

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XIV – MICROBIOLOGIE

ȘERBAN PETRE



TEZĂ DE DOCTORAT

STUDIU POPULAȚIONAL AL MORBIDITĂȚII SECUNDARE
IN HEMOFILIE ȘI AL IMPACTULUI EI SOCIO-ECONOMIC

REZUMAT

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. BRIGITHA VLAICU

Timișoara
2021

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	V
Lista abrevierilor.....	VI
Indexul figurilor.....	VIII
Indexul tabelor.....	IX
Mulțumiri	XIV
INTRODUCERE.....	XV
PARTEA GENERALĂ	
Privire de ansamblu asupra locului și semnificației morbidității secundare a hemofiliei la ora actuală în România	1
1. Considerații privind morbiditatea secundară a hemofiliei	7
1.1. Morbiditatea asociată hemofiliei și tratamentului ei	7
1.2. Comorbiditatea independentă de hemofilie	11
2. Impactul socio-economic al morbidității secundare hemofiliei asupra calității vieții persoanelor cu hemofilie și asupra asistenței sanitare	15
2.1. Considerații generale privind evaluările de farmaco-economie	15
2.2. Costurile medicale și nemedicale directe și indirecte ale hemofiliei	17
2.3. Date privind cost-efectivitatea și cost-eficiența tratamentului în hemofilie	20
PARTEA SPECIALĂ	
1. Material și Metodă	29
1.1. Designul studiului	29
1.2. Material	31
1.3. Metodă	33
2. Rezultate	45
2.1. Date socio-demografice privind persoanele cu hemofilie	45
2.1.1. Date epidemiologice privind hemofilia.....	45
2.1.2. Morbiditatea secundară legată de hemofilie	49
2.1.3. Comorbiditatea independentă de hemofilie	52
2.2. Costurile asistenței hemofiliei	55
2.2.1. Costurile asistenței hemofiliei	55
2.2.2. Costurile morbidității secundare a hemofiliei	57
2.3. Calitatea vieții bolnavilor cu hemofilie	63
2.4. Cost-utilitatea cheltuielilor în asistența persoanelor cu hemofilie	66
3. DISCUȚII	68
4. CONCLUZII	101
BIBLIOGRAFIE.....	107
ANEXE	I

INTRODUCERE

Hemofilia și boala von Willebrand, boli congenitale ereditare, definite prin deficitul factorilor de coagulare VIII (hemofilia A), IX (hemofilia B) sau von Willebrand (boala von Willebrand) au rămas și la ora actuală incurabile, purtând pe tot parcursul întregii vieți riscul unor evenimente hemoragice cu risc vital și cu consecințe handicapante, cel mai ales locomotorii. În ultimele decenii prognosticul lor s-a schimbat radical, grație progresului coplesitor al tratamentelor realizate, speranța de viață și calitatea ei devenind asemănătoare cu a celor fără hemofilie.

În țara noastră tratamentul bolii a fost inițiat târziu, doar în 1997 prin Programul Național de Hemofilie (PNH), cu finanțare extrem de modestă. O îmbunătățire semnificativă a bugetului s-a înregistrat abia în 2016/2017 (Tab 1). În consecință, populația persoanelor cu hemofilie (PcH) din țara noastră a devenit foarte heterogenă. Ea cuprinde pe lângă PcH care nu au beneficiat de un tratament adecvat (lotul nostru II), prezentând o morbiditate secundară semnificativă și generațiile noi de copii și tineri (lotul nostru I) cu un tratament semnificativ îmbunătățit. Un alt factor ce a contribuit la aceasta diversitate este și istoricul expunerii la produse de sânge (plasmă, crioprecipitat), ce au fost folosite în trecut (lotul nostru II), comportând riscul infecțiilor transmise pe aceasta cale cu virusurile hepatitice (VHB,VHC), HIV și altele. Această mare diversitate de abordare terapeutică antrenează o mare heterogenitate patologică, cât și a costurilor. Această realitate a noastră, ne-a oferit șansa, am putea spune, aproape unica în Europa, de a putea întreprinde un studiu comparativ în timp real din punctul de vedere al încărcăturii patologice a hemofiliei, ca și al costurilor la PcH. Acest lucru este deosebit de important, mai ales în capitolul bolilor rare, la care din cauze numărului mic de bolnavi realizarea unor studii randomizate populaționale comparative este extrem de dificilă, aproape imposibilă în spațiul nostru european.

Tab. 1. Credite bugetare pentru PNS de hemofilie (x 10³ mii Lei) și număr de PcH tratați

An	Credite bugetare X 10 ³ mii Lei	Nr.bolnavi tratați/ an	Consum UI/cap/ an	
			F VIII	F IX
2013	36.900			
2014	60.261		0,99	0,11
2015	72.550	1080	1,06	0,11
2016	79.408	1020	1,32	0,19
2017	202.288	1197	2,28	0,29
2018	188.897	1012	2,36	0,35
2019	159.046	1007	3,7	0,39

Având în vedere pe de o parte caracterul foarte costisitor al tratamentului hemofiliei, pe de altă parte eficacitatea sa performantă dovedită, efectuarea unor studii riguroase de farmaco-economie este justificată, mai ales în cazul confruntării cu unele limite, ce credem că trebuie și pot să fie depășite. Aceasta a fost și justificarea studiului nostru. El succede două studii internaționale motivaționale, (Stonebraker-2003 și Brian O'Mahoney-2012), primul realizat pe plan mondial, al doilea pe plan european, care au scos în evidență poziția noastră extrem de nefavorabilă în ierarhia largă a țărilor studiate, subliniindu-se că performanțele noastre se situează sub nivelul indexului nostru economic și al suportabilității economice.

Într-o perioadă de timp în care sunt din ce în ce mai mult promovate pe plan internațional, studiile în care pacienții însuși raportează experiențe, deficiențe, obstacole cu care se confruntă de tip: PRO-patient reported outcome sau PROBE-patient reported outcome, burden and experience, am aderat la aceasta procedură investigativă.

DESING-UL STUDIULUI

Studiul prezent este un studiu epidemiologic populațional descriptiv observațional, non-intervențional și non-randomizat cu componentă cros-secțională, menit să dea informații

privind obiectul studiului la ora actuală în spațiul nostru real al regiunii de vest a țării, spațiu mai accesibil comunicării în condițiile prezente de pandemie cu SARSCOV2.

SCOPUL STUDIULUI

În contextul actual, în care medicina centrată pe pacient ("patient centric care") promovează politica "plăților pe performanță", scopul propus este cel de degajare a unor date obiective din realitatea noastră actuală privind dimensiunea și natura morbidității secundare în hemofilie, insistând asupra datelor privind costurile pe care le reclamă, urmărind cost-utilitatea și cost-eficiența măsurilor terapeutice. El dorește să vină în întâmpinarea modelului azi promovat, în care medicina bazată pe evidențe devine parte intrinsecă hotărâtoare a politicii achizițiilor terapeutice, urmărindu-se obținerea unei cost-utilități optime.

OBIECTIVELE STUDIULUI

Inspirat din activitatea desfășurată pe plan internațional de tip PRO (Patients reported outcomes) am vizat obținerea unor informații privind hemofilia cu ansamblul ei de complicații și boli asociate, precum și a unui set larg de date asociate de economie medicală.

Obiective primare:

- stabilirea prin studiu populațional a *morbidității secundare* hemofiliei, din punctul de vedere al prevalenței ei la lotul nostru de studiu și al profilului ei patologic de exprimare raportat de către pacienți, asistați de către medicul curant și
- precizarea *impactului socio-economic* al morbidității secundare și al semnificației acesteia pentru calitatea vieții.

Obiective secundare:

- estimarea *costurilor medicale și nemedicale* directe și indirecte corespunzătoare tratamentului specific al *hemofiliei* la Pch din zona noastră de țară
- estimarea *costurilor medicale și nemedicale* directe și indirecte ale *morbidității secundare* legate de hemofilie și ale *comorbidităților* independente de hemofilie
- stabilirea *corelației existente la cele 2 grupuri de bolnavi cu hemofilie izolată și cu hemofilie cu morbiditate secundară asociată*, între rezultate obținute și costurile înregistrate, cu informații privind cost-utilitatea lor
- *evaluarea cost-eficienței* regimurilor terapeutice actuale cu substituție continuă sau intermitentă în comparație cu regimul terapeutic dominat de substituția on demand, prin stabilirea comparativă a incrementului QALYs, incrementului costurilor, costurile /QALYs și a raportului incremental al cost-efectivității (incremental cost-effectivity-ratio) (ICER).

În fapt, ne-am propus ca prin studiul prezent să oferim o evidență robustă care să susțină cost-utilitatea și cost-beneficiul tratamentului hemofiliei, să ofere instrumentele necesare pentru o decizie dreaptă guvernului și factorilor săi de decizie.

MATERIAL DE STUDIU

Studiul s-a întreprins pe o cohortă de 122 persoane, înregistrate cu diagnosticul de hemofilie A, B și boală înrudită, boala von Willebrand, stabilind ca și

criterii de includere:

- toate persoanele, indiferent de vârstă și de simptomatologie, la care pe baze coagulometrice s-a stabilit diagnosticul și care și-au exprimat disponibilitatea de colaborare
- prezența lor în tratamentul sau monitorizarea noastră din județele învecinate din vestul țării, cu care comunicarea a fost mai facilă;

criteriile de excludere au fost:

- lipsa de disponibilitate pentru colaborare fie a pacientului, fie a medicului curant
- înregistrarea deficitară/defectuoasă
- caracterul insuficient/noninformativ al datelor reieșite din răspunsurile la chestionar, din evidențele medicului curant, respectiv din caietul de sănătate al pacientului(Tab,2,3,4)

Cohorta de pacienti am impartit-o in doua loturi :lotul I al celor nascuti dupa 1997, anul initierii tratamentului medicamentos (PNH) al hemofiliei si lotul II cu anul nasterii inainte de 1997.

Înrolarea persoanelor cu Hemofilie (PcH) s-a efectuat în perioada februarie-iulie 2020.

Tab. 2.Pacienții din lotul global de studiu

Boala	Total	%
Hemofilie A- severă	87	94,57
-moderată	5	5,43
Hemofilie B -severă	14	87,50
-moderată	2	22,50
BoalavW -severă	13	92,86
-moderată	1	7,14
Total -severă	114	93,44
-moderată	8	6,56

METODA DE STUDIU

Metoda de studiu s-a bazat pe o strânsa colaborare cu medicii cuprinși în rețeaua de asistență a PcH, precum și cu Asociația Română de Hemofilie (ARH). Ea a avut la bază ca instrument de lucru un chestionar cuprinzător destinat deopotrivă pacienților, cât și medicilor curanți pentru o reflectare cât mai veridică a datelor cerute:

- *date demografice*
- *date medicale* completate cu cele privitoare la tratament:- on demand (OD), profilaxie continua (PC), profilaxie intermitentă (PI), toate vizând în același timp hemofilia, cât și morbiditățile ei secundare
- *date privitoare la calitatea vieții*
- *date de economie medical* privind toate costurile directe și indirecte ale bolii, precum și ale morbidității secundare
- date de cost-efectivitate.

Pentru a avea un termen de comparație am luat în studiu și un lot de control de 136 persoane de sex masculin, nehemofilici, comparabil cu lotul de bolnavi, care au consimțit informat să ia parte la studiu și să completeze un chestionar asemănător cu cel al PcH.

Pentru aprecierea cât mai exactă a costurilor am apelat la datele și informațiile reieșite pentru *costurile directe* :

- medicamente(CFC,BPA) din ordinele și raportările CNAS privind medicamentele rambursabile in cadrul PNH și prețurilor lor
- investigații de diagnostic și monitorizare
- spitalizare (de zi, continuă), consultații, servicii de fizioterapie, psihoterapie din informațiile serviciilor administrative ale spitalelor în care sunt tratate PcH și deconturilor de cheltuieli spitalicești; pentru *costurile indirecte* am luat în considerare
- indemnizațiile sociale (ajutor social, indemnizație de handicap, pensie de invaliditate, asistent personal)
- transportul (autobuz, mașina personală, tren)
- pierderea productivității, echivalând pentru un an cu un GDP/capita/an.

Colectarea și analiza datelor a fost urmată de prelucrarea și verificarea lor statistica (Microsoft Office Excel IBM SPSS, versiunea statistică software version 25) vizând următoarele studii:

- *Studiul populational privind hemofilia*
- *Studiul populational privind morbiditatea secundară si comorbiditatile hemofiliei*
- *Studiul comparativ de economie medical la lotul global si la cele doua subloturi*
- *Studiul comparativ al calității vieții bolnavilor cu hemofilie, cu și fără morbiditate secundară*
- *Estimarea ICER-ului in conditiile tarii noastre*

REZULTATE

Date demografice și clinice ale cohorței de studiu

Tab. 3. Caracteristicile loturilor I și II de PcH

Variabile	Lot I (39)	Lot II (83)	Total (122)
Vârsta ($X \pm DS$)	$11,3 \pm 6,51$	$39,7 \pm 10,79$	$31,0 \pm 16,3$
Greutate ($X \pm DS$)	$38,87 \pm 27,02$	$79,91 \pm 17,98$	$66,79 \pm 21,5$
Regim therapeutic			
-OD	3 (7,69%)	33 (39,76%)	36 (29,51%)
-PI	6 (15,38%)	43 (51,81%)	49 (40,16%)
-PC	30 (76,92%)	7 (8,43%)	37 (30,33%)

Tab. 4. Vârsta inițierii tratamentului cu CFC

Vârsta ani	Lot I	Lot II	P	Total
Media $\pm DS$	$2,22 \pm 1,88$	$18 \pm 10,69$	$<0,01$	$12,91 \pm 11,53$

Exprimarea clinică a bolii a fost de gravitate importantă, indiferent de modalitatea de bază a tratatamentului la ora actuală. Parametri de evaluare clinica sunt ABR (rata anuală de sângerare) și AJBR (rata anuală de sângerare articulară), semnificativ mai mari la lotu II; comportamenul lor în funcție de regimul therapeutic este specificat în tabelele 5, 6, 7.

Tab. 5. Rata anuală de sângerare și de sângerare articulară în condițiile profilaxiei continue

Variabile	Lot I	Lot II	P
ABR	2,84 (2,56 – 2,97)	15,25 (14,95 – 15,55)	$<0,001$
AJBR	1,15 (1,15 – 1,25)	12,75 (12,15 – 13,05)	$<0,001$

Tab. 6. Rata anuală de sângerare și de sângerare articulară în condițiile profilaxiei intermitente

Variabile	Lot I	Lot II	P
ABR	4,0 (3,5 – 4,5)	13,90 (13,50 – 14,50)	$<0,001$
AJBR	3,42 (2,95 – 3,92)	10,27 (9,90 – 10,95)	$<0,001$

Tabelul 7. Rata anuală de sângerare și de sângerare articulară în condițiile tratamentului on demand

Variabile	Lot I	Lot II	P
ABR	7,33 (6,55 – 7,95)	18,31 (17,90 – 18,95)	$<0,001$
AJBR	6,67 (6,05 – 7,05)	14,06 (13,56 – 14,67)	$<0,001$

Date demografice și clinice privind morbiditatea secundară și comorbiditățile hemofiliei

Hemartropatia cronică a fost morbiditatea secundară cea mai frecventă, cu deosebire evidentă la lotul II de studiu. Este evidentă afectarea pluriarticulară și însoțirea ei de apariția articulațiilor țintă (target joints) (tab. 8)

Tab. 8. Artropatia cronică-morbiditate secundară asociată hemofiliei

Variabile	Lot I (39 bolnavi)	Lot II (83 bolnavi)	p	Lotul global
Număr pacienți cu hemartropatie cronică	8(20.51%)	58(69.88%)	$<0,01$	66(54.10%)
Tip și număr articulație afectată				
-șold				
-genunchi				
-gleznă	0	10 (12,0%)	$<0,01$	10 (8,2%)
-cot	6 (15,38%)	95 (11,4%)	$<0,01$	101 (82,3)
-scapulo humerală	3 (7,69%)	84(10,1%)	$<0,01$	87 (71%)
-altele	5(12,82%)	74(89,2%)	$<0,01$	79 (64,7%)
	1 (2,56%)	8 (9,64%)	$<0,01$	9 (7,47%)
	0	2 (2,41%)	0,04	2 (1.64%)

Variabile	Lot I (39 bolnavi)	Lot II (83 bolnavi)	p	Lotul global
Nr. bolnavi cu articulații afectate			<0,01	
1	8(20,5%)	59(71,08%)	0,03	67/54,92%
2	3 (7,69%)	1 (1,2%)	<0,01	4 (3,27%)
3	3 (7,69%)	10 (12%)	<0,01	13 (10,6%)
≥4	2 (5,12%)	7 (8,4%)	<0,01	9 (7,37%)
	0	41 (49,4%)		41 (33,6%)
Numar pacienti cu articulație țință	7(17.95%)	46(55.42%)	<0,01	53(43.44%)
Tip si numar articulatie afectata				
-șold				
-genunchi				
-gleznă	0	3 (3,6)	0,04	3 (2,45%)
-cot	5(12,8%)	46 (55,42)	<0,01	51 (41,8%)
-scapulo humerală	2 (5,12%)	30 (36,14)	<0,01	32 (26,2%)
-altele	4 (10,24%)	34 (40,96)	<0,01	38(31,14%)
	1 (2,56%)	2 (2,41)	0,14	3 (2,45%)
	0	0	0	0
Nr. articulații țință				
1	4 (10,24%)	12(14,46%)	<0,01	16 (13,11%)
2	19 (2,56%)	17(20,48%)	0,04	18(14,75%)
3	2 (5,12%)	5 (6,02%)	0,01	7(5,73%)
≥4	0	12(14,46%)	<0,01	12 (9,83%)

Este impresionant numărul mare de intervenții chirurgicale întreprinse într-un an în care din cauza pandemiei au fost acceptate doar intervențiile de urgență, marea lor majoritate aparținând de grupul de morbiditate secundară (Tab. 9).

Tab. 9. Indicațiile intervențiilor chirurgicale

Tip de indicație	Tip de intervenție	Nr.	%
Morbiditate secundară	<i>Ortopedie</i> (64,29%)		
	-artroplastie	7	
	-amputație de gambă	1	
	-biopsie osoasă	1	
	<i>Neurochirurgie</i> (14,29%)		
	-evaluare hematom cerebral	2	85,71
Comorbiditate	<i>Chirurgie</i> (7,14%)		
	-hematom suprainfectat inghinal	1	
	<i>Cardiologie intervențională</i> (7,14%)		
	-patologie de valvă aortică	1	14,29%
Total	<i>Chirurgie maxilo-facială</i> (7,14%)		
	-keilo-gnato-palatoschis	1	
		14	100%

În cadrul morbidității secundare o pondere importantă a revenit și infecțiilor și inhibitorilor, mari consumatori de buget pentru controlul lor (Tab.10)

Tab. 10. Infecțiile vehiculate prin sânge și inhibitori anti-FVIII la Pch

	Lot I (39)	Lot II (83)	P	Total (122)
Infecție				
-HIV	0	0		0
-HBV	0	4 (4,82)	<0,01	4 (3,27%)
-HCV	0	38 (45,78)	<0,01	38 (31,15%)
Inhibitori			<0,01	
-titru mic	1 (2,56%)	-		1 (0,82%)
-titru mare	5 (12,8%)	5 (6,02%)		10 (8,2%)
Total	6 (15,38%)	5 (6,02%)	<0,13	11 (9,02%)

La tabelul de morbiditate secundară sus menționat, se adaugă și comorbiditățile; dacă morbiditatea secundară este dependentă strict de hemofilie și tratamentul ei ("hemophilia related morbidity"), comorbiditățile sunt independente de ea, fiind corelabile cu vârsta ($r=0,66$). Apariția lor reprezintă o povară suplimentară mai ales pentru bolnavii lotului II (Tab.11)

Tab. 11. Comorbiditățile PcH

	Lot I (39)	Lot II (83)	p	Total (122)
Subponderal $IMC \leq 18,49$	13(33,33%)	1 (1,20 %)	$<0,01$	14 (11,48%)
N 18,50-24,99	14(35,9%)	24 (28,92%)	$<0,11 < 0,08$	35 (28,69%)
Supraponderal 25-29,99	11(28,21%)	28(33,73%)		12 (22,95%)
Obez gr.I 30-34,99	-	12 (14,46%)		3 (2,46%)
gr.II 35-39,99	-	3 (3,61%)		-
gr.III ≥ 40	1 (2,56%)	3 (3,61%)	$<0,01$	4 (3,28%)
Cardiovasculare	0	22 (26,5%)	$<0,01$	0
Boala coronariană	0	0		0
HTA	0	9 (10,84%)	$<0,01$	9 (7,38%)
Patologie valvulară dobândită	0	1 (1,20%)	0,11	1 (0,82%)
Anevrism de aortă	0	1 (1,20%)	0,11	1 (0,82%)
Insuficiență cardiacă	0	5 (6,02 %)	$<0,01$	5 (4,1%)
Fibrilație atrială	0	1(1,20%)	0,11	1 (0,82%)
Insuficiență venoasă	0	2 (2,41%)	0,04	2 (1,64%)
Boala cerebro-vasculară	0	2 (2,41%)	0,04	2 (1,64%)
Arteriopatie periferică	0	1 (1,20%)	0,11	1 (0,82%)
Diabet zaharat	0	2 (2,4%)	0,04	2 (1,64%)
- Tip 1		1 (1,2%)	0,11	1 (0,82%)
- Tip 2		1(1,2%)	0,11	1 (0,82%)
Cancer	0			0
- Da		0		
- Tip		0		
- Nu		0		
Supraponderabilitate	0	24 (28,9%)	$<0,01$	30,33%
Obezitate		13 (15,66%)	$<0,01$	
Osteoporoză	0	13 (15,66%)	$<0,01$	10,66%
Altă patologie				
- Epilepsie		1 (1,2%)	0,11	0,82%
- IRC		1 (1,2%)	0,11	0,82%
- Hipotiroidism		2 (2,4%)	0,04	1,64%
- Litiază biliară		1 (1,2%)	0,11	0,82%
- Tulburare anxioasă		1 (1,2%)	0,11	0,82%
- Psoriazis		1 (1,2%)	0,11	0,82%
- Hepatită cronică		1 (1,2%)	0,11	0,82%

Costurile medicale și nemedicale ale asistenței PcH

Costurile le-am analizat diferențiat pe costuri directe și indirecte, pe lotul global de pacienți și comparativ pe cele două subloturi, estimate la valorile reale exprimate în Lei și în Euro. Dar pentru evitarea unei surse majore de eroare am făcut și analize comparative luând în considerare greutatea ajustată a lotului I la lotul II, CFC dozându-se la greutatea corporală și raportul de greutate medie. Lotul II/lotul I a fost de 2.06 (12,14). Am apreciat proporția ce revine medicației, în principal CFC (tab.13,15,20.), ca și proporția costurilor indirecte din costurile globale (tab.16,17,18,19.). Am dorit să scoatem în evidență și impactul puternic financiar al costurilor legate de intervențiile chirurgicale și de inhibitori, ambele conectate de morbiditatea secundară (21,22,23).

Tab. 12. Costurile directe globale și pe cele două loturi de studiu

		Lotul global		lotul 1		lotul 2	
		suma	per capita	suma	per capita	suma	per capita
Medicație specifică	lei	40,181,136.00	329,353.57	14,814,080.00	379,848.2	25,367,056.00	305,627.18
	euro	8,284,770.31	67,907.95	3,054,449.48	78,319.21	5,230,320.82	63,015.91

		Lotul global		lotul 1		lotul 2	
		suma	per capita	suma	per capita	suma	per capita
Diagnostic si monitorizare	lei	129,990.00	1,065.49	41,785.00	1,071.00	88,205.00	1,062.71
	euro	26,802.06	219.68	8,615.46	220.90	18,186.00	219.11
Spitalizare	lei	442,472.00	3,626.82	145,072.80	3,719.81	297,399.20	3,583.12
	euro	91,231.30	747.79	29,912.00	766.90	61,319.38	738.78
TOTAL COST	lei	40,753,598.00	334,045.88	15,000,937.80	384,639.43	25,752,660.20	310,273.01
	euro	8,402,803.67	68,875.42	3,092,876.94	79,307.09	5,309,826.20	63,973.81

Analiza în detaliu a subcapitolelor responsabile de dimensiunea costurilor globale, a arătat că ponderea majoră revine medicației, urmată de măsurile de diagnostic și monitorizare, pe locul 3 situându-se serviciile de spitalizare, consultații, etc.

Tab. 13. Proportia costurilor de medicamente din totalul cheltuielilor în hemofilie (Euro)

Variabile	Lot total	Lot I	Lot II
Costuri totale	74.192,48	80.377,64	71.286,18
Costuri pentru medicamente	68.875,42	79.307,09	63.973,81
%	92,83%	98,67%	89,74%

Table 14. Distribuția costurilor directe ajustate la greutatea corporeală/ an (Euro)

	Lottotal (122)		Lotul I (39)		Lotul II (83)	
	Suma	Per capita	Suma	Per capita	suma	Per capita
Medicație specifică	11,491,942.2	94,196.2	6,261,621.43	160,554.38	5,230,320.82	63,015.91
Diagnostic/monitorizare	26,802.06	219.68	8615.46	220.90	18,186.00	219.11
Spitalizare	91,231.30	747.79	29,912.00	766.90	61,319.38	738.78
Cost total	11,609,975.61	95,163.72	6,300,148.89	161,542.18	5,309,826.20	63,973.81

Tab. 15. Proportia costurilor directe/ capita, în funcție de destinația lor

Variabile	Global	%	Lot I	%	Lot II	%
Medicație specifică	67.907,9	98,55	78.319,21	98,75	63.015,91	98,50
Diagnostic și monitorizare	219,68	0,32	220,90	0,28	219,11	0,34
Spitalizare, consultații	747,79	1,09	766,90	0,97	738,78	1,15
Totale	68.875,42		79.307,09		63.973,81	

Tab. 16. Distribuția costurilor directe și totale ajustate la greutatea corporală/ pacient/ an

	Lot total (122)		Lotul I (39)		Lotul II (83)	
	Suma	Per capita	Suma	Per capita	Suma	Per capita
Cost direct	11,609,975.61	95,163.72	6,300,148.89	161,542.18	5,309,826.20	63,973.81
Cost indirect	648,680.97	5,317.01	41,753.05	1,070.59	606,927.80	7,312.37
Cost total	12,258,656.58	100,480.73	6,341,901.94	162,612.77	5,916,754.00	71,286.18

Tab. 17. Costurile indirecte globale și pe cele două loturi de studiu (Lei)

		Lotul global		lotul I		lotul II	
		suma	per capita	suma	per capita	suma	per capita
Transport	lei	212,296.00	1,740.13	87,584.00	2,245.74	124,712.00	1,502.55
	euro	43,772.37	358.78	18,058.55	463.04	25,713.80	309.80
Suport social	lei	88,860.00	728.36	15,096.00	387.07	73,764.00	888.72
	euro	18,321.60	150.14	3,112.50	79.81	15,209.00	183.24
Pierdere productivitatii	lei	2,844,946.95	23,319.23	99,822.70	2,559.55	2,745,124.25	33,073.78
	euro	586,587.00	4,808.09	20,582.00	527.74	566,005.00	6,819.33
Total	lei	3,146,102.95	25,787.72	202,502.70	5,192.36	2,943,600.25	35,465.05
	euro	648,680.97	5,317.01	41,753.05	1,070.59	606,927.80	7,312.37

Tab. 18. Raportul dintre costurile directe și indirecte ale asistenței PcH

Variabile	Lot global	Lot I	Lot II
Costuri directe (Euro)	68.875,4	79.307	63.973,8
	92,83%	98,67%	89,74%
Costuri indirecte (Euro)	5.317	1.070,6	7.312,4
	7,17%	1,33%	10,26%
Costuri totale (Euro)	74.192,4	80.377,6	71.286,2

Tab. 19. Distribuția comparativă a costurilor directe și indirecte reale și adaptate la greutate/ pacient/ an și proporția lor reală din costurile totale (Euro)

	Lottotal (122)		Lotul I (39)		Lotul II (83)	
	Real	BW Adaptat	Real	BW Adaptat	Real	BW Adaptat
Cost direct (Euro)	68,875.4	95,163.72	79,307.00	161,542.18	63,973.8	63,973.8
%	92.83	94.71	98.67	99.34	89.74	89.74
Cost indirect (Euro)	5,317.00	5,317.00	1070.6	1070.6	7312.4	7312.4
%	7.17	5.29	1.33	0.66	10.26	10.26
Cost total (Euro)	74,192.4	100,480.73	80,377.6	162,612.77	71,286.2	71,286.2

Tab. 20. Costurile reale și adaptate la BW ale medicației/pac/ an și proporția din costurile directe (EUR)

	Cost CFC	Cost direct	%	Cost total	%
Cost real	67,907.95	68,875.42	98.58	74,192.40	91.52
BW adaptat cost	94,196.25	95,163.72	98.98	100,480.73	93.74
Lotul I					
-cost real	78,319.21	79,307.09	98.75	80,377.60	97.43
-BW adaptat cost	160,554.38	161,542.18	99.38	162,612.77	98.73
Lotul II					
-cost real	63,015.91	63,973.81	98.5	71,286.20	88.39
- BW adaptat cost	63,015.91	63,973.81	98.5	71,286.20	88.39

Tab. 21. Costurile directe globale și pe cele două loturi de studiu în chirurgia PcH

		Lotul global		lotul I		lotul II	
		suma	per capita	suma	per capita	suma	per capita
Medicație specifică	lei	2,371,186.30	169,370.45	167,091.50	83,545.75	2,204,094.80	183,674.57
	euro	488,904.39	34,921.74	34,451.86	17,225.93	454,452.54	37,871.04
Diagnostic și monitorizare	lei	39,185.00	2,798.93	5,315.00	2,657.50	33,870.00	2,822.50
	euro	8,079.38	577.10	1,095.88	547.94	6,983.51	581.96
Spitalizare	lei	134,345.00	9,596.07	24,735.00	12,367.50	109,610.00	9,134.17
	euro	27,700.00	1,978.57	5,100.00	2,550.00	22,600.00	1,883.33
Total	lei	2,544,716.30	181,765.45	197,141.50	98,570.75	2,347,574.80	195,631.23
	euro	524,683.77	37,477.41	40,647.73	20,323.87	484,036.04	40,336.34

Tab. 22. Distribuția costurilor reale ale procedurilor invazive/pac/an a intervențiilor chirurgicale invazive și impactul pe costurile dezvoltării inhibitorilor

	Cost investigații	Cost CFC/ intervenții	Cost medical/ device/intervenții	Cost total/ pacient/ intervenție
PcH fără inhibitori	2798.93 503.2	169,370.45 104,235.33	9596.07 6,985.8	181,765.45
PcHcu inhibitori (cost real)	2,878.00	155,732.9	10,002.59	168,613.49
PcHcu inhibitori (BW adjusted cost)	28,780.00	1,557,329.0	100,025.90	1,686,134.9

Tab. 23. Cost mediu pentru medicamente/ bolnav/ an (Lei) în chirurgia bolnavului cu hemofilie

Variabile	Costuri/ pacient/ intervenție	P
Costuri pentru bolnavi fără inhibitori cu intervenții chirurgicale	181.765,47 ±104,235.33	0.62
Costuri pentru bolnavi cu inhibitori cu intervenții chirurgicale	168.613,49 ±111.16	
Costuri alocate prin PN	315.000	

Calitatea vieții la persoanele cu hemofilie

Calitatea vieții autoapreciată de către pacienți este semnificativ redusă în ambele loturi, evident mai mică la lotul II; dar ea se însoțește de parametri nefavorabili obiectivi ai impactului socio-profesional și de aptitudinea restransă de participare la viața socială, semnificativ de puternic afectați (Tab. 24,25,26).

Tab. 24. Calitatea vieții la Pch

	Lotul I (37)	Lotul II (43)	P
EQ-5D, VAS	0,84±0,19	0,63±0,14	0.01

Tab. 25. Impactul social al hemofiliei

Variabile	Lot I	Lot II	Lot total	Lot control	P
Vârsta X±DS	11.91±6.82	40±10.69	30.94±16.29	37±14.38	<0,01
Status patologic					
Mediu -rural	21 (53.8%)	38(45.78%)	59(48.36%)	-	
-urban	18(46.16%)	45(54.22%)	63(51.64%)	-	
HA -ușoară	0	0	0		
-moderată	1(2.56%)	4(4.82%)	5(4.10%)	-	
-severă	25(64.10%)	62(74.70%)	87(71.31%)		
HB -moderată	1(2.56%)	1(1.21%)	2(1.64%)	-	
-severă	7(17.95%)	7(8.43%)	14(11.47%)		
bwW	5(12.82%)	9(10.84%)	14(11.47%)	-	
Status educațional					
Scoala elementara	17 (43,59)	7 (8,43)	24 (19,6 %)	6 (4,44 %)	<0,01
Scoala profesionala	6 (15,38)	12 (14,46)	18 (14,75 %)	9 (6,67 %)	<0,01
Liceu	5 (12,82)	22 (26,51)	27 (22,13 %)	50(37,04%)	<0,01
Facultate	1 (2,56)	22 (26,51)	23(18,85 %)	67(49,63%)	<0,01
Prescolari	9 (23,08)	0 (0)	9 (7,38 %)	1 (074%)	<0,01
Altele	0 (0)	2 (2,41)	2 (1,64 %)	2 (1,48 %)	0,5
Analfabet	1 (2,56)	0 (0)	1 (0,82 %)	1 (0.74%)	0,5
Status marital					
Casatorit	0	31 (37,35)	31 (25,41 %)	82 (60,74 %)	<0,01
Divortat	0	29 (34,94)	29 (23,77 %)	7 (5,19 %)	<0,01
Singur	8	4 (4,82)	12 (9,84 %)	36 (26,67%)	<0,01
Nu este cazul	31	0	31 (25,41 %)	4 (2.96%)	<0,01
Vaduv	0	0	0	2 (1,48 %)	0,04

Tab. 26. Distribuția bolnavilor în categoriile de deficiențe, dizabilitate și handicap

	Lotul I 39 b (%)	Lotul II 83 b (%)	P
Deficiență	8 (20,5%)	34 (40,96)	0.01
Disabilitate		30 (36,14)	0,001
Handicap		20,84	0.001

Cost-efectivitatea tratamentului in hemofilie

Concluzia suportabilității și rezonabilității rambursării cheltuielilor in sistemul de sănătate este dat de către Incremental Cost Effectiveness Ratio–ICER. Calculele noastre, corectate pentru evitarea erorii determinate de diferența de greutate semnificativă dintre cele două loturi de bolnavi ne arată o valoare de 10,897 Euro, ce dă un răspuns categoric

favorabil rambursării cheltuielilor în conformitate cu lotul I de bolnavi cu substituți predominant profilactică (Tab.27,28).

Tab. 27. Costurile QALY și parametri cost-efectivitate calculate cu costurile reale/ pac/ an (EURO) în România

	Incremental			Incremental		
	Cost total	QALYs	Cost	QALYs	Cost/QALYs	ICER
Lot II (83)	71,286.2	25.2			2828.88	
Lot I (39)	80,377.49	33.6	9091.29	8.4	2392.19	1082.30

Tab. 28. Parametri de cost utilitate exprimați în Euro cu costurile ajustate la greutate

	Incremental			Incremental		
	Cost total	QALYs	Cost	QALYs	Cost/QALYs	ICER
Lot II (83)	71,236.18	25.2			2,826.83	
Lot I (39)	162,612.77	33.6	91,376.59	8.4	4,839.67	10,878.10

DISCUTII

Hemofilia, grație progresului terapeutic și-a schimbat statutul din boală cu speranță de viață de sub 20-30 de ani, încărcată cu povara artropatiilor handicapante, devenind în aproape jumătate de secol o afecțiune cu speranță de viață și calitatea vieții asemănătoare celor neafecțați de aceasta boală. Atingerea "vindecării ei funcționale", de care se vorbește tot mai mult, s-a putut realiza doar cu un armamentariu terapeutic inovativ obținut cu investiții și costuri foarte mari. Asemenea hemofiliei, încă alte sute din cele 7.000-8.000 boli rare, se străduiesc să acceseze medicamentele lor salvatoare, în general extrem de costisitoare. Ele au determinat intensificarea tot mai mare a preocupărilor de evaluare a tehnologiilor medicale, care sunt obligate să facă o prioritizare a cheltuielilor pe principiul respectării valorii umane, a solidarității dependente de urgența și severitatea bolii, dar în același timp și în aceeași măsură și a cost-utilității arsenalului terapeutic. Medicina actuală bazată pe evidente, centrată pe pacient, trebuie să țină cont de raportul beneficiului rezultatelor obținute în raport cu costurile.

Lucrarea noastră a avut șansa, datorită heterogenității din punct de vedere terapeutic al pacienților studiați și al rezultatelor diverse obținute, de a permite o evaluare comparativă, importantă pentru o analiză temeinică de farmaco-economie. Morbiditatea secundară antrenată de hemofilie și de lipsa tratamentului ei adecvat determină nu numai durere și suferință, dar și restricționează activitatea familială, socio-profesională și de integrare activă în societate. Rezultatele noastre au fost evocatoare în acest sens. Cât privește evaluările de farmaco-economie, ele ne-au arătat subfinanțarea acestui capitol de patologie și la ora actuală, după creșterea de 2,7 ori a bugetului destinat hemofiliei. Costul global /pacient/ an de 74.192 Euro se situează mult sub cifrele Franței, Germaniei, Italiei, Spaniei sau a Marii Britanii. Este de asemenea evidentă proporția mult mai mare, decât în țările chiar vecine, Bulgaria și Ungaria, a costurilor indirecte medicale și nemedicale. Costurile noastre indirecte se ridică la cifre de 10.26 la lotul II vs 1,33 la lotul I, fiind semnificativ mai mare decât în alte țări europene (30). Costul major din costurile directe revin medicamentelor specifice pentru tratamentul de substituție în concordanță cu regimul terapeutic, la noi scăzând la lotul II sub 90% (89,74 vs 98,6 mult la lotul II, respectiv I), ca dovadă a excesului de cheltuieli pentru costuri indirecte (Tab.29,30).

Tab. 29. Costurile directe/ pacient (valoare medie) (Euro) (studiu CHES)

Țara	Cost/pacient/an	% din bugetul de sănătate
Franța	196.117	0,06%
Germania	319.024	0,16%
Italia	220.344	0,12%
Spania	173.771	0,05%
UK	129.365	0,10%

Consumul major (93-98%) din costurile directe au revenit medicamentelor specifice pentru tratamentul de substituție în hemofilie, în concordanță cu regimul terapeutic .

Tab. 30. Costuri indirecte/ pacient/ an (Euro) în condițiile tratamentului de substituție profilactică sau on demand din totalul costurilor (studiu CHES)

Țara	Cost mediu/ pacient/ an	% din cost total
Franța	4.850	7,47
Germania	4.973	1,56
Italia	6.013	2,73
Spania	8.651	4,98
UK	6,075	4,68

În evaluările noastre, nu sunt înregistrate decât parțial cheltuielile semnificative pentru intervențiile ortopedice sau tratamentul inhibitorilor, și deloc cele necesare pentru tratamentul consecințelor infecțiilor cu VHB, VHC sau HIV. Morbiditatea secundară hemofiliei neadecvat tratate antrenează consecințe devastatoare pentru sănătate, dar și consecințe financiare pentru niște costuri evitabile. În aceste condiții era de așteptat faptul că, o evaluare riguroasă a ICER-ului pe un orizont de timp de cel puțin 30 de ani, precizează 10,876 EURO, ceea ce este pe măsura suportabilității și accesibilității rezonabile a asistenței noastre sanitare.

CONCLUZII

Studiul nostru subliniază frecvența și severitatea morbidității secundare a hemofiliei, evidența la lotul II de pacienți, și susține cost-efectivitatea substituției profilactice la toți bolnavii asemenea celor din lotul nostru I, pe un orizont de timp de cel puțin de 30 de ani. Introducerea sa precoce previne morbiditatea secundară, în timp de cea introdusă mai târziu este în măsură să atenueze și să întârzie apariția artropatiei și a consecințelor sale medico-sociale.

BIBLIOGRAFIA însumează 182 referințe de mare actualitate. Cele trei articole ale doctorandului în calitate de primautor, din teza de doctorat, sunt publicate în reviste indexate ISI și PubMed.