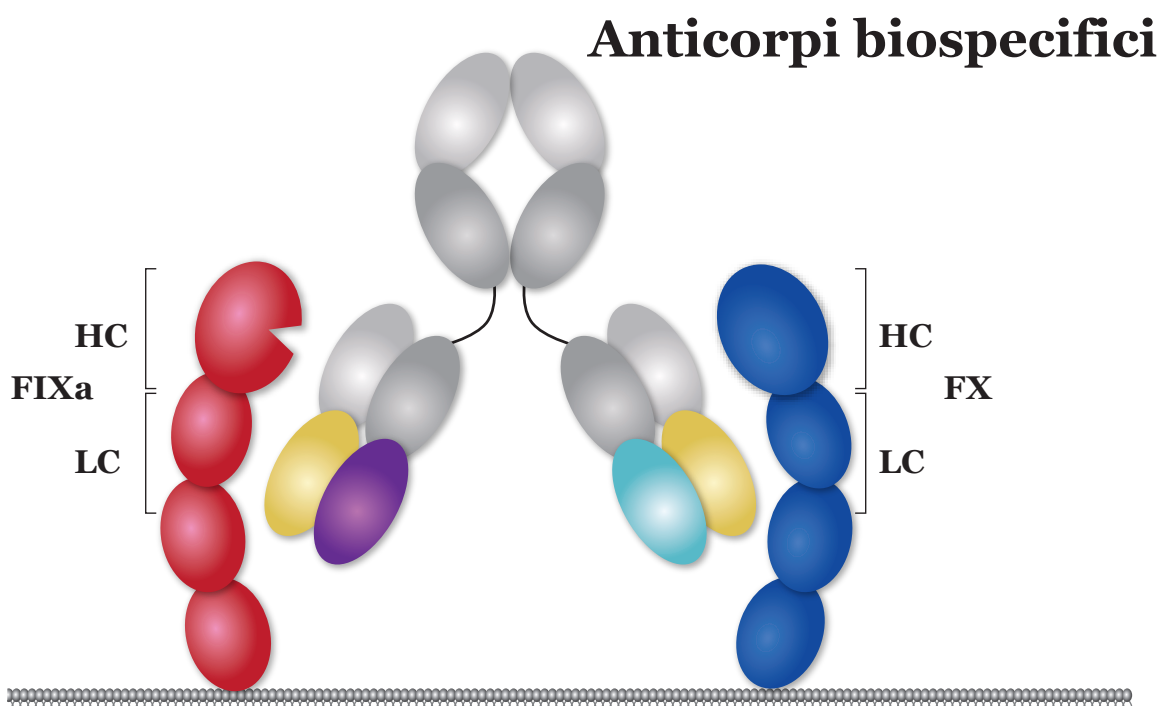
## Administrarea subcutanată

Deși tratamentul profilactic a însemnat o creștere a speranței de viață pentru pacienți, impactul asupra calității vieții rămâne o problemă. Profilaxia înseamnă administrarea unor injecții intravenoase, de 3 ori pe săptămână, toată viața, o povară importantă pentru fiecare bolnav de hemofilie.

Mai mult decât atât, tratamentul substitutiv standard ajunge să fie inefficient la aproximativ 30% dintre pacienții cu hemofilie A și la 3% dintre cei cu hemofilie B din cauza apariției anticorpilor anti-factor de coagulare.<sup>52</sup>

**Administrarea subcutanată** a devenit posibilă odată cu progresele biotehnologiei, ceea ce elimină lipsa de aderență asociată administrării intravenoase.

**Anticorpul bispecific** reprezintă proteine artificiale capabile să lege două antigene simultan. Emicizumab este un anticorp monoclonal bispecific ce mimează mecanismele prin care funcționează factorul VIII activat. Molecula are structură diferită, ceea ce înseamnă că inhibitorii nu se dezvoltă, însă funcția substanței se păstrează.<sup>53</sup>



Studiile de fază 3, atât la adulți cât și la copii, au demonstrat o reducere importantă a ratelor de sângerare, independent de prezența inhibitorilor. Medicamentul a fost aprobat în Uniunea Europeană în 2018 pentru pacienții cu hemofilie A cu inhibitori. În martie 2019 s-a extins aprobarea medicamentului și la pacienții care nu dezvoltă inhibitori, fiind prima clasă nouă de medicamente pentru această indicație după aproape 20 de ani.

Avantajele sunt legate și de o posibilă reducere a costurilor legate de spitalizări, necesitatea îngrijirilor pentru complicații. Studii farmacoeconomice arată că profilaxia cu emicizumab ar reduce costurile totale pentru pacienți comparativ cu agenții de bypass și în același timp ar reduce cu mai mult de 50% sângerările<sup>54</sup>.

Hemlibra (DCI- emicizumab) este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4) cu structură de anticorp bispecific. Hemlibra se leagă simultan de FIX activat și de FX, reconstituind astfel funcția FVIII activat deficitar care este necesar pentru o hemostază eficientă. Hemlibra nu prezintă nici o conexiune structurală sau omologie secvențială cu FVIII și, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai FVIII.

Hemlibra a dovedit eficacitate, siguranță și creșterea calității vieții pacienților cu hemofilie A care prezintă inhibitori de factor VIII, în studiile HAVEN 1<sup>55</sup>, HAVEN 2<sup>56</sup>. În aceste studii s-au raportat reduceri semnificativ statistic ale ratelor de sângerare anuale (ABR) pentru pacienții tratați profilactic cu emicizumab, comparativ cu cei care au primit terapie anterioară episodică și profilactică, cu substanțe hemostatice de bypassing.

- **HAVEN 1** (adulți și copii  $\geq 12$  ani): profilaxia cu Hemlibra a redus ABR sângerări tratate cu 87%, iar 63% dintre pacienții care au beneficiat de profilaxia cu Hemlibra au prezentat o sângerări tratate); au fost, de asemenea, observate rezultate semnificative și pentru toate obiectivele secundare legate de sângerare (reducerea tuturor sângerărilor cu 80%, reducerea sângerărilor spontane cu 92% și a hemoragiilor articulare cu 89%, pentru toate  $p < 0.0050$ )<sup>57</sup>.
- **HAVEN 2** (copii și adolescenți 3 luni-17 ani): profilaxia cu Hemlibra a redus ABR sângerări tratate cu 86,4%, iar 77% dintre pacienții care au beneficiat de profilaxia cu Hemlibra au prezentat o sângerări tratate)<sup>58</sup>;

Hemlibra (DCI - emicizumab) este recomandat de MASAC/NHF – Consiliul Consultativ Medical și Științific al Fundației Naționale de Hemofilie (SUA), care stabilește linii directoare pentru standardul de terapie<sup>59</sup>.

54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887777>

55. Johannes Oldenburg et al, Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors, N Engl J Med Volume 377(9):809-818, August 31, 2017, available at <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1703068>

56. <https://ashpublications.org/blood/article/134/24/2127/375128/A-multicenter-open-label-phase-3-study-of>

57. Johannes Oldenburg et al, Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors, N Engl J Med Volume 377(9):809-818, August 31, 2017, available at <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1703068>

58. <https://ashpublications.org/blood/article/134/24/2127/375128/A-multicenter-open-label-phase-3-study-of>

59. MASAC Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors, disponibil la <https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/Recommendation-on-the-Use-and-Management-of-Emicizumab-kxwh-Hemlibra-for-Hemophilia-A-with-and-without-Inhibitors>

Administrarea Hemlibra se face sub forma de injecție subcutanată (o dată pe săptămână/la două săptămâni/la fiecare patru săptămâni), schema terapeutică a dozei fiind aleasă pe baza preferinței medicului și a pacientului/apartinătorului acestuia (cu scopul de a îmbunătăți aderența la tratament și calitatea vieții pacientului). Hemlibra (DCI - emicizumab) a demonstrat un profil de siguranță și tolerabilitate favorabil 24(RCP)<sup>60</sup>.

## Terapii genice

Dintre multiplele boli genetice, hemofilia a fost una dintre primele candidate pentru terapia genică: boala este monogenica, autozomal recesivă, iar o creștere mică a nivelului de factor determină o reducere semnificativă a sângerărilor. Experiența din studiile clinice realizate până în prezent arată că prin terapia genică (administrată o singură dată) este posibilă o creștere a activității factorului de coagulare.<sup>61</sup> Căutările pe site-ul ClinicalTrials arată 20 de studii clinice active care evaluează terapii genice bazate pe vectori adeno-asociați pentru hemofilia A și B. Mai multe studii de fază 3 pentru care se așteaptă rezultate în următorii ani sunt în derulare. Odată cu aprobarea terapiilor genice pentru hemofilie, va fi necesară regândirea modelelor de rambursare la nivelul sistemelor de sănătate, în concordanță cu caracteristicile terapiilor genice.

## Editarea genomică

Dacă până acum terapiile genice se bazau pe utilizarea virusurilor modificate pentru a introduce gene în celule, astăzi sunt cercetate metode moleculare directe. Unul dintre obiectivele tratamentului hemofiliei a fost recuperarea permanentă a funcției genei afectate, fără riscul de mutații cauzate de inserția anormală a unei gene sau de răspunsul imun împotriva vectorului utilizat. Editarea genomică presupune modificări moleculare directe, implică un mecanism de reparare directă a ADN ului.

**CRISPR-Cas 9** (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated protein 9) este o tehnologie pentru editare genomică de mare precizie, despre care se consideră că poate revoluționa prevenția și tratamentul multor boli. În cazul hemofiliei, studiile preclinice<sup>62</sup> deja raportează rezultate favorabile.

**megaTALS** este o altă tehnologiile de editare genomică care a intrat recent în cercetare pentru identificarea de noi opțiuni terapeutice pentru hemofilie<sup>63</sup>.

În prezent este dificil să se obțină un tratament care să ofere o activitate de 100% a factorului de coagulare care lipsește. Însă noile terapii care deja au ajuns pe piață și vor ajunge în următorii ani reduc semnificativ povara bolii - injecțiile repetate, internările frecvente, pacienții pot trece dintr-o formă severă a bolii într-una ușoară. De asemenea, reduc afectarea articulară la vârste tinere, permițând o calitate a vieții superioară, înaintea instalării unor complicații ireversibile. Eficiența și siguranța terapiilor genice deja este demonstrată, însă acestea trebuie să treacă proba timpului. Cu toate acestea, ritmul cu care avansează medicina genomică este accelerat, iar sistemele de sănătate trebuie să fie pregătite să asigure accesul pacienților la forme complet diferite de tratament.

---

**Capitolul 8**  
**RECOMANDĂRI PENTRU IMPLEMENTAREA**  
**BUNELOR PRACTICI ÎN ROMÂNIA**

---

**Recomandăm transformarea sistemului de sănătate din România, punând cu adevărat în centru pacientul cu hemofilie. Serviciile medicale, activitatea medicală și finanțarea trebuie să urmeze pacientul cu hemofilie, oriunde s-ar afla și orice problemă ar avea.**

### **Îmbunătățirea traseului pacientului cu hemofilie în sistemul de sănătate**

- Înființarea de centre comprehensive și în alte zone geografice (Ardeal, Moldova)
- Asigurarea unei acoperiri geografice cu medici specializați în tratamentul hemofiliei
- Posibilitatea furnizării tratamentului la un centru apropiat, la farmacia de proximitate sau chiar la domiciliul pacientului cu hemofilie
- Implementarea unui sistem de îngrijire la domiciliu al pacienților, care să includă asistența în administrare și servicii medicale comunitare
- Recunoașterea rapidă și asigurarea unui traseu distinct al pacientului cu hemofilie în sistemul de urgență
- Laboratoare de analize pentru pacientul hemofilic și în alte orașe, nu doar în Timișoara și București
- Recunoașterea autoadministrării, la indicațiile medicului curant, ca procedură eficientă de tratament a pacienților instruiți

### **Actualizarea practicii medicale**

- Actualizarea constantă a protocolului național, pentru a fi conform cu evoluțiile științifice din Uniunea Europeană
- Înființarea de echipe multidisciplinare în toate centrele comprehensive, cu posibilitatea consultării acestora din teritoriu, prin servicii de telemedicină
- Stimularea ofertei de programe de formare profesională continuă, cu acreditare din partea Colegiului Medicilor din România, pentru personalul implicat în tratamentul pacienților cu hemofilie
- Crearea unor centre de educație continuă pentru cadrele medicale, în centrele de excelență, pentru a putea arăta exemple de bune practici în managementul hemofiliei

### **Utilizarea mediilor digitale în managementul bolii**

- Înființarea unui registru național unic al tuturor pacienților cu hemofilie, obligatoriu, ușor de utilizat cu management vizionar și transparență a comunicării datelor, la intervale de timp prestabilite
- Centre de suport și telemedicină care să funcționeze ca un punct de contact pentru pacienți

- Prescrierea obligatorie a aplicațiilor autorizate care permit personalizarea tratamentului
- Utilizarea serviciilor de telemedicină, atât pentru comunicarea medic din centru comprehensiv - medic din teritoriu, cât și pentru comunicarea medic-pacient

### **Finanțarea Programului Național**

- asigurarea unui buget suficient și predictibil, multianual
- aplicarea principiului „fondurile urmează pacientul“ în construcția și execuția bugetului
- eliminarea barierelor birocratice, care limitează accesul pacienților (cost mediu, alocarea fondurilor pe categorii bugetare care nu pot fi modificate etc)
- decontarea serviciilor furnizate în cadrul echipelor multidisciplinare
- decontarea serviciilor de telemedicină
- decontarea testelor necesare pentru diagnosticare
- decontarea protezelor pacienților hemofilici
- încurajarea medicilor de a recomanda și a pacienților de a folosi aplicațiile mobile care permit personalizarea tratamentului

### **Asigurarea accesului la inovație**

- actualizarea metodologiei HTA, pentru a permite accesul mai rapid al terapiilor disruptive (anticorpi monoclonali, terapii genice), care nu pot fi încadrate și comparate cu terapiile clasice
- introducerea unor noi tipuri de contracte cost-volum-rezultat, în special pentru terapiile avansate (terapii genice)
- promovarea studiilor clinice, prin eficientizarea departamentului de profil din cadrul ANMDMR, oferind o șansă în plus pacienților

### **Management și guvernanta**

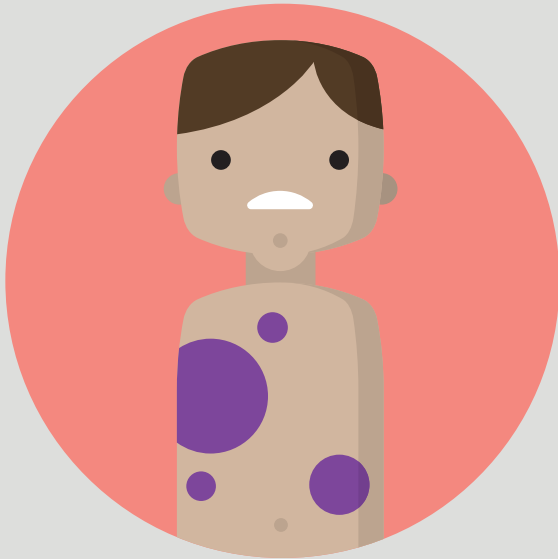
Înființarea, prin ordin comun al Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, a unei structuri de management pentru problematica hemofiliei în România, care să beneficieze de o echipă executivă și de un Board alcătuit din experți, care va raporta semestrial către cei doi demnitari. În plus, este esențial să existe un proces de comunicare constantă și transparentă între toate părțile implicate în diagnosticul și managementul hemofiliei în România, proces din care ar trebui să fie implicate și organizațiile ne-guvernamentale.



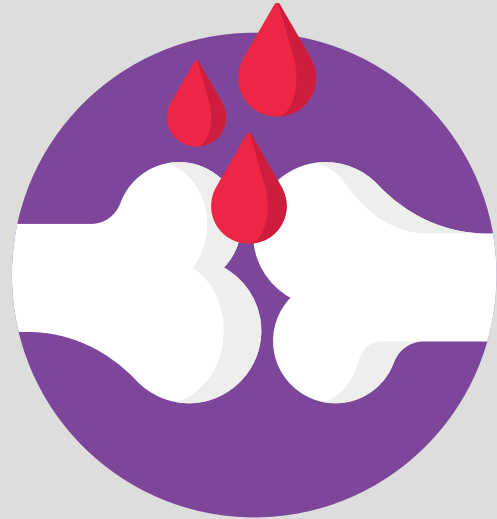
Având în vedere complexitatea arhitecturii instituționale din sistemul de sănătate, complexitatea managementului hemofiliei și complexitatea în creștere a ofertei de soluții inovative, considerăm că este esențială o coordonare unică, la nivel național, a acestui efort.

Singurul obiectiv pe care ar trebui să îl aibă autoritățile în ceea ce privește viața pacientului hemofilic ar trebui să fie acela de a-i asigura cu adevărat o calitate a vieții crescute, în toată complexitatea acesteia. Sănătatea fizică, cea mintală și cea socială ale pacientului hemofilic ar trebui să fie în același timp prioritare pentru echipa executivă și experții implicați în managementul hemofiliei în România.

# În lipsa tratamentului, persoanele cu **hemofilie** pot suferi:



**Vânătași**



**Sângerări repetate** în mușchi și articulații, care pot duce la **dizabilități pe termen lung** sau pot genera **afecțiuni ale articulațiilor**<sup>5,6</sup>



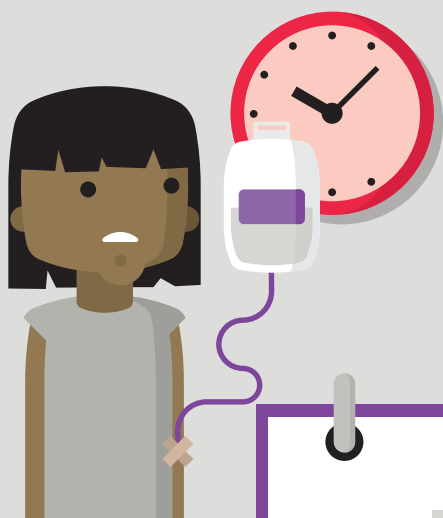
**Sângerări spontane**, care pot pune viața în pericol dacă au loc în **organe vitale**, precum creierul<sup>7</sup>



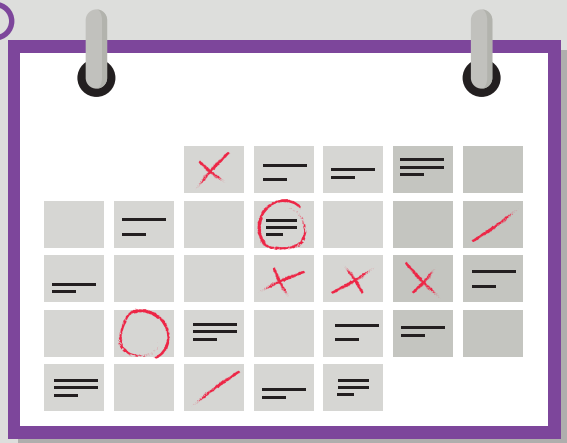
**Sângerări prelungite și necontrolate** în urma unei leziuni sau a unei operații<sup>8</sup>

# Viața cu **hemofilie** -

## povara tratamentului



Viața pentru persoanele care suferă de hemofilie și pentru cei care le îngrijesc este adesea **centrată în jurul tratamentului**, care, fiind perfuzabil, necesită mult timp și are un **impact semnificativ asupra vieții lor**<sup>9</sup>.



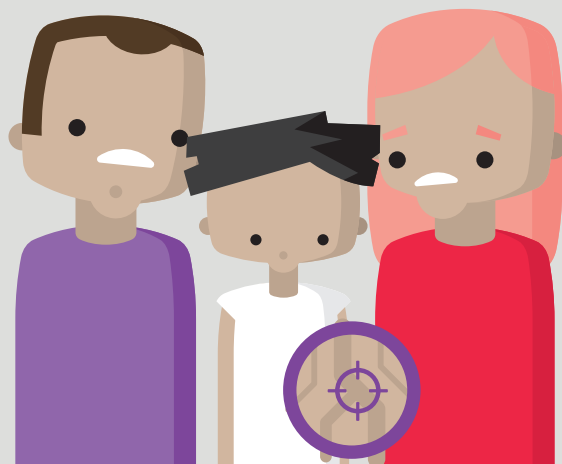
Persoanele cu hemofilie A au **probleme în ceea ce privește timpul acordat tratamentului, în viața cotidiană**, așadar aderența la tratament poate fi o provocare<sup>10,11</sup>. În lipsa lui însă, pacienții pot suferi **potențiale sângerări periculoase**

# Terapie de substituție cu **factor VIII**



Principalul tratament actual pentru hemofilia A este **terapia de substituție cu factor VIII**, care se administrează **la cerere** (pentru tratarea sângerărilor), sau **în mod constant** (pentru a preveni sângerările).

Terapia acționează pentru o perioadă **scurtă de timp**, așadar este necesar să fie **administrat frecvent** (cel puțin de două ori pe săptămână)<sup>12</sup> **de către pacient sau aparținător** iar pentru unii pacienți, în special copii, găsirea unei vene pentru perfuzie poate fi dificilă<sup>12</sup>.



<sup>9</sup>. Elder-Lissai A, Hou Q, Krishnan S. The Changing Costs of Caring for Hemophilia Patients in the U.S.: Insurers' and Patients' Perspectives. Presented at: American Society of Hematology Annual Meeting; December 6-9, 2014; San Francisco, CA. Abstract # 199. <sup>10</sup>. Remor E. Predictors of treatment difficulties and satisfaction with haemophilia therapy in adult patients. Haemophilia 2011; 17, e901-e905.

<sup>11</sup>. Hacker MR, et al. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. Haemophilia. 2001; 7: 392-6. <sup>12</sup>. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. British Journal of Haematology 2007; 138: 580-586.

**Publicat de**

Roche România  
013702 București, România

© 2020

Toate mărcile menționate beneficiază de protecție legală  
[www.roche.ro](http://www.roche.ro)

RO\_PR\_2020\_01