

Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús de bendamustina per al tractament de primera línia del mieloma múltiple (MM) (estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) en combinació amb prednisona, en pacients majors de 65 anys que no són candidats a un autotrasplantament de cèl·lules progenitores i que tinguin una neuropatia clínica en el moment del diagnòstic que impedeixi l'ús de tractaments basats en talidomida o bortezomib.

En base a la proposta del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA) i les consideracions següents:

- La indicació de bendamustina en primera línia de bendamustina associada a prednisona en la indicació avaluada s'ha basat en un únic assaig clínic fase III que compara bendamustina + prednisona (BP) versus melfalà + prednisona (MP).
- Quan es compara BP versus MP, malgrat el temps fins fallida del tractament (TTF) és significativament superior amb BP, tant la supervivència global (SG) com les respostes globals (RG) no presenten diferències significatives.
- Tot i que la indicació aprovada restringeix l'edat a majors de 65 anys, a l'estudi s'inclouen pacients amb edat inferior i superior a 65 anys i no s'indica quin percentatge de pacients presentaven neuropatia al moment del diagnòstic. No es disposa de dades de quina resposta es va obtenir en el subgrup de pacients majors de 65 anys amb neuropatia, ni des del punt de vista clínic (TTF o RG) ni de qualitat de vida.

La Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria recomana en l'àmbit del CatSalut :

Bendamustina per al tractament de primera línia del mieloma múltiple (MM) (estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) en combinació amb prednisona, en pacients majors de 65 anys que no són candidats a un autotrasplantament de cèl·lules progenitores i que tinguin una neuropatia clínica en el moment del diagnòstic que impedeixi l'ús de tractaments basats en talidomida o bortezomib, es prescrigui com a medicament d'ús excepcional, atesa l'evidència científica desfavorable.

En l'àmbit del CatSalut, el compliment dels criteris clínics d'indicació, seguiment i resposta terapèutica d'utilització han de ser verificats pels professionals i pels centres sanitaris, i acreditats a través del registre de MHDA.

Barcelona, 20 de gener de 2012

Bendamustina

Indicació avaluada:

Per al tractament de primera línia del mieloma múltiple (MM) (estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) en combinació amb prednisona, en pacients majors de 65 anys que no són candidats a un autotrasplantament de cèl·lules progenitores i que tinguin una neuropatia clínica en el moment del diagnòstic que impedeixi l'ús de tractaments basats en talidomida o bortezomib

Informe tècnic i acord CAMHDA

24 de novembre de 2011

Bendamustina per al tractament de primera línia del mieloma múltiple (MM) (estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) en combinació amb prednisona, en pacients majors de 65 anys que no són candidats a un autotrasplantament de cèl·lules progenitores i que tinguin una neuropatia clínica en el moment del diagnòstic que impedeixi l'ús de tractaments basats en talidomida o bortezomib
Informe tècnic i acord CAMHDA.

Autoria i col·laboracions:

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA)
Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català d'Oncologia
Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Clínic de Barcelona

Tutora:

M. Eugènia Abella (Hospital Clínic de Barcelona)

Expert Clínic:

Joan Bladé (Hospital Clínic de Barcelona)

El Consell Assessor de Medicació hospitalària de dispensació ambulatòria (CAMHDA) és un consell assessor creat en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de la medicació de dispensació ambulatòria (PHMHDA), adscrit a l'Àrea de Serveis i Qualitat del Servei Català de la Salut. La finalitat del CAMHDA és elaborar propostes d'harmonització dels protocols farmacoterapèutics dels medicaments determinats pel CatSalut, així com avaluar el seguiment dels resultats de la implantació, que seran sotmesos a la Comissió Farmacoterapèutica de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (COMHDA).

Fàrmac avaluat: bendamustina.

Indicació avaluada: tractament de primera línia del mieloma múltiple (MM) (estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) en combinació amb prednisona, en pacients majors de 65 anys que no són candidats a un autotrasplantament de cèl·lules progenitores i que tinguin una neuropatia clínica en el moment del diagnòstic que impedeixi l'ús de tractaments basats en talidomida o bortezomib

La bendamustina està indicada en el tractament de primera línia del mieloma múltiple (MM) (estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) en combinació amb prednisona, en pacients majors de 65 anys que no són candidats a un autotrasplantament de cèl·lules progenitores i que tinguin una neuropatia clínica en el moment del diagnòstic que impedeixi l'ús de tractaments basats en talidomida o bortezomib (AEMPS 21/07/2010). La bendamustina no té indicació pel tractament del MM als Estats Units.

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) és un trastorn neoplàstic que es caracteritza per la proliferació clonal de cèl·lules plasmàtiques malignes de moll d'os, l'aparició d'una proteïna monoclonal a la sang i/o l'orina, i la disfunció d'òrgans associats.

És responsable d'aproximadament l'1% de les malalties neoplàstiques i el 13% dels càncers hematològics.

Segons Borràs et al (Med Clin 2008, 131: 78-82) s'estima que a Catalunya l'any 2002 es van diagnosticar uns 358 Mielomes múltiples (Només el 15% dels casos són menors de 50 anys).

A l'any 2009, als EEUU, es van diagnosticar 20.580 nous casos de MM, mentre que a Europa, el nombre estimat de nous casos diagnosticats l'any 2008 se situava al voltant dels 32.000. La incidència aproximada de MM és de 4-5 nous casos/100.000 habitants i any

L'MM és classificat com asimptomàtic o simptomàtic, en funció de l'absència o presència de disfuncions relacionades amb el MM a òrgans o teixits, incloent-hi la hipercalcèmia, insuficiència renal, anèmia i afectació òssia.

L'anèmia està present en aproximadament el 73% dels pacients en el moment del diagnòstic i està generalment relacionada amb la infiltració de medul·la òssia o disfunció renal. Les lesions òssies estan presents en gairebé el 80% dels pacients en el moment del diagnòstic i sovint els pacients reporten dolor ossi. La insuficiència renal està present en el 20 i el 40% dels pacients en el moment del diagnòstic, principalment com a conseqüència dels danys directes tubulars per l'excés de proteïnes, la deshidratació, la hipercalcèmia i l'ús de fàrmacs nefrotòxics. El risc d'infecció augmenta amb la malaltia activa, però disminueix amb la resposta al tractament.

La mitjana d'edat en el moment del diagnòstic és d'aproximadament 70 anys, el 37% dels pacients són menors de 65 anys, el 26% tenen entre les edats de 65 i 74 anys, i el 37% són de 75 anys d'edat o més.

L'estratègia de tractament es decideix principalment en funció de l'edat del pacient i de les comorbilitats que presenti. Amb les dades disponibles actualment, els pacients menors de 65 anys sense comorbiditat limitant (trastorn cardíac, pulmonar, renal, hepàtic,...) serien candidats a tractament d'inducció a la remissió i posterior trasplantament autòleg de cèl·lules mare hematopoètiques. En pacients majors de 65 anys d'edat o en pacients més joves amb malalties coexistents s'han de considerar abordatges menys intensius que limitin els efectes tòxics.

En els últims anys, la introducció del trasplantament autòleg de cèl·lules mare i la disponibilitat d'agents com la talidomida, lenalidomida i bortezomib han canviat el tractament del mieloma i, d'altra banda, s'ha observat la prolongació de la supervivència global d'aquests malalts. En els pacients amb una edat menor de 60 anys, la supervivència a 10 anys és aproximadament del 30%.

Bendamustina: propietats farmacològiques, dosi i via d'administració

Bendamustina és un agent alquilant, actiu tant contra cèl·lules en estat quiescent com en divisió. La seva estructura és característica d'un grup mostassa nitrogenada unit a un nucli bencimidazol. L'activitat alquilant de la mostassa nitrogenada està relacionada amb l'entrecruament de les cadenes d'ADN dobles i simples; l'anell bencimidazol, a més, sembla tenir activitat antagonista de purines i aminoàcids, tot i que no està tant demostrat.

La posologia habitual de bendamustina-prednisona és la següent:

- bendamustina 120-150 mg/m²/dia, dies 1 i 2, cada 4 setmanes
- prednisona 60 mg/m²/dia (EV o OR), dies 1 a 4, cada 4 setmanes.

La bendamustina s'administra en perfusió EV durant 30-60 minuts.

Assaigs clínics

Amb data del 22/03/2011 s'ha realitzat una cerca bibliogràfica mitjançant PubMed amb les paraules clau "bendamustine" i "Multiple myeloma" amb el filtre "clinical trial". Addicionalment es disposa de la fitxa tècnica del medicament de l'AEMPs.

Avaluació de l'eficàcia¹

L'autorització de bendamustina en primera línia de bendamustina associada a prednisona en la indicació avaluada s'ha basat en un únic assaig clínic fase III que compara bendamustina + prednisona (BP) versus melfalà + prednisona (MP).

Es disposa de l'assaig clínic fase III, multicèntric, obert i aleatoritzat que va incloure 131 pacients amb MM estadi II progressiu o estadi III de Durie-Salmon; proteïnes de mieloma mesurables quantitativament en sèrum i/o orina per electroforesi; leucòcits $\geq 2.000/\mu\text{L}$, plaquetes $\geq 50.000/\mu\text{L}$; PS de Karnofsky $\geq 60\%$, esperança de vida ≥ 3 mesos.

L'objectiu de l'assaig era demostrar eficàcia i seguretat del tractament del MM en primera línia amb bendamustina-prednisona (68 pacients). El comparador va ser un règim de melfalà-prednisona (63 pacients)

La variable principal va ser temps fins fallida de tractament (TTF), definit com el temps des de la randomització del pacient fins l'aparició de malaltia progressiva, canvi de teràpia, interrupció de la teràpia o mort. Com a variables secundàries es van analitzar la taxa de supervivència global, taxa de remissió, durada de remissió, toxicitat i qualitat de vida. El temps de seguiment promig va ser de 48 mesos).

Quan es compara BP versus MP, malgrat el temps fins fallida del tractament (TTF) és significativament superior amb BP, tant la supervivència global (SG) com les respostes globals (RG) no presenten diferències significatives.

- El TTF va ser de 14 mesos pel braç bendamustina-prednisona i de 8.7 mesos pel braç melfalà-prednisona ($p < 0.02$).

¹ Vegeu taula amb els resultats d'eficàcia a l'annex 1 al final del document.

- No es van observar diferències en supervivència global ni en taxa de resposta global. La durada de la remissió va ser de 14 mesos pel braç bendamustina-prednisona i de 10 mesos pel braç melfalà-prednisona ($p < 0.02$).
- Pel que fa a qualitat de vida, es va disposar de qüestionaris de 23 i 19 pacients dels grups de bendamustina-prednisona i melfalà-prednisona respectivament. Aquests reflectien un millor estat global dels pacients de bendamustina-prednisona sobre els de melfalà-prednisona, tant 4 mesos després del tractament i durant 6 mesos. A més, 4 mesos després de l'inici de tractament, els pacients amb bendamustina-prednisona referien menys dolor.

Tot i que la indicació aprovada restringeix l'edat a majors de 65 anys, a l'estudi s'inclouen pacients amb edat inferior i superior a 65 anys i no s'indica quin percentatge de pacients presentaven neuropatia al moment del diagnòstic. No es disposa de dades de quina resposta es va obtenir en el subgrup de pacients majors de 65 anys amb neuropatia, ni des del punt de vista clínic (TTF o RG) ni de qualitat de vida.

En casos de recaiguda tardana (progressió passats 3 mesos de la finalització de tractament) es recomanava la reintroducció de la mateixa línia terapèutica fins assolir remissió màxima. Si la recaiguda era temprana (progressió durant el tractament o passats < 3 mesos) es recomanava un canvi de branca de tractament; si posteriorment tornaven a recaure, s'havia de valorar un altre tractament alternatiu individualitzat. A l'estudi no s'ofereixen aquestes dades.

Avaluació de la seguretat

S'han revisat els assaigs amb bendamustina clorhidrat per les tres indicacions del fàrmac. Les reaccions adverses més freqüents són les hematològiques (leucopènia, trombopènia), dermatològiques (reaccions al·lèrgiques), constitucionals (febre) o digestives (náusees, vòmits).

A l'assaig de MM:

Només exposem les reaccions adverses de grau 3 o 4.

Grau toxicitat OMS	3		4		Test Mantel-Haenszel
	Bendamustina + prednisona	Melfalà + prednisona	Bendamustina + prednisona	Melfalà + prednisona	
Anèmia	21%	21%	3%	3%	$p=0.1878$
Leucitopènia	28%	25%	12%	6%	$p=0.2808$
Trombocitopènia	6%	10%	4%	5%	$p=0.3392$
Febre	2%	0%	0%	0%	$p=0.4267$
Infecció	10%	10%	2%	0%	$p=0.8270$
Mucositis	4%	2%	0%	0%	$p=0.0135$
Nàusees/Vòmits	12%	0%	0%	0%	$p=0.0009$

Seguiment dels pacients i avaluació de la resposta

A l'assaig, els exàmens previs a l'inici de tractament van ser història mèdica, exploració física, determinació del PS de Karnofsky i del nivell de qualitat de vida (EORT QLQ 30), paràmetres de laboratori, ECG, Rx i biòpsia medul·lar.

Després de cada cicle es repetien els exàmens de l'inici i s'avaluava la toxicitat segons criteris de l'OMS.

Durant els 2 primers cicles es van fer hemogrames setmanals.

Després dels cicles 6 i 12, i en cas de màxima remissió o progressió es feia una determinació analítica, ECG, Rx i biòpsia medul·lar.

Un cop finalitzat el tractament, es feia un seguiment cada 4 setmanes durant els primers 3 mesos i posteriorment cada 8 setmanes fins a progressió.

Recomanacions d'organismes avaluadors

Amb data 25/03/2011 es va realitzar una cerca general al cercador d'internet Google i una cerca dirigida al "Center for Drug Review and Dissemination de la Universitat de York", en les agències avaluadores anglesa (NICE) i escocesa (Scottish Medicines Consortium) sobre el posicionament de Bendamustina en les seves respectives indicacions.

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)

No s'ha trobat cap referència en relació a bendamustina en MM.

Scottish Medical Consortium

No accepta l'ús de bendamustina en el sistema nacional de salut (NHS) escocès per a la indicació de Mieloma múltiple

Avaluació econòmica

El cost del tractament complet per cicle de bendamustina és de 1.121,262 - 1.384,67 €

El cost del tractament calculat per un màxim de 6 cicles és de 7.675,788 - 8.308,032 €.

El cost incremental de bendamustina-prednisona respecte sis mesos de tractament amb melfalà-prednisona² és de 7.651,3032 – 8.283,54 €.

Segons dades de l'assaig pivotal, el cost-eficàcia incremental del tractament amb bendamustina utilitzant la variable secundària resposta completa (32% vs 13%, NNT=5) com a referència és 40.551,91-43.902,76 €

La combinació BP no ha demostrat superioritat en eficàcia en termes de supervivència global ni millor perfil de seguretat, no obstant, el cost del tractament amb BP és molt superior al de MP.

Impacte presupostari

En base a les dades d'incidència estimada de MM a Catalunya de Borràs et al i considerant que aproximadament entre el 10 i 15% dels malalts amb MM majors de 65 anys que es diagnostiquen a Catalunya serien no candidats a TASP i amb neuropatia, uns 20-30 pacients/any podrien ser candidats a bendamustina en la indicació de MM.

L'impacte pressupostari anual de tractar 20-30 pacients seria de 153.515-249.240€

² Vegeu els detalls del tractament amb bendamustina en comparació amb altres alternatives a l'annex 2 al final del document.

Bendamustina per al tractament de primera línia del mieloma múltiple (MM) (estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) en combinació amb prednisona, en pacients majors de 65 anys que no són candidats a un autotrasplantament de cèl·lules progenitores i que tinguin una neuropatia clínica en el moment del diagnòstic que impedeixi l'ús de tractaments basats en talidomida o bortezomib
Informe tècnic i acord CAMHDA.

Annex 1. Resultats d'eficàcia de l'assaig.

ASSAIG PIVOT: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO), Pönisch et al. J Cancer Res Clin Oncol 2006;132:205-12.

Disseny: Fase III, multicèntric, obert i aleatoritzat. Període: Juny 1994 – Juliol 1999.

Nombre de pacients: 136 pacients (tractats i avaluats: 131),

Criteris d'inclusió: MM estadi II progressiu o estadi III de Durie-Salmon; proteïnes de mieloma mesurables quantitativament en sèrum i/o orina per electroforesi; leucòcits $\geq 2.000/\mu\text{L}$, plaquetes $\geq 50.000/\mu\text{L}$; PS de Karnofsky $\geq 60\%$, esperança de vida ≥ 3 mesos; no ttx previ amb QT ni RDT.

Criteris d'exclusió: Plasmocitoma local no secretor; positivitat per VIH o Hbs-AG o hepatitis activa; malaltia maligna secundària; embaràs i lactància; participació en assaigs clínics el mes previ; malaltia greu concomitant (insuficiència cardíaca manifesta, IAM en els 6 mesos previs, malaltia respiratòria crònica amb hipoxèmia); bilirubina $\geq 35 \mu\text{mol/L}$, creatinina sèrica $\geq 300 \mu\text{mol/L}$; malalties autoimmunes; transplantament al·logènic d'òrgans; glaucoma; diabetes mellitus severa no controlada.

Branques de tractament:

- **BP: Bendamustina 150 mg/m²/dia EV, els dies 1 i 2 + Prednisona 60 mg/m²/dia OR o EV, els dies 1 a 4; cicles de 28 dies. (n=68) .**
- **MP: Melfalà 15 mg/m²/dia EV, el dia 1 + Prednisona 60 mg/m²/dia OR o EV, els dies 1 a 4; cicles de 28 dies. (n=63).**
- *En casos de recaiguda tardana (progressió passats 3 mesos de la finalització de tractament) es recomanava la reintroducció de la mateixa línia terapèutica fins assolir remissió màxima. Si la recaiguda era temprana (progressió durant el tractament o passats < 3 mesos) es recomanava un canvi de branca de tractament; si posteriorment tornaven a recaure, s'havia de valorar un altre tractament alternatiu individualitzat.*
- El tractament es retrassava 1 setmana en cas que hi hagués recomptes de leucòcits $< 3000/\mu\text{L}$ i/o plaquetes $< 75000/\mu\text{L}$.
- La dosi de P es mantenia constant, mentre que la de B/M es reduïa en funció dels següents paràmetres:

Leucòcits	Plaquetes	Toxicitat no-hematològica	Reducció de dosi
$> 2000/\mu\text{L}$ i $\leq 3000/\mu\text{L}$	$\geq 50000/\mu\text{L}$ i $< 75000/\mu\text{L}$	Grau 2	25%
$< 2000/\mu\text{L}$	$< 50000/\mu\text{L}$	Grau 3	50%
Condicció			
Insuficiència renal amb creatinina $\geq 500/\mu\text{L}$			50%

- Es va permetre la utilització de mesures de suport segons indicació: radioteràpia o teràpia conservativa per lesions òssies amb risc de fractura, transfusions d'hematies i/o plaquetes en casos de trombocitopènia $< 20000/\mu\text{L}$ i anèmia, substitució amb 10g d'immunoglobulines/4 setmanes en síndrome de deficiència d'immunoglobulines simptomàtic. La hipercalcèmia es tractava amb bifosfonats (preferentment EV) i hidratació.
- En casos de granulocitopènia $< 1000/\mu\text{L}$ induïdes pel tractament, es permetia la utilització de factors de creixement i l'administració terapèutica o profilàctica d'antibiòtics i antimicòtics.

Objectiu principal: Temps fins fallida del tractament (TTF), definit com el temps des de la randomització del pacient fins l'aparició de MP, canvi de teràpia, interrupció de la teràpia o mort.

Objectius secundaris: SG, taxa de remissió, durada de remissió, toxicitat i qualitat de vida.

Tipus d'anàlisi: s'anàlitzaven els pacients que havien rebut com a mínim dues dosis de tractament.

Període de tractament: fins a màxima remissió o progressió de la malaltia. Per ser avaluats, els pacients havien de rebre mínim 2 cicles.

Període de seguiment promig: 48 mesos.

- Exàmens previs a inici de tractament: història mèdica, exploració física, determinació del PS de Karnofsky i del nivell de qualitat de vida (EORT QLQ 30), paràmetres de laboratori, ECG, Rx i biòpsia medul·lar.
- Durant els 2 primers cicles: fer hemogrames setmanals.
- Després de cada cicle: es repetien els anàlisis de l'inici i s'avaluava la toxicitat segons criteris de l'OMS.
- Després dels cicles 6 i 12, i en cas de màxima remissió o progressió: paràmetres laboratori, ECG, Rx i biòpsia medul·lar.
- Seguiment cada 4 setmanes durant els primers 3 mesos després de finalitzar el tractament, i posteriorment cada 8 setmanes fins a progressió.

Resultats Les següents taules resumeixen els resultats de diverses variables d'estudi, així com les taxes de resposta.

Nº cicles requerits, TTF, durada de la remissió i SG			
	BP (n=68)	MP (n=63)	p
Nº cicles requerits	6.8	8.7	< 0.02 *
TTF (objectiu primari)	14	10	< 0.02 **
Durada de remissió, mesos	18	12	< 0.02 **
SG, mesos	32	33	No significatiu **

* Test de Wilcoxon ** Test Log-Rank

Resposta màxima			
Resposta	Règim de tractament		p *
	BP (n=68)	MP (n=63)	
ORR	51 (75%)	44 (70%)	No significatiu
RC	22 (32%)	8 (13%)	0.07
RP	29 (43%)	36 (57%)	No significatiu
ME	16 (23%)	17 (27%)	No significatiu
MP	1 (2%)	2 (3%)	No significatiu

* Test de Fisher exacte

En quant a **qualitat de vida**, es va disposar de qüestionaris de 23 i 19 pacients dels grups de BP i MP respectivament. Aquests reflectien un millor estat global dels pacients de BP sobre els de MP, tant 4 mesos després del tractament i durant 6 mesos. A més, 4 mesos després de l'inici de tractament, els pacients amb BP referien menys dolor.

Bendamustina per al tractament de primera línia del mieloma múltiple (MM) (estadi II amb progressió o estadi III de Durie-Salmon) en combinació amb prednisona, en pacients majors de 65 anys que no són candidats a un autotrasplantament de cèl·lules progenitores i que tinguin una neuropatia clínica en el moment del diagnòstic que impedeixi l'ús de tractaments basats en talidomida o bortezomib
Informe tècnic i acord CAMHDA.

Annex 2. Comparativa de costos de tractament davant altres alternatives

Comparativa de costos de tractament front altres alternatives		
	Règim avaluat	Règim comparat
	Bendamustina - Prednisona	Melfalà - Prednisona
Preu	Levact® vials de 25 mg i 100 mg Levact® 25 mg: 65,85 € Levact® 100 mg: 302,92 € Prednisona: Comp 50mg: 0,203 € / Comp 10mg: 0,048 € / Comp 5mg: 0,036 €	M: comprimits 2mg: 0,07215 € P: Comp 50mg: 0,203 € / Comp 10mg: 0,048 € / Comp 5mg: 0,036 €
Posologia	B: 120-150mg/m ² /dia, dies 1 i 2 EV P: 60mg/m ² /dia, dies 1-4 EV o VO Cicles de 28 dies	M: 9mg/m ² /dia, dies 1-4 OR P: 60mg/m ² /dia, dies 1-4 EV o OR
Cost tractament Complet/Cicle*	B: 1.119,49 € - 1.382,9 € P: 1,772 € Total: 1.121,262 - 1.384,67 €	M: 2,30 € P: 1,7 € Total: 4,08 €
Cost global/cicle (21 dies)	1.279,298 - 1.582,218 €	4,08 €
Cost tractament**	7.675,788 - 8.308,032 €	24,48 €
Cost-incremental	7.651,3032 - 8.283,54 €	

*El càlcul s'ha realitzat considerant una superfície corporal de 1,70 m². S'ha fet tenint en compte el nombre de vials utilitzats per a cada dia de tractament. Per motius d'estabilitat del fàrmac, les restes de medicació no es poden aprofitar.

** Calculat per un màxim de 6 cicles.