
SOUHRNNÉ PRÁCE • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

Srovnání reálné ceny léčby chronické myeloidní leukemie nemyeloablativní transplantací krvetvorných buněk s hypotetickou terapií imatinibem (Glivec). Zamyšlení nad velmi drahými medicínskými postupy

Mayer J., Brychtová Y., Doubek M., Krejčí M., Vorlíček J.

Interní hematologická klinika FN Brno - Bohunice

Souhrn

Chronická myeloidní leukemie (CML) je onemocnění, u něhož je alogenní transplantace krvetvorných buněk stále považována za jedinou kurativní metodu. Starší práce, zabývající se transplantací, ale ve shodě ukazovaly také na vysokou frekvenci komplikací spojených s tímto zákrokem a na následná úmrtí. V poslední době se do terapie CML dostaly 2 nové léčebné přístupy: tzv. nemyeloablativní transplantace a imatinib. První je modifikací známých transplantačních postupů s cílem výrazně snížit jejich nežádoucí účinky, druhý, zcela nové léčivo, je založen na nejnovějších poznatcích o patogenezi CML na molekulární úrovni. Ani imatinib ale nedokáže eliminovat primární nádorové elementy. Oba postupy, byť diametrálně odlišné stran mechanismu a vedlejších účinků, mají jedno společné, a to je vysoká cena. V této práci autoři srovnali konkrétní reálné ceny transplantační léčby 20 pacientů (1. chronická fáze, režim busulfan, fludarabin a ATG Fresenius) s hypotetickými cenami léčby imatinibem těchto nemocných. Bylo uvažováno, že nemocní budou léčení imatinibem v běžné dávce 400 mg/den po dobu, která je stejná jako reálná doba sledování od transplantace.

Délka sledování kolísala od 3 do 82 měsíců. Dva nemocní zemřeli na nezvladatelnou GvHD. Celková cena transplantační léčby byla 45 991 020 Kč (medián: 2 197 948 Kč, průměr: 2 299 551 Kč). Dominantní složky nákladů byly hospitalizace, laboratorní vyšetření a ambulantní medikace. Celková cena hypotetické terapie imatinibem byla 58 629 488 Kč (medián: 2 235 844 Kč, průměr: 2 931 474 Kč). Zcela dominantní složku nákladů zde představoval vlastní lék imatinib. Cena terapie imatinibem byla vysoká zvláště u pacientů s delší dobou sledování a zdá se, že transplantační léčba začíná být finančně výhodná zhruba po 2 letech. Tato práce neměla za cíl řešit komplexní otázku indikace toho či onoho léčebného postupu. Ukázala však, že cena terapie je v rozhodovacím algoritmu také nesmírně významná. Autoři se domnívají, že u nově diagnostikovaných nemocných s CML v 1. chronické fázi s příbuzným dárce je alogenní transplantace krvetvorných buněk po nemyeloablativním postupu (busulfan, fludarabin a ATG Fresenius) stále velmi vhodnou léčebnou cestou.

Klíčová slova: imatinib, chronická myeloidní leukemie, transplantace kostní dřeně/periferních kmenových buněk, farmakoekonomika

Summary

Mayer J., Brychtová Y., Doubek M., Krejčí M., Vorlíček J.: Real cost of chronic myeloid leukemia treatment with nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation and comparison with cost of hypothetical imatinib treatment. What shall be considered in the cases of extremely costly medical procedures?

In chronic myeloid leukemia (CML), allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is still considered as the only curative procedure. However, older reports unanimously showed the high frequency of transplant-related complications and deaths. In recent years, 2 new treatments emerged: nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation and imatinib. The first one is a modification of well-known transplant principles with intention to lower their side effects. Imatinib, a completely new drug, has been discovered by harnessing the newest knowledge of CML molecular pathogenesis. However, imatinib is not able to satisfactorily eradicate all malignant cells. Both treatments options, albeit very different concerning the mechanism of action and side effects, have actually one common feature – high cost. In this work, the real transplant cost (1st chronic phase CML, conditioning with busulfan + fludarabine + ATG) was compared with hypothetical imatinib treatment (400 mg/day) in the same patients; the lengths of imatinib treatment corresponded to the follow-ups upon the transplantation (3-82 months). Two transplanted patients died from intractable GvHD. The total cost of transplantation treatment of all patients is 45 991 020 Kč (median: 2 197 948 Kč; mean: 2 299 551 Kč). The main cost burdens were hospitalizations, laboratory examinations, and outpatient drug treatment. The total cost of hypothetical imatinib treatment would be 58 629 488 Kč (median: 2 235 844 Kč; mean 2 931 474 Kč). The main cost burden was imatinib itself. Imatinib treatment would be especially high in patients who would have longer follow-up. It seems that transplantation treatment starts to be less expensive than imatinib after 2 years of follow-up. This work cannot answer the complex question of indication of either treatment option. It showed, however, that treatment cost is a very important parameter in the decision algorithm. The authors mean that in newly diagnosed 1st chronic phase CML patients with an HLA-identical family donor, the hematopoietic stem cell transplantation with a nonmyeloablative conditioning (busulfan + fludarabine + ATG) is still a very valid option.

Key words: imatinib, chronic myeloid leukemia, bone marrow/peripheral blood stem cell transplantation, pharmacoeconomics

Trans. Hemat. dnes, 12, 2006, No. 1, p. 6–13.

Úvod

Chronická myeloidní leukemie (CML) je mimořádně závažné maligní onemocnění krvetvorby, nicméně není velmi časté, ročně je v ČR diagnostikováno asi 140 nových případů. Jde o chorobu převážně středního a vyššího věku. Onemocnění bylo dlouho zcela neléčitelné. Od 50. let 20. století začala být k dispozici cytostatika (zprvu busulfan), později, v 80. letech, se do terapie zahrnul také interferon alfa. Onemocnění se tak stalo léčitelné, ale zůstávalo nevy-léčitelné. O vývoji léčebných postupů již bylo u nás podrobněji nedávno referováno (1).

S rozvojem transplantací krvetvorných buněk (zprvu jen kostní dřeň), který začal v 70. letech 20. století, se v léčbě CML objevila metoda, která měla potenciál onemocnění vyléčit (2–8). Bohužel, transplantace však byly a jsou i nadále zatíženy rizikem závažných, potenciálně smrtelných komplikací.

Zcela nová situace v léčbě CML a v onkologii vůbec nastala po roce 2000. K dispozici je nový, necytostaticky působící preparát, imatinib mesylát. Tato látka byla vyvíjena na podkladě nyní již velmi hlubokých znalostí patogeneze CML a cíleně blokuje tyrozinkinázovou aktivitu patologického fúzního proteinu BCR-ABL, vzniklého díky chromozomální translokaci t(9;22), která je pro CML typická (1). První rozsáhlejší publikované výsledky terapie CML pomocí imatinibu jsou mimořádně nadějně (9, 10). Nicméně, ani tento lék nedokáže chorobu vyléčit, ovlivňuje časný následek chromozomální translokace, ne translokaci samu, a záhy po zahájení jeho používání byly popsány buňky na imatinib rezistentní (11).

Ani v oblasti transplantologie se vývoj nezastavil. Dnes je k dispozici spolehlivá diagnostika a účinná terapie cytomegaloviru (CMV). Byl poznán zásadní význam imunitně mediované reakce štěpu (transplantátu) proti leukemii (GvL, graft vs. leukemia effect), který vedl k zavedení metody podávání DLI (donor leukocyte infusion) jako mimořádně efektivní terapie relapsu choroby (12). Tyto poznatky nakonec vyústily v zavedení tzv. nemyeloablativních transplantací krvetvorných buněk, které mají mít daleko méně závažných vedlejších účinků, zejména akutních, než transplantace klasické, konvenční, myeloablativní (13–16).

Na našem pracovišti pracujeme s oběma moderními metodami léčby CML, jak s nemyeloablativními transplantacemi, o nichž jsme opakovaně referovali (17, 18), tak s imatinibem. Obě metody jsou v určitých případech mimořádně účinné, někdy ovšem ale i neúčinné, a obě jsou mimořádně drahé. Rozhodování, kdy kterou metodu použít, není jednoduché a jistě ještě dlouho nebude, neboť stále přibývají nové zásadní poznatky. Hledisko farmakoekonomické v tomto rozhodovacím procesu může sehrát významnou roli. Vzhledem k tomu, že této závažné problematice zatím bylo věnováno minimum pozornosti (19, 20), rozhodli jsme se farmakoekonomiku podrobněji studovat v konkrétních podmínkách úhrad zdravotní péče v ČR.

Materiál a metody

Jde o srovnání konkrétních cen transplantační léčby 20 pacientů s hypotetickými cenami léčby imatinibem týchž nemocných. Do této analýzy byli zahrnuti všichni pacienti s CML v první chronické fázi, kteří na naší klinice podstoupili transplantaci po nemyeloablativním režimu obsahujícím busulfan, fludarabin a ATG Fresenius (14). Údaje jsou ke 30. 5. 2005.

Transplantační léčba: Cena byla kalkulována počínaje prvním dnem hospitalizace, během níž byla provedena transplantace. V ceně je zahrnuta i cena transplantátu. Data byla získána z nemocničního informačního systému a po písemném souhlasu pacientů také z dat některých zdravotních pojišťoven. Ceny léků a výše úhrad odpovídaly platným metodikám doby, kdy byla zdravotní péče vykázána. Všechny léky, které nebyly zvláště účtovanými (ZÚL), byly z dokumentace nemocných také získány a doúčtovány. Byly uvažovány následující kategorie úhrad:

1. ošetřovací den, úhrada podle TISS skóre, kódy specializované hematologické léčby, další kódy, které je možné vykázat za hospitalizace
2. ZÚL (zvlášť účtovaná léčiva) za hospitalizace
3. běžně nevykazovaná medikace za hospitalizace
4. transfuzní přípravky + krevní deriváty za hospitalizace
5. extra náklady na vyhledání nepřibuzného dárce
6. vyžádaná péče (ambulantní i hospitalizační dohromady, nebylo možné oddělit)
7. laboratorní vyšetření (ambulantní i hospitalizační dohromady, nebylo možné oddělit) – biochemie, laboratorní hematologie,
8. molekulární biologie, cytogenetika, mikrobiologie, HLA vyšetření
9. klinická vyšetření (ambulantní kontroly, drobné výkony)
10. cena ambulantní medikace předepsané na recepty
11. suma nákladů na pacienta

Hypotetická léčba imatinibem: Bylo uvažováno, že nemocní budou léčeni imatinibem v běžné dávce 400 mg/den po dobu, která je stejná jako reálná doba sledování od transplantace. V pravidelných intervalech po 3 měsících byla uvažována určitá vyšetření, takže celková suma za roční terapii obsahovala:

- 12 balení léku Glivec kapsle 120 x 100 mg
 - 12krát kontrolní vyšetření hematologa
 - 12krát krevní obraz a diferenciální rozpočet
 - 2krát provedení sternální punkce (a s tím spjaté výkony)
 - 2krát vyšetření myelogramu, cytogenetické vyšetření
 - 4krát vyšetření molekulárně – biologické (kvantitativní PCR na *BCR-ABL*)
 - 4krát základní biochemické vyšetření
 - 1krát rentgenový snímek orgánů dutiny hrudní
 - 1krát sonografické vyšetření břicha (zvl. kvůli velikosti sleziny)
 - celkem náklady za 12 měsíců: 1 085 747 Kč/pacienta
- Kromě terapie imatinibem nebyla uvažována žádná další

terapie. Nejpodstatnější hypotetický předpoklad ovšem byl, že nemocní byli v dobrém klinickém stavu a s dobrou léčebnou odpovědí na imatinib, takže nevyžadovali žádné další terapeutické intervence.

Tab. 1. Základní charakteristika souboru transplantovaných pacientů.

| Pacient | Pohlaví | Věk v době transplantace | Dárce | Současný stav nemocného | Délka sledování v měsících |
|---------|---------|--------------------------|------------|-------------------------|----------------------------|
| 1 | F | 56 | sourozenec | žije | 82 |
| 2 | F | 47 | sourozenec | zemřela | 22 |
| 3 | F | 47 | sourozenec | žije | 74 |
| 4 | M | 57 | sourozenec | žije | 69 |
| 5 | F | 52 | sourozenec | žije | 68 |
| 6 | F | 51 | sourozenec | žije | 67 |
| 7 | M | 45 | sourozenec | žije | 65 |
| 8 | F | 59 | sourozenec | žije | 53 |
| 9 | M | 53 | sourozenec | žije | 33 |
| 10 | F | 50 | sourozenec | žije | 27 |
| 11 | M | 56 | sourozenec | žije | 25 |
| 12 | F | 51 | sourozenec | žije | 24 |
| 13 | M | 46 | sourozenec | žije | 24 |
| 14 | M | 35 | sourozenec | žije | 12 |
| 15 | M | 56 | sourozenec | žije | 10 |
| 16 | M | 15 | sourozenec | žije | 9 |
| 17 | F | 41 | sourozenec | žije | 7 |
| 18 | M | 32 | nepříbuzný | zemřel | 5 |
| 19 | F | 50 | sourozenec | žije | 3 |
| 20 | M | 50 | sourozenec | žije | 3 |

Výsledky

Základní epidemiologická data jsou uvedena v tabulce 1. Z ní je patrné, že délka sledování nemocných byla poměrně variabilní, od 3 do 82 měsíců, a že z celé skupiny zemřeli jen 2 nemocní. Oba na absolutně nezládnutelnou GvHD (graft-versus-host disease), jedenkrát vzniklou po DLI, podruhé v souvislosti s vlastní transplantací.

Všechny další zásadní výsledky jsou uvedeny v tabulkách 2–5. Tabulka 2 shrnuje základní součásti celkových nákladů, jako jsou hospitalizace, náklady na transplantát, vyžádaná péče, laboratorní vyšetření, klinická vyšetření během ambulantního sledování a ambulantní medikace. Je vidět, že náklady na hospitalizace, laboratorní vyšetření a ambulantně podávanou medikaci jsou největší. Alogenní transplantace jsou velmi náročné na kvalitní laboratorní zázemí (zvláště sledování chimerismů, zbytkové choroby a oportunních infekcí) a také imunosupresiva a antimikrobiální preparáty jsou drahé. V některých případech nemocní dostávali po transplantaci pro molekulární relaps imatinib (celkem 6 pacientů), což náklady na ambulantní medikaci výrazně zvýšilo. Imatinib byl podáván všem těmto nemocným po transplantaci dohromady v celkové délce 52 měsíců (2–13 měsíců, u některých nemocných opakovaně), což činilo v nákladech cca 4,2 mil. Kč. DLI bylo podáno 8 nemocným, celkem 10 dávek.

Tabulka 3 blíže rozebírá některé složky nákladů na hospitalizace. Za zmínku stojí relativně nízké náklady na

Tab. 2. Rozbor celkových nákladů na jednotlivé alogenně transplantované pacienty. Náklady na transplantát - viz též **tab. 3.**

| Pacient | Celková cena hospitalizací v Kč | Náklady na transplantát v Kč ¹ | Vyžádaná péče v Kč (ambul.+hospit.) | Laboratorní vyšetření (ambul.+hospit.) v Kč ¹ | Klinická ambulantní vyšetření v Kč | Cena ambulantní medikace v Kč | Celková cena léčby v Kč |
|---------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 1 | 521 584 | 45 191 | 10 258 | 651 572 | 15 113 | 547 230 | 1 790 950 |
| 2 | 944 687 | 94 722 | 8 388 | 250 771 | 2 024 | 63 138 | 1 363 730 |
| 3 | 587 292 | 57 593 | 3 816 | 305 824 | 4 211 | 43 335 | 1 002 072 |
| 4 | 1 007 396 | 59 979 | 12 479 | 741 311 | 8 373 | 911 206 | 2 740 743 |
| 5 | 782 538 | 57 161 | 13 332 | 642 425 | 7 316 | 875 550 | 2 378 322 |
| 6 | 769 185 | 108 775 | 20 984 | 477 393 | 10 797 | 185 664 | 1 572 797 |
| 7 | 698 836 | 64 805 | 8 131 | 516 499 | 8 552 | 180 121 | 1 476 944 |
| 8 | 944 057 | 94 632 | 28 488 | 893 106 | 24 394 | 345 610 | 2 330 286 |
| 9 | 1 039 819 | 95 583 | 190 678 | 1 218 754 | 44 368 | 283 400 | 2 872 601 |
| 10 | 1 135 117 | 82 246 | 30 847 | 1 059 840 | 11 774 | 775 760 | 3 095 584 |
| 11 | 756 208 | 109 469 | 3 557 | 616 101 | 7 974 | 113 485 | 1 606 795 |
| 12 | 1 346 383 | 62 094 | 22 187 | 874 515 | 8 401 | 843 633 | 3 157 211 |
| 13 | 585 799 | 93 664 | 10 266 | 647 663 | 6 465 | 189 673 | 1 533 530 |
| 14 | 1 101 362 | 56 971 | 14 893 | 1 163 503 | 6 708 | 160 209 | 2 503 647 |
| 15 | 957 700 | 95 857 | 37 184 | 840 722 | 6 388 | 895 401 | 2 833 252 |
| 16 | 811 199 | 74 443 | 1 458 | 961 564 | 5 435 | 211 511 | 2 065 610 |
| 17 | 709 760 | 99 760 | 24 709 | 683 894 | 3 589 | 178 696 | 1 700 409 |
| 18 | 3 438 526 | 1 221 100 | 91 034 | 581 918 | 3 404 | 502 284 | 5 838 266 |
| 19 | 553 037 | ² 19 708 | 3 178 | 197 414 | 1 229 | 35 009 | 809 576 |
| 20 | 2 515 359 | 49 799 | 45 883 | 693 337 | 102 | 14 217 | 3 318 697 |
| suma | 21 205 844 | 2 643 552 | 581 750 | 14 018 124 | 186 617 | 7 355 133 | 45 991 020 |
| medián | 877 628 | 78 345 | 14 113 | 667 733 | 7 012 | 200 592 | 2 197 948 |
| průměr | 1 060 292 | 132 178 | 29 088 | 700 906 | 9 331 | 367 757 | 2 299 551 |

¹zde jsou zahrnuty i některé náklady na dárce, které byly vykázaný na příjemce

²jediný transplantát kostní dřeně v celém souboru

Tab. 3. Rozbor některých nákladů za hospitalizace na jednotlivé alogenně transplantované pacienty.

| Pacient | Ošetř. den, kód TISS, kód intenzivní hematol. péče, další kódy v Kč ¹ | ZÚL v Kč ¹ | Další medikace Kč ¹ | Transfuzní přípravky + krevní deriváty v Kč | Celkové náklady v Kč |
|---------------|--|-----------------------|--------------------------------|---|----------------------|
| 1 | 289 752 | 212 037 | 53 661 | 11 326 | 566 776 |
| 2 | 306 791 | 584 009 | 121 071 | 27 537 | 1 039 409 |
| 3 | 216 846 | 347 353 | 77 394 | 3 292 | 644 885 |
| 4 | 269 083 | 671 816 | 34 028 | 92 448 | 1 067 375 |
| 5 | 287 907 | 491 982 | 45 556 | 14 254 | 839 699 |
| 6 | 227 813 | 560 400 | 83 163 | 6 584 | 877 959 |
| 7 | 236 327 | 427 955 | 67 283 | 32 076 | 763 641 |
| 8 | 478 873 | 489 695 | 62 984 | 7 136 | 1 038 688 |
| 9 | 387 908 | 587 301 | 156 676 | 3 516 | 1 135 401 |
| 10 | 528 319 | 517 199 | 163 662 | 8 184 | 1 217 363 |
| 11 | 266 959 | 529 598 | 51 820 | 17 300 | 865 677 |
| 12 | 397 279 | 886 539 | 88 083 | 36 576 | 1 408 477 |
| 13 | 115 224 | 491 916 | 47 354 | 24 970 | 679 463 |
| 14 | 632 858 | 407 879 | 99 177 | 18 420 | 1 158 333 |
| 15 | 371 893 | 493 406 | 76 102 | 112 156 | 1 053 557 |
| 16 | 353 060 | 440 432 | 41 155 | 50 996 | 885 642 |
| 17 | 347 773 | 390 591 | 48 375 | 22 781 | 809 520 |
| 18 | 1 105 517 | 1 644 905 | 247 925 | 440 179 | 3 438 526 |
| 19 | 218 125 | 284 273 | 47 135 | 23 212 | 572 746 |
| 20 | 880 019 | 1 349 564 | 155 958 | 179 617 | 2 565 158 |
| suma | 7 918 324 | 11 808 850 | 1 768 562 | 1 132 560 | 22 628 296 |
| medián | 327 282 | 492 694 | 71 692 | 22 997 | 962 165 |
| průměr | 395 916 | 590 443 | 88 428 | 56 628 | 1 131 415 |

¹ zde jsou zahrnuty i některé náklady na dárce, které byly vykázány na příjemce

Tab. 4. Hypotetické náklady na terapii pacientů léčených místo transplantací imatinibem.

| Pacient | Celková cena hospitalizací v Kč | Vyžádaná péče v Kč | Laboratorní vyšetření v Kč | Klinická ambulantní medikace v Kč | Cena ambulantní | Celková cena léčby v Kč |
|---------------|---------------------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------------|
| 1 | 0 | 4 754 | 440 741 | 24 834 | 6 575 457 | 7 045 786 |
| 2 | 0 | 1 274 | 125 508 | 6 661 | 1 764 147 | 1 897 590 |
| 3 | 0 | 4 294 | 393 865 | 22 415 | 5 933 949 | 16 710 948 |
| 4 | 0 | 4 002 | 370 018 | 20 898 | 5 533 007 | 6 354 523 |
| 5 | 0 | 3 946 | 362 341 | 20 598 | 5 452 818 | 5 927 925 |
| 6 | 0 | 3 884 | 354 433 | 20 273 | 5 452 818 | 5 839 703 |
| 7 | 0 | 3 772 | 339 080 | 19 689 | 5 372 630 | 5 751 219 |
| 8 | 0 | 3 076 | 285 801 | 16 047 | 5 212 253 | 5 574 793 |
| 9 | 0 | 1 914 | 180 878 | 9 995 | 4 249 991 | 4 554 916 |
| 10 | 0 | 1 566 | 149 355 | 8 178 | 2 646 221 | 2 839 008 |
| 11 | 0 | 1 566 | 149 355 | 8 178 | 2 165 090 | 2 324 188 |
| 12 | 0 | 1 448 | 133 770 | 7 570 | 2 004 713 | 2 147 500 |
| 13 | 0 | 1 392 | 126 093 | 7 269 | 1 924 524 | 2 059 278 |
| 14 | 0 | 1 392 | 126 093 | 7 269 | 1 924 524 | 2 059 278 |
| 15 | 0 | 696 | 63 031 | 3 635 | 962 262 | 1 029 623 |
| 16 | 0 | 696 | 62 462 | 3 027 | 801 885 | 868 069 |
| 17 | 0 | 696 | 54 785 | 2 726 | 721 697 | 779 903 |
| 18 | 0 | 696 | 39 200 | 2 106 | 561 320 | 603 321 |
| 19 | 0 | 696 | 38 847 | 1 516 | 400 943 | 442 001 |
| 20 | 0 | 696 | 23 262 | 909 | 240 566 | 530 168 |
| 21 | 0 | 696 | 23 262 | 909 | 240 566 | 265 432 |
| 22 | 0 | 696 | 23 262 | 909 | 240 566 | 265 432 |
| suma | 0 | 41 585 | 3 692 824 | 206 523 | 54 688 557 | 58 629 488 |
| medián | 0 | 1 420 | 141 562 | 7 419 | 1 964 618 | 2 235 844 |
| průměr | 0 | 2 079 | 184 641 | 10 326 | 2 734 428 | 2 931 474 |

¹Náklady na terapii imatinibem, který by byl podáván až do ukončení sledování celého souboru, ne jen po dobu skutečného přežití nemocného po transplantaci.

Tab. 5. Rozbor celkových nákladů na jednotlivé alogenně transplantované pacienty během prvních 12 měsíců po transplantaci.

| Pacient | Celková cena hospitalizací v Kč | Náklady na transplantát v Kč | Vyžádaná péče v Kč (ambul.+hospit.) | Laboratorní vyšetření (ambul.+hospit.) v Kč | Klinická ambulantní vyšetření v Kč | Cena ambulantní medikace v Kč | Celková cena léčby v Kč |
|---------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 1 | 518 568 | 45 191 | 8 090 | 134 610 | 1 110 | 187 483 | 895 053 |
| 2 | 478 025 | 94 722 | 8 388 | 250 771 | 2 024 | 63 138 | 897 068 |
| 3 | 584 322 | 57 593 | 1 875 | 111 282 | 1 116 | 39 303 | 795 491 |
| 4 | 1 001 580 | 59 979 | 3 135 | 270 963 | 2 628 | 223 060 | 1 561 346 |
| 5 | 782 538 | 57 161 | 4 066 | 158 913 | 2 700 | 129 669 | 1 135 047 |
| 6 | 766 341 | 108 775 | 25 078 | 353 981 | 2 329 | 39 219 | 1 295 722 |
| 7 | 698 836 | 64 805 | 1 859 | 269 815 | 3 219 | 117 128 | 1 155 662 |
| 8 | 915 396 | 94 632 | 19 845 | 400 603 | 17 566 | 218 169 | 1 666 210 |
| 9 | 811 332 | 95 583 | 29 466 | 515 869 | 20 934 | 64 420 | 1 537 604 |
| 10 | 1 135 117 | 82 246 | 27 180 | 771 116 | 6 472 | 388 894 | 2 411 024 |
| 11 | 756 208 | 109 469 | 3 557 | 499 562 | 5 906 | 94 924 | 1 469 626 |
| 12 | 573 225 | 62 094 | 22 187 | 626 894 | 5 999 | 356 808 | 1 647 207 |
| 13 | 585 799 | 93 664 | 8 749 | 509 184 | 3 356 | 180 908 | 1 381 659 |
| 14 | 1 101 362 | 56 971 | 14 893 | 1 163 503 | 6 708 | 160 209 | 2 503 647 |
| 18 | 3 438 526 | 1 221 100 | 91 034 | 581 918 | 3 404 | 502 284 | 5 838 266 |
| suma | 14 147 176 | 2 303 984 | 269 402 | 6 618 984 | 85 472 | 2 765 616 | 26 190 633 |
| medián | 766 341 | 82 246 | 8 749 | 400 603 | 3 356 | 160 209 | 1 469 626 |
| průměr | 943 145 | 153 599 | 17 960 | 441 266 | 5 698 | 184 374 | 1 746 042 |

Tab. 6. Shrnutí některých dat z tabulek 1–5 pro lepší ilustraci nákladů obou léčebných modalit.

| Pacient | Celková cena transplantační léčby v Kč | Celková cena transplantační léčby v Kč během prvních 12 měsíců | Celková cena hypotetické léčby imatinibem v Kč | Délka sledování v měsících |
|---------------|--|--|--|----------------------------|
| 1 | 1 790 950 | 895 053 | 7 045 786 1 897 590 | 82 |
| 2 | 1 363 730 | 897 068 | ¹ 6 710 948 | 22 |
| 3 | 1 002 072 | 795 491 | 6 354 523 | 74 |
| 4 | 2 740 743 | 1 561 346 | 5 927 925 | 69 |
| 5 | 2 378 322 | 1 135 047 | 5 839 703 | 68 |
| 6 | 1 572 797 | 1 295 722 | 5 751 219 | 67 |
| 7 | 1 476 944 | 1 155 662 | 5 574 793 | 65 |
| 8 | 2 330 286 | 1 666 210 | 4 554 916 | 53 |
| 9 | 2 872 601 | 1 537 604 | 2 839 008 | 33 |
| 10 | 3 095 584 | 2 411 024 | 2 324 188 | 27 |
| 11 | 1 606 795 | 1 469 626 | 2 147 500 | 25 |
| 12 | 3 157 211 | 1 647 207 | 2 059 278 | 24 |
| 13 | 1 533 530 | 1 381 659 | 2 059 278 | 24 |
| 14 | 2 503 647 | 2 503 647 | 1 029 623 | 12 |
| 15 | 2 833 252 | - | 868 069 | 10 |
| 16 | 2 065 610 | - | 779 903 | 9 |
| 17 | 1 700 409 | - | 603 321 442 001 | 7 |
| 18 | 5 838 266 | 5 838 266 | ¹ 530 168 | 5 |
| 19 | 809 576 | - | 265 432 | 3 |
| 20 | 3 318 697 | - | 265 432 | 3 |
| suma | 45 991 020 | 26 190 633 | 58 629 488 | - |
| medián | 2 197 948 | 1 469 626 | 2 235 844 | - |
| průměr | 2 299 551 | 1 746 042 | 2 931 474 | - |

¹ Náklady na terapii imatinibem, který by byl podáván až do ukončení sledování celého souboru, ne jen po dobu skutečného přežití nemocného po transplantaci.

transfuzní přípravky a krevní deriváty, což je dáno poměrně malou toxicitou nemyeloablativního režimu.

Tabulka 4 shrnuje hypotetické náklady na terapii imatinibem. Je jasné, že čím delší by byla doba sledování,

tím vyšší by byly náklady na terapii.

Tabulka 5 je podobná jako tabulka 2, ale všímá si jen období prvního roku po transplantaci.

Tabulka 6 potom shrnuje ještě jednou některá význam-

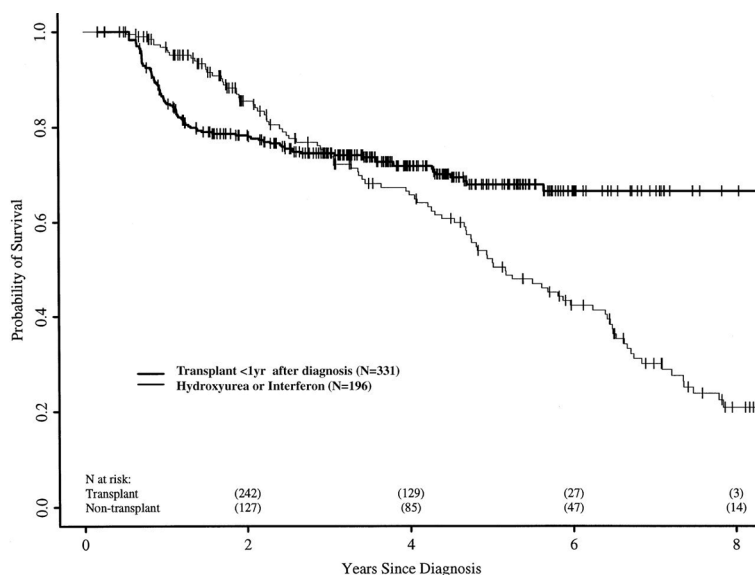
ná data z tabulek 1–5. Je evidentní, že celkové hypotetické náklady na terapii imatinibem jsou vyšší, než reálné náklady na transplantaci. Byly by ještě vyšší, kdyby pacientka č. 2 nezemřela 22 měsíců po transplantaci. Tato nemocná ale pro řadu logistických obtíží nebyla zavčas léčena v době molekulárního relapsu a k terapii se bohužel přistoupilo až v době rozvinutého hematologického relapsu. Nemocný č. 18 prodělal po alogenní transplantaci od nepříbuzného dárce mimořádně závažné a nezvladatelné komplikace, které nebyly vidět u žádného pacienta po transplantaci od příbuzného dárce, a proto byly náklady na jeho léčbu zcela výjimečné. Z tabulky je patrné, že transplantační léčba se začíná finančně „vyplácet“ zhruba po 2 letech od jejího provedení.

U 12 nemocných, kteří přežívají po transplantaci déle než 12 měsíců, byl vyhodnocen aktuální celkový stav. Tři nemocní mají skóre podle Karnofskyho 100, 3 mají skóre 90 a 6 má skóre 80. Čtyři nemocní pracují, ostatní jsou ve starobním, nebo invalidním důchodě. Z nich ale 3 byli v důchodě již před transplantací. Otázka invalidního důchodu je ale komplikovanější a nesouvisí vždy s fyzickou nebo psychickou reálnou neschopností pacienta pracovat.

Diskuse

První transplantace pro CML byly provedeny na konci 70. a začátkem 80. let 20. století. Zcela první zpráva je z r. 1978 ze Seattle (2). Autoři popisují 14 pacientů, 10 z nich bylo v blastické krizi. Transplantace (po cyklofosfamidů a celotělovém ozáření, TBI - total body irradiation) byly provázeny závažnými komplikacemi, jako je selhání transplantátu, intersticiální pneumonie a GvHD (graft versus host disease). Medián přežití byl 43 dnů. Následující práce z téhož pracoviště ale ukázala, že vysoce dávkovaná chemo-radioterapie dokáže účinně eradikovat maligní klon (3). Autoři popisují úspěšné transplantace u 4 pacientů s CML, kteří ale dostali transplantát od identických dvojčat. Tím byly eliminovány všechny závažné imunologické komplikace transplantace. Všechny další práce ukázaly, že transplantace má u CML jednoznačně kurativní potenciál, ale že je zatížena značným procentem závažných komplikací, které nezřídka, bohužel, vedou i k úmrtí nemocných. Ukázalo se také, že výsledky transplantací jsou nejlepší, jestliže je transplantace provedena v časně fázi choroby, a definovaly se i další rizikové faktory (21). Na podkladě analýzy velkého množství dat bylo možné zkalkulovat skóre rizika pro alogenní transplantaci po klasickém konvenčním myeloablativním přípravě režimu (22). Přežití v 5 letech a mortalita spjatá s transplantací kolísaly od 18 % do 72 % (přežití) a od 73 % do 20 % (mortalita) v závislosti na počtu jednoduchých rizikových faktorů, jako: dárce příbuzný či nepří-

buzný, stav choroby, věk pacienta, pohlaví dárce a příjemce a doba od diagnózy do transplantace. I nemocní, kteří dlouhodobě přežívají, jsou však ve stálém riziku i velmi pozdních relapsů a mohou mít řadu dalších zdravotních problémů, i když jejich celkový zdravotní stav není špatný (23, 24). Všechna tato závažná data a dostupnost jiné, tehdy již dosti účinné netransplantační terapie založené na interferonu alfa vedly k opakovaným úvahám o tom, který léčebný postup kdy zvolit. Tato otázka není vyřešena dodnes. Ukazovalo se, že pozitivní efekt transplantace na přežití se objevuje až po několika letech, poněvadž ze začátku převažuje vyšší časná mortalita spjatá s transplantací (25) (obr. 1). Doba, kdy tento pozitivní efekt začíná převažovat, je poměrně variabilní a závisí na rizikových faktorech pro konvenční léčbu a pro léčbu transplantační.



Obr. 1. Přežití nemocných po konvenční alogenní transplantaci kostní dřeně oproti netransplantační léčbě. Doba, kdy tento pozitivní efekt začíná převažovat, je poměrně variabilní a závisí na rizikových faktorech pro konvenční léčbu a pro léčbu transplantační (data nejsou ukázána). Podle Gale et al., Blood 1998; 91: 1810-1819.

Chronická myeloidní leukemie je choroba, která je pravděpodobně nejsenzitivnější k imunitně zprostředkovanému efektu GvL (26). To vedlo k vývoji nemyeloablativních režimů, kdy předtransplantační chemoradioterapie má sníženou intenzitu a tedy i akutní toxicitu. Důraz je potom kladen na GvL (15). První publikované výsledky u CML jsou velmi nadějně. Or et al. (16) udávají nulovou transplantační mortalitu do dne 100 a pouze 3 následná úmrtí ze 24 pacientů pro komplikace GvHD. Naše výsledky jsou velmi podobné (17, 18). Ze 20 pacientů pouze 2 úmrtí pro těžkou GvHD. Data, která by ukazovala srovnání nemyeloablativních režimů s netransplantačními postupy, ale zatím nejsou k dispozici. Není také jisté, jak se mohou lišit různé nemyeloablativní režimy. Z našich zkušeností také vyplývá, že kolem 50 % pacientů po nemyeloablativní transplantaci vyžaduje další následnou antileukemickou intervenci, převážně pro molekulární relapsy nebo primární nedosažení molekulární remise choroby (18).

Novou dimenzi v terapii CML představuje imatinib. Na podkladě velké randomizované studie, srovnávající imatinib a kombinaci interferon alfa+cytarabin se ukázalo, že imatinib vede k daleko hlubšímu potlačení maligního klonu. Pokles transkriptu BCR-ABL o více než 3 log byl pozorován u 39 % nemocných léčených imatinibem, ale jen u 2 % nemocných léčených kombinovanou terapií. Přitom tento pokles byl sdružen s vynikajícím přežitím bez známek choroby (9). Problém je ale ten, že ani imatinib nevede ke kompletním molekulárním remisím a k dlouhodobé eradikaci maligního klonu.

Udělat nějaký naprosto jasný a jednoznačný závěr, jak má být dnes léčen nemocný s CML, není vůbec jednoduché a pravděpodobně to ani není možné. Hlavní problém je ten, že data dozrávají pomalu a přitom se stále objevují nová fakta, která vypadají nadějně, ale na zralejší data se zase musí čekat další čas. Transplantace přitom vůči imatinibu nestojí v jasném vylučujícím se protikladu. Někteří nemocní s relapsem choroby po transplantaci mohou být léčení imatinibem a na druhé straně, pacientům s nedostačnou odpovědí na imatinib může být nabídnuta transplantace (27, 28). Transplantační terapie se stále zdokonaluje, zkvalitňuje se výběr nepřibuzných dárců s pokračujícími novými metodami v HLA typizaci a objevují se nová imunosupresiva pro profylaxi a terapii GvHD. Nyní jsou ale také ve vývoji další molekuly s necytostatickým, imatinibu podobným, nebo i odlišným mechanismem účinku, což skýtá naději na překonání rezistence na imatinib, nebo dokonce na hlubší potlačení nádorového klonu (29, 30). Na obzoru je i zcela nová možnost, vakcinace peptidem derivovaným z onkogenu BCR-ABL (31). V neposlední řadě je nutné vzít v potaz i kvalitu života. Data srovnávající imatinib a transplantační léčbu nejsou. Srovnání imatinibu a kombinované terapie interferon alfa+cytarabin vyznělo jednoznačně ve prospěch imatinibu (32). Vzhledem k nezanedbatelným problémům, které představuje i nemyeloablativní transplantace, se lze domnívat, že i zde by byl imatinib, minimálně v časnějším období, favorizován.

Finanční aspekty jakékoliv terapie jsou zcela zásadní. V případě tak komplexního problému, jako je volba zcela odlišných druhů terapie, s diametrálně odlišnými vedlejšími účinky a s možným odlišným průběhem, byť dopředu obtížně predikovatelným, je nutné finanční aspekt také jednoznačně zařadit do rozhodovacích algoritmů. Terapii CML je z tohoto úhlu pohledu věnováno jen několik prací a speciálně imatinibu ještě méně (19, 20). Obě práce vycházely z publikovaných dat v odborné literatuře a celou situaci pouze modelovaly. První práce si všímá více srovnání imatinibu a interferonu alfa nebo hydroxyurey. Skrepnek a Ballard (20) provedli teoretické srovnání ceny terapie imatinibem a transplantací křevetvorných buněk od nepřibuzného dárce pro první 2 roky. Za této situace vyšel imatinib ve srovnání s transplantací finančně výhodnější. Autoři však zdůrazňují, že se jedná pouze o první 2 roky. Je potřeba ale také zdůraznit, že pro výpočty „cost:efficacy ratio“ a další kalkulace autoři použili pro „efficacy“ transplantace poměrně nízkou hodnotu, 0,44 (0 = úmrtí, 1 = přežití), kdežto imatinib měl tuto hodnotu 0,91. Naše práce

zvolila zcela odlišný přístup, byť určitým způsobem simplifikovaný. Vzala v úvahu zcela reálná data transplantovaných pacientů (dominantně ale od příbuzných dárců) a srovnala je s hypotetickými ideálními náklady na terapii imatinibem. Ideálními v tom smyslu, že pacienti léčení imatinibem byli stabilní a s dobrou odpovědí na léčbu. Z našich dat se zdá, že terapie transplantační začíná být z finančního hlediska ve výhodě zhruba po 2 letech, alespoň v systému současných úhrad českého zdravotnictví. Kumulace vysokých nákladů v časném období po transplantaci je logický a zřejmě všeobecný fenomén. Podobná data byla také publikována pro transplantace pro CML a nepřibuzné dárce. Ve studii, kterou publikovali Lee et al. (33), byly potransplantační náklady vysoké do 18 měsíce, poté klesaly a plató se objevilo kolem 3. roku. Léčba pacientů, kteří do 6 měsíců po transplantaci zemřeli, byla podstatně dražší než u těch, kteří toto období přežili. Současné stanovisko k indikacím transplantací u pacientů s CML není jednoznačné. Na toto téma existuje řada prací a rámcových doporučení (34–36). V úvahu se bere rizikovitost nemocného stran základní choroby, stran transplantace, dostupnost dárce a často také reakce na úvodní terapii imatinibem. Na podkladě našich prezentovaných dat a také na podkladě našich výsledků s nemyeloablativními režimy se domníváme, že tento typ transplantace je stále velmi vhodný i jako úvodní léčebná metoda, zvl. tam, kde je dostupný dárce – sourozenec.

Poděkování

Autoři by rádi poděkovali za spolupráci při obstarávání ekonomických dat pí Dozřabové, administrativní pracovníci kliniky, sestře Buchtové, pracovníkům Odd. zdravotních pojišťoven FN Brno a pracovníkům zdravotních pojišťoven spolupracujících na získávání dat.

Literatura

1. **Mayer J.** Chronická myeloidní leukemie jako model moderní necytostatické léčby maligních chorob. *Od Virchowa po STI 571.* Vnitřní lék 2002; 48: 45-49.
2. **Doney K, Buckner CD, Sale GE, et al.** Treatment of chronic granulocytic leukemia by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1978; 6: 738-747.
3. **Fefer A, Cheever MA, Thomas ED, et al.** Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from a identical twin. *N Engl J Med* 1979; 300: 333-337.
4. **Champlin R, Ho W, Arenson E, Gale RP.** Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic or accelerated phase. *Blood* 1982; 60: 1038-1041.
5. **Clift RA, Thomas ED, Fefer A, et al.** Treatment of chronic granulocytic leukaemia in chronic phase by allogeneic marrow transplantation. *Lancet* September 1982; 18: 621-623.
6. **Goldman JM, McCarthy DM, Hows JM, et al.** Marrow transplantation for patients in the chronic phase of chronic granulocytic leukaemia. *Lancet* September 1982; 18: 623-625.
7. **McGlave PB, Kim TH, Hurd DD, et al.** Successful allogeneic bone marrow transplantation for patients in the accelerated phase of chronic granulocytic leukaemia. *Lancet* September 1982; 18: 625-627.

8. **Speck B, Gratwohl A, Nissen C, et al.** Allogeneic marrow transplantation for chronic granulocytic leukemia. *Blut* 1982; 45: 237-142.
9. **Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al.** Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 249: 1423-1432.
10. **O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al.** Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.
11. **Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al.** Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation of amplification. *Science* 2001; 293: 876-880.
12. **Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, et al.** Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 12: 2462-2465.
13. **Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al.** Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-763.
14. **Mayer J, Krahulová M, Kořístek Z, et al.** Alogenní transplantace periferních kmenových buněk po nemyeloablativním režimu. První zkušenosti. *Čas lék čes* 1999; 138: 624-627.
15. **Mayer J.** Co jsou to nemyeloablativní transplantace krvetvorných buněk? *Vnitřní lék* 2001; 47(Suppl.): 29-33.
16. **Or R, Shapira MY, Resnick I, et al.** Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood* 2003; 101: 441-445.
17. **Doubek M, Krejčí M, Vítek A, et al.** Reduced intensity allografting for chronic myeloid leukemia in the first chronic phase. *Hematol J* 2004; 5(Suppl. 2): abstract No 609.
18. **Krejčí M, Doubek M, Brychtová Y, et al.** Is nonmyeloablative transplant sufficient to cure chronic myeloid leukemia? *Haematologica* 2005; 90(Suppl. 2): abstract No 0526.
19. **Dalziel K, Round A, Stein K, et al.** Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assessm* 2004; 8: 1-8.
20. **Skrepnek GH, Ballard EE.** Cost-efficacy of imatinib versus allogeneic bone marrow transplantation with matched unrelated donor in the treatment of chronic myelogenous leukemia: a decision-analytic approach. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 325-334.
21. **Thomas ED, Clift RA, Fefer A, et al.** Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1986; 104: 455-163.
22. **Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al.** Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1087-1093.
23. **Baker KS, Gurney JG, Ness KK, et al.** Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from Bone marrow transplant survivor study. *Blood* 2004; 104: 1898-1906.
24. **Goldman JM, Rizzo JD, Sobocinski KA, et al.** Long term outcome after allogeneic stem cell transplantation from CML. *Hematol J* 2004; 5(Suppl. 2): abstract No 266.
25. **Gale RP, Hehlmann R, Zhang M-J, et al.** Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1998; 91: 1810-1819.
26. **Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, et al.** Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 433-444.
27. **Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, et al.** Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2003; 17: 1707-1712.
28. **Weisser M, Ledderose G, Schmid C, et al.** Cytogenetic response to pre-transplant imatinib therapy has significant impact on the outcome of CML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(Suppl. 2): abstract No P797.
29. **Hochhaus A, La Rosée P.** Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 2004; 18: 1321-1331.
30. **Martinelli G, Soverini S, Rosti G, et al.** New tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90: 534-541.
31. **Bocchia M, Gentili S, Abruzzese E, et al.** Effect of a p210 multipeptide vaccine associated with imatinib or interferon in patients with chronic myeloid leukaemia and persistent residual disease: a multicentre observational trial. *Lancet* 2005; 365: 631-632.
32. **Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, et al.** Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2138-2146.
33. **Lee SJ, Anasetti C, Kuntz KM, et al.** The cost and cost-effectiveness of unrelated donor bone marrow transplantation for chronic phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1998; 92: 4047-4052.
34. **Hehlmann R.** Current CML therapy: progress and dilemma. *Leukemia* 2003; 17: 1010-1012.
35. **Maziars RT, Mauro MJ.** Transplantation for chronic myelogenous leukemia: yes, no, maybe so... an Oregon perspective. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 459-469.
36. **Radich JP, Olavarria E, Apperley JF.** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; 18: 685-702.

Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.
 Interní hematologická klinika
 Fakultní nemocnice Brno
 Jihlavská 20
 625 00 Brno
 e-mail: mayerj@fnbrno.cz

Došlo do redakce: 12. 12. 2005
 Přijato: 5. 1. 2006

Errata

V informaci pana profesora Bláhy o ESFH meetingu v roce 2006 (Transfuzie a hematologie *dnes* 2005; 11(4): 181) byl omylem uveden chybný název příspěvku. Správný název informace je „Novinky v hemaferéze“. Meeting se samozřejmě nekoná v Praze, ale ve švédském městě Umea. Doplňujeme také internetové stránky této akce, jejichž název tiskařský šotek utajil: www.esfh.org. Panu profesorovi Bláhovi se tímto omlouváme.