

Hurtig metodevurdering

Ofatumumab (Arzerra) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som er refraktære til fludarabin og alemtuzumab

29-08-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av søker, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Ofatumumab (Arzerra) brukes mot kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos pasienter som er refraktære til tidligere behandling. Et lite antall pasienter (3-20) kan være aktuelle for behandling hvert år i Norge. Ved god respons på behandling med ofatumumab kan yngre pasienter (<65 år) vurderes for allogen stamcelletransplantasjon.

Alvorlighet og helsetap

Kronisk lymfatisk leukemi er en sykdom med variabelt forløp, fra en godartet sykdom uten behandlingsbehov og uten forkortelse av livet til en aggressiv sykdom med dødelig utgang i løpet av 2-4 år. Pasienter som trenger behandling og som er aktuelle for behandling med ofatumumab har dårlig prognose. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Legemiddelverket har anslått at pasientene i gjennomsnitt taper omkring 13-14 gode leveår på grunn av sykdommen. Tapet tilsvarer omtrent 94 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Effekt og sikkerhet

En singel-arm studie har vist responsrater på 48-49 % ved bruk av ofatumumab. Median totaloverlevelse var 13,9 måneder. Behandling med ofatumumab er ikke sammenlignet med placebo eller annen behandling. Sammenlignet med registerdata og overlevelsedata for non-respondere er anslått meroverlevelse 5,5 måneder.

De vanligste bivirkningene er injeksjonsrelaterte, hematologiske og infeksjonsrelaterte.

Kostnadseffektivitet

Ansvarlig firma, GlaxoSmithKline, har ikke utarbeidet en kostnadseffektivitetsanalyse. Legemiddelverket har funnet data for overlevelse og livskvalitet fra andre kilder og en kostnadseffektivitetsanalyse for britiske forhold. Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir og når vi sammenlikner med nytte og kostnader ved ingen behandling.

I analysen er kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for ofatumumab, sammenlignet med ingen behandling:

- 2,1 millioner NOK med dagens pris for ofatumumab
- ■ millioner NOK med en prisrabatt for ofatumumab tilbudt av GlaxoSmithKline

Dette er høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
LOGG	5
ORDLISTE.....	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (KLL)(1).....	7
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	7
1.3 BEHANDLING AV KRONISK LYMFATISK LEUKEMI.....	8
1.3.1 Førstelinjebehandling(1).....	9
1.3.2 Andrelinje- og senere behandling(1).....	9
1.3.3 Allogen stamcelletransplantasjon(1).....	10
1.3.4 Behandling med ofatumumab (Arzerra).....	10
1.3.5 Behandlingsalternativer	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR OFATUMUMAB (ARZERRA)	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV OFATUMUMAB (ARZERRA).....	13
4 LEGEMIDDELVERKETS ØKONOMISKE ANALYSE AV OFATUMUMAB (ARZERRA).....	14
4.1 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	15
4.2 VURDERING AV DOKUMENTASJON	15
<i>Pasientpopulasjon i effektstudiene</i>	15
<i>Intervensjon</i>	16
<i>Komparator</i>	16
<i>Overlevelse for non-respondere</i>	16
<i>Livskvalitetsdata</i>	16
4.3 OPPSUMMERING.....	16
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	16
6 KONKLUSJON	17
7 OM VEDLAGTE INNSPILL FRA GLAXOSMITHKLINE AS	19
8 INNSPILL FRA GLAXOSMITHKLINE AS (VEDLEGG 1)	19
KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	20
REFERANSER.....	22

LOGG

Oppdrag: *ID-nr 2013_032: «Ofatumumab (Arzerra) ved kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som er refraktær/resistent overfor kjemoimmunterapi (fludarabin/cyklofosfamid/rituximab)» Behandlingsalternativet er alemtuzumab, men dette medikamentet er ikke lenger markedsført til for indikasjonen KLL.*

Forslagsstiller: OUS/Avdeling for blodsykdommer v/ Geir E. Tjønnfjord

Legemiddelfirma: Glaxo group Ltd - Greenford

Legemiddel: ATC-nr: L01XC10: Ofatumumab (Arzerra)

Indikasjon: Arzerra er indisert for behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos pasienter som er refraktære til fludarabin og alemtuzumab.

En ny indikasjon; Arzerra i kombinasjon med klorambucil eller bendamustin til tidligere ubehandlede pasienter som er uegnet til behandling med fludarabin-basert terapi, er nylig godkjent i EMA. Denne indikasjonen er ikke del av bestillingen eller rapporten.

Prosess:

Analyse mottatt Statens legemiddelverk:	04-03-2014
Rapport oversendt firma for kommentar:	28-05-2014
Firmaets kommentarer til rapport:	18-06-2014
Dialogmøte med firma:	20-06-2014
Tilbud om prisrabatt og ny kostnadsanalyse fra firma :	15-08-2014
Rapport ferdigstilt:	29-08-2014
Saksbehandlingstid:	178 dager

Oppnevnte kliniske eksperter:

-Reino Hakkilä, Seksjonsleder, Avdeling for Kreftbehandling, OUS

-Pål Wiik, Gastrokirurg, Akershus Universitetssykehus

-Winfried Kurt Rüger, Seksjonsleder urologi, Helse Fonna

-Michael Brauckhoff, Overlege, bryst/endokrinkirurgi, Helse Bergen

-Sunil Xavier Raj, Overlege, Kreftklinikken, St. Olavs hospital

Kliniske eksperter oppnevnes av helseforetakene.

De ble forespurt om blant forventet levetid for pasientene uten behandling, eventuelle sammenligningsalternativ og fremtidig plass i behandlingen av KLL. Vi har ikke fått tilbakemelding fra noen med kompetanse innen fagfeltet leukemi.

ORDLISTE

KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
EMA	Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (UK)
OS	Totaloverlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
QALD	Kvalitetsjusterte levedager
LY	Leveår
LD	Levedager
LYG	Vunne leveår
PFS	Progresjonsfri overlevelse
ORR	Objektiv Responsrate
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention – to – treat
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
AIC	Akaike Informasjonskriterium
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse

1 BAKGRUNN

1.1 Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL)(1)

Leukemi er blodkreftsykdom med betydelig antall sirkulerende kreftceller i blodet. Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) involverer lymfocytter med moden fenotype. KLL utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte er påvisbar mange år før sykdommen blir manifest som KLL. Kjønn (menn:kvinner er 2:1) og genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen.

KLL er den hyppigste formen for leukemi i den vestlige verden og utgjør nær halvparten av alle tilfeller av leukemi hos pasienter over 65 år. Det er 170-200 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år. Median alder ved diagnosetidspunktet var 72 år i et nasjonalt materiale fra siste halvdel av 1990-årene. Om lag 15 % av pasientene var under 60 år og like mange over 80 år ved diagnosetidspunktet.

Stadieinndeling etter Binet (2) benyttes i Norge og Europa for å beskrive tumorvolum og prognose ved KLL (Tabell 1).

Tabell 1 Stadieinndeling av KLL etter Binet

Stadium	A	B	C
Antall involverte Lymfeknuteregioner	0-2	3-5	0-5
Hemoglobin (g/dL)	>10	>10	<10
Trombocytter (10 ⁹ /L)	>100	>100	<100
Overlevelse* (år)	>10	5	2,6

5 definerte lymfoide regioner: hals (inkludere lymfoide organer i nese-svelgrommet), aksiller, lysker, milt og lever. Lymfeknutesvulst i en region gis vektall 1 uavhengig av om affeksjonen er ensidig eller dobbeltsidig. *Overlevelsestallene skriver seg fra en tid da behandlingen baserte seg på alkyliserende kjemoterapi.

Også andre parametre viser prognostisk verdi; β -mikroglobulin-verdi, DAT+/DAT-, lymfocyttdoblingstid og cytogenetiske avvik (de fleste er delesjoner). Delesjon av kort arm av kromosom 17 (del(17p) er vanligvis forbundet med defekt p53-signalvei, dårlig respons på behandling og kort overlevelse.

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

KLL er en heterogen sykdom med et variabelt forløp, fra en inaktiv sykdom uten behandlingsbehov eller livsforkortelse til en aggressiv sykdom med dødelig utgang i løpet av 2–4 år. Nærmere ¾ av pasientene presenterer seg i et tidlig sykdomsstadium og er vanligvis asymptomatiske og ikke behandlingstrengende.

KLL kan være en meget alvorlig tilstand og dette underbygges av følgende tentative anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Beregninger tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i gode leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling, dvs. med komparatorbehandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Den vurderte indikasjonen er sistelinje behandling. Til tross for vesentlig usikkerhet rundt de kliniske dataene, vurderes det som sannsynlig at en med ofatumumab kan oppnå mellom 5-6 måneders forlenget levetid, fra 8-9 måneder med best supportive care (3) til 14 måneder med ofatumumab (4).

Med 8-9 måneder gjenstående levetid ved igangsettelse med ofatumumab, med relativt lav livskvalitet og en median alder i studien på 64 år, mister disse pasientene i gjennomsnitt mellom 13 og 14 gode leveår (absolute shortfall), eller om lag 94 % av forventet gjenstående antall gode leveår uten sykdom. Med median alder i Norge på 72 år ved diagnosetidspunkt (se 1.1) kan anslag for prognosetapet være noe høyt.

Resultatene viser at med kvantitativ metode kan KLL i dette stadiet karakteriseres som svært alvorlig. Både det absolutte og det relative prognosetapet er høyt.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se Fredrik Arnebergs masteroppgave fra 2012 (5).

Behandlingstrengende KLL er en svært alvorlig sykdom som krever langvarig behandling

1.3 Behandling av kronisk lymfatisk leukemi

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer inneholder faglige anbefalinger for valg av aktuelle behandlingsalternativer til pasienter med KLL(1).

Ved diagnose er de fleste pasientene i Binet stadium A, og diagnosen er oftest stilt ved en tilfeldighet. Det er ikke indisert å behandle asymptomatiske pasienter i Binet stadium A. De fleste pasientene i Binet stadium B og C og noen pasienter i Binet stadium A med progressiv sykdom er behandlingstrengende etter internasjonalt anerkjente kriterier(1).

KLL er en systemisk sykdom, og kjemoterapi eller kjemoimmunoterapi er den viktigste behandlingsmodaliteten. Strålebehandling kan gi god symptomatisk effekt og effektiv palliasjon.

1.3.1 Førstelinjebehandling(1)

- Yngre (ca <65 år) pasienter i god form uten vesentlig komorbiditet bør behandles med FCR (fludarabin, cyklofosfamid og rituximab) (evidensgrad A).
- Eldre (ca>65 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet kan behandles med klorambucil (evidensgrad A). For de yngste eldre kan FCR være et alternativ. Andre alternativer er bendamustine eller klorambucil kombinert med rituximab, fludarabin monoterapi, og fludarabin kombinert med doseredusert cyklofosfamid og/eller rituximab.
- Pasienter med del(17p) bør vurderes for alemtuzumab¹-basert behandling uavhengig av alder (evidensgrad C).
- Yngre (<65 år) pasienter med del(17p) bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon, spesielt hvis det er kort tid mellom diagnose og behandlingsbehov (evidensgrad C).

1.3.2 Andrelinje- og senere behandling(1)

Etter vurdering av tidligere behandling, respons og remisjonsvarighet.

- Gjenta førstelinjebehandling hos pasienter som residiverer etter initialt å ha respondert med lang (>12 mnd) progresjonsfri overlevelse. (evidensgrad D).
- Pasienter som var refraktære eller som er blitt resistente overfor klorambucil kan behandles med fludarabinbaserte regimer (FC eller FCR). Bendamustin, evt. i kombinasjon med rituximab, er et godt alternativ (evidensgrad B).
- Pasienter med behandlingstrengende residiv før 12 måneder etter initialt fludarabinholdig regime kan behandles med alemtuzumab¹ eller kjemoterapi (Bendamustin, FC), evt i kombinasjon med rituximab (evidensgrad B).
- Ved respons bør disse pasientene vurderes for allogen stamcelletransplantasjon ved alder <65 år.

Pasienter som har fludarabin-resistent KLL har dårlig prognose og representerer en betydelig terapeutisk utfordring. Bruk av monoklonale antistoffer (alemtuzumab¹ og ofatumumab), evt. i kombinasjon med kjemoterapi, er aktuelt(1, 6).

- Ofatumumab er et alternativ hos pasienter med fludarabin og alemtuzumab¹ resistent sykdom (evidensgrad C). Ved respons bør også disse pasientene vurderes for allogen stamcelletransplantasjon (se avsnitt 1.3.3) ved alder <65 år.

Høydose metylprednisolon (HDMP) kan være et behandlingsalternativ hos pasienter med "bulky" lymfeknutesvulst og/eller defekt p53-signalvei eller beinmargssvikt som kontraindiserer eller vanskeliggjør myelosuppressiv (immuno)kjemoterapi.

¹ alemtuzumab er nylig trukket fra markedet for indikasjonen KLL.

1.3.3 *Allogen stamcelletransplantasjon(1)*

Allogen stamcelletransplantasjon anses som etablert behandling hos utvalgte pasienter <65 år med KLL, og man kan forvente ca 40 % 5 års sykdomsfri overlevelse og vel 60 % 5 års totaloverlevelse hos pasienter transplantert pga. KLL med svært dårlig prognose.

1.3.4 *Behandling med ofatumumab (Arzerra)*

Indikasjon

Ofatumumab er indisert for behandling av KLL hos pasienter som er refraktære til fludarabin og alemtuzumab(4). Ofatumumab er gitt betinget godkjenning. Det betyr at det mer dokumentasjon ventes om dette legemidlet.

Salgstall indikerer at kun 3 pasienter har gjennomført behandling med ofatumumab.

En ny indikasjon; Arzerra i kombinasjon med klorambucil eller bendamustin til tidligere ubehandlede pasienter som er uegnet til behandling med fludarabin-basert terapi, er nylig godkjent sentralt i EU(7). Denne indikasjonen er ikke del av bestillingen eller rapporten.

Alemtuzumab er ikke lenger markedsført ved KLL. Fremtidig plass i behandlingen og pasientgrunnlag for ofatumumab (Arzerra) i Norge er derfor usikkert.

Virkningsmekanisme(4)

Ofatumumab er et humant monoklonalt antistoff som binder seg spesifikt til CD20 molekylet som er uttrykt på B lymfocytene og på B- celletumorer.

Ofatumumab induserer rekruttering og aktivering av komplementsystemet ved celleoverflaten, som fører til komplementavhengig cytotoxicitet og resulterer i lysis av tumorcellen. Ofatumumab er vist å indusere cellelysis hos celler som har både høyt og lavt uttrykk av CD20 og hos rituximabresistente celler. I tillegg tillater binding av ofatumumab rekruttering av naturlige dreperceller som induserer celledød gjennom antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet.

Dosering

Ofatumumab administreres i.v. etter premedikasjon med intravenøs kortikosteroid, analgetikum (paracetamol) og antihistamin (cetirizin). Initial dose er 300 mg. Dosen økes til 2000 mg for alle påfølgende infusjoner. Infusjonsskjema er 8 påfølgende ukentlige infusjoner. Etter 4-5 uker gis 4 påfølgende månedlige infusjoner (hver fjerde uke). Pasienter skal monitoreres nøye for påbegynnende infusjonsreaksjoner, inkludert cytokin frigjøringsyndrom, under administreringen av ofatumumab, spesielt ved første infusjon.

Bivirkninger

Sikkerheten til ofatumumab er evaluert hos 256 pasienter i to åpne studier, den pivotale studien Hx-CD20-406 (n=223) og den dosefinnende studien Hx-CD20-402 (n=33).

Utvalgte bivirkninger

Infusjonsreaksjoner: I den pivotale studien forekom infusjonsreaksjoner hos 43 % av pasienten ved den første infusjonen (300 mg) og hos 31 % ved den andre infusjonen (2000 mg). Intravenøs ofatumumab har blitt assosiert med risiko for potensielt dødelige infusjonsreaksjoner.

Infeksjoner: I den pivotale studien, opplevde 162 pasienter (73 %) bakterielle, virale eller sopp-infeksjoner. 64 (29 %) av de 223 pasientene opplevde \geq grad 3 infeksjoner. 21 (9 %) av de 223 pasientene fikk en fatal infeksjon. Andelen fatale infeksjoner i gruppen med fludarabin- og alemtuzumab-refraktære pasienter var 14 %.

Nøytropeni: Av 154 pasienter med et normalt antall nøytrofile ved baseline, utviklet 29 % og 14 % minst én episode med henholdsvis grad 3 og grad 4 nøytropeni i løpet av studien. Tilsvarende tall for gruppen med fludarabin- og alemtuzumab-refraktære pasienter viste at blant pasientene med et normalt antall nøytrofile ved baseline, utviklet 30 % minst én episode med grad 3 og 8 % utviklet minst én episode med grad 4 nøytropeni i løpet av studien. Noen pasienter opplevde for første gang grad 4 nøytropeni med varighet $>$ 2 uker.

1.3.5 *Behandlingsalternativer*

Legemiddelverket har ikke informasjon om annen, aktiv behandling for denne pasientene i denne fasen.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR OFATUMUMAB (ARZERRA)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Den kliniske effekten av ofatumumab er vist i den pivotale Fase II studien Hx-CD20-406 (singel arm, åpen, multisenter), og en støttestudie Hx-CD20-402 (åpen, dosefinnende, multisenter). Ofatumumab er ikke studert sammen med aktiv komparator eller kontrollarm med kun palliativ behandling (Best supportive care)

Hx-CD20-406

Arzerra ble gitt som monoterapi til 223 pasienter med KLL som var refraktære til både fludarabin eller alemtuzumab behandling eller refraktære til fludarabin og uegnet for alemtuzumab-behandling grunnet «bulky lymphadenopathy». Primært endepunkt var respons rate (RR) vurdert av en uavhengig review komité hver 4. uke i en 24-ukers periode og deretter hver 3. måned til måned 24. Pasienter med komplett respons, nodulær partiell respons eller partiell respons ble klassifisert som respondere, mens de med stabil sykdom eller progressiv sykdom var non-respondere. Respons måtte ha en varighet på minst 8 uker. Sekundære endepunkter: responsvarighet, progresjonsfri overlevelse og total overlevelse.

Median pasientalder var 64 år (fra 41 til 87 år), og majoriteten var menn (73 %) og hvite (96 %). Median varighet av KLL var 6,0 år. Pasientene hadde fått median 5 behandlinger tidligere, inkludert rituximab (57 %) og hadde en forventet levetid på 6 mnd eller mer. Av disse 223 pasientene var 95 refraktære til fludarabin og alemtuzumab (mangel på minst partiell respons med fludarabin eller alemtuzumab behandling eller at sykdommen progredierer innen 6 måneder etter siste dose fludarabin eller alemtuzumab).

Responstrate for pasienter som var refraktære til fludarabin og alemtuzumab var 49% og median totaloverlevelse var 13,9 måneder. Resultater fra studien er vist i tabell 2.

Tabell 2: Resultat fra Hx-CD20-406 – pivotal studie

Effekt endepunkt	Pasienter som var refraktære til fludarabin og alemtuzumab (n=95)
Primært endepunkt	
Respondere, n (95.3 % CI)	47 (49%) (39,60)
Respons,n	
Komplett respons	0
Partiell respons	47 (49%)
Stabil sykdom	33 (35%)
Progressiv sykdom	5 (5%)
Sekundære endepunkt,median måneder (95%CI)	
Responsvarighet	5.5 (3.7,7.2)
Progresjonsfri overlevelse	4.6 (3.9,6.3)
Tid til neste KLL behandling	8.5 (7.2,9.9)
Totaloverlevelse	13.9 (9.9,18.6)

Pasienter som hadde fått behandling med rituximab tidligere, enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler, responderte på behandling med ofatumumab ved en tilsvarende rate som de som ikke hadde fått behandling med rituximab, responstrate 38 % (95 % KI: 23,61), Disse pasientene fikk sammenlignbar klinisk effekt (effektendepunkt og hematologiske parametre) som pasienter som var refraktære til både fludarabin og alemtuzumab.

SUBGRUPPEANALYSER

Bulky lymfeknutesvulst

Ofatumumab ble gitt til pasienter (n=112) med bulky lymfeknutesvulst (definert som minst en lymfeknute > 5 cm) som også var refraktære til fludarabin. Den samlede responsraten i denne gruppen var 43 % (95,3 % KI: 33 %, 53 %). Median progresjonsfri overlevelse var 5,5 måneder (95% KI: 4,6; 6,4) og median totaloverlevelse var 17,4 måneder (95 % KI: 15,0; 24,0).

I tillegg ble pasienter (n=16) som var intolerant/ikke passende for behandling med fludarabin og/eller intolerant overfor alemtuzumab behandlet med Arzerra. Den samlede responsraten i denne gruppen var 63 % (95,3 % KI: 35 %, 85 %).

Ingen av studiene inkluderer vurdering av livskvalitet.

Markedsføringstillatelsen til Arzerra er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning. Innehaver av markedsføringstillatelsen må blant annet ytterligere undersøke sammenhengen mellom kromosomale abnormaliteter og PFS og OS og undersøke andre biomarkørers betydning på ORR, PFS og OS(4).

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV OFATUMUMAB (ARZERRA)

Produsenten har ikke sendt inn en kostnad-nytte eller kostnad-effekt analyse for ofatumumab. Det innsendte materialet består av registreringsstudiene samt pris for behandling med Arzerra.

Produsenten redegjør for effekt av behandlingen. Her er det lagt til grunn en overlevelse (OS) på 13,9 måneder ved behandling med ofatumumab. Det er imidlertid ikke sendt inn data/anslag for overlevelse for komparator, som i denne sammenheng må anses å være palliativ behandling (BSC). Det er dermed ikke redegjort for *meroverlevelse* ved bruk av Arzerra, hvilket er nødvendig for å kunne gjøre en meningsfylt analyse av merkostnader vurdert opp mot helsegevinster.

Produsenten redegjør videre for legemiddelkostnaden ved behandling med den godkjente doseringen og doseringsintervallet, se Tabell 3.

Tabell 3: Enhetskostnader og kostnader pr behandling pr pasient, kr

	Pris eks. mva	Pris. inkl mva
Arzerra 100 mg/5 ml	5 321,52	6 651,90
Arzerra 1000 mg/50 ml	18 381,20	22 976,90
Kostnad pr behandling pr pasient	393 867,92	492 343,70

Produsenten viser til salgstall som indikerer at om lag 3 pasienter er behandlet med ofatumumab siden legemidlet ble innvilget markedsføringstillatelse i 2010.

Med de innsendte opplysningene fra GSK er det ikke mulig å vurdere Arzerra ut fra en helseøkonomisk tilnærming. For å kunne indikere merkostnad ift meroverlevelse som et minimum trenger en info for hvor lenge de som *ikke* får ofatumumab lever. Hvis en i tillegg har data for livskvalitet kan en også anslå kostnad pr godt leveår. Legemiddelverket har i kapittel 4 gått nærmere inn på dette.

4 LEGEMIDDELVERKETS ØKONOMISKE ANALYSE AV OFATUMUMAB (ARZERRA)

For å kunne indikere merkostnad i forhold til meroverlevelse trenger en som et minimum info for hvor lenge de som *ikke* får ofatumumab lever. Hvis en i tillegg har data for livskvalitet kan en også anslå kostnad pr godt leveår. Slik dokumentasjon er ikke direkte tilgjengelig for behandling med ofatumumab i pasientpopulasjonen, dette vanskeliggjør gode analyser og bringer inn betydelig usikkerhet. Legemiddelverket har likevel valgt å sette opp en analyse i henhold til bestillingen fra bestillerforum.

Legemiddelverket har innhentet manglende data og satt opp disse i en enkel analyse for å belyse kostnadseffektiviteten ved bruk av ofatumumab i siste linje.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publiserte i oktober 2010 sin analyse av ofatumumab (TA202, Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab(3)). NICE anbefalte den gang ikke bruk av ofatumumab i Storbritannia.

Her ble det lagt til grunn, bl.a. på grunnlag av registerdata(8) og overlevelse for non-respondere, at overlevelsen for de som ikke fikk ofatumumab var mellom 8 og 9 måneder. Registerdata for pasienter med KLL som er refraktære til fludarabin og alemtuzumab(8) ble analysert nettopp for å definere en kontrollgruppe (baseline) som kunne brukes som sammenligningsgrunnlag for resultater fra studier av nye legemidler. Pasientene i materialet som er lagt til grunn har fått palliativ og aktiv behandling, inkludert rituximab og kjemoterapi, og dette kan indikere at pasientene er i en tidligere fase av sykdomsforløpet (med lengre overlevelse) enn de som er aktuelle for ofatumumab i norsk praksis. Pasientpopulasjonen i ofatumumabstudien fraviker imidlertid også trolig fra pasientpopulasjonen i norske forhold i forhold til tidligere behandling. Videre gis trolig også norske pasienter ulike legemidler i denne fasen, indisert ut fra hvilke legemidler de har forsøkt tidligere i behandlingsforløpet. I mangel på bedre data mener Legemiddelverket at anslått overlevelse for non-respondere på 8-9 måneder er relevant.

Sammenlignet med resultat fra ofatumumab-studiene (overlevelse 13,9 måneder) får man en meroverlevelse på 5-6 måneder, som må ses i forhold til kostnad ved behandling.

Videre la NICE til grunn at QALY verdier for disse pasientene ligger på mellom 0,279 og 0,428, som reflekterer fasen i sykdomsforløpet og helsetilstanden disse pasientene er i. I vår enkle analyse har vi satt QALY-verdien i tiden med meroverlevelse til 0,4.

Legemiddelutgifter for én fullført behandling (12 injeksjoner) er om lag 492 000. Legemiddelverket har i beregningene anslått at gjennomsnittlig legemiddelkostnad pr pasient i praksis er 400 000 (gjennomsnitt 9,9 injeksjoner).

Basert på dette har vi gjort en meget enkel sammenstilling av tall som kan indikere noe om kostnadseffektiviteten, basert på følgende forutsetninger:

- Dagens gjennomsnittlig legemiddelkostnad pr pasient: 400 000 kr
- Tilbudt gjennomsnittlig legemiddelkostnad pr pasient [REDACTED]
- Gjennomsnittlig meroverlevelse: 5,5 måneder (0,458 år)
- Gjennomsnittlig QALY-verdi i tiden med meroverlevelse: 0,4

Disse forutsetningene er konservative, og ut fra diskusjonen ovenfor er disse ikke til ugunst for Arzerra. For eksempel kunne en lagt til grunn en enda lavere QALY-verdi enn vi har gjort, hvilket ville økt kostnaden pr vunnet QALY ytterligere. Det er videre ikke hensyntatt kostnader for premedikasjon, administrasjon, overvåking og bivirkninger knyttet til behandling med ofatumumab. Kostnader knyttet til palliativ behandling anses å påløpe i begge alternativer og er holdt utenfor.

Tabell 4: Kostnadseffektivitet av ofatumumab i siste behandlingslinje

Dagens kostnad pr vunnet leveår	873 000
Tilbudt kostnad pr vunnet leveår	[REDACTED]
Dagens kostnad pr vunnet QALY	2 180 000
Tilbudt kostnad pr vunnet leveår	[REDACTED]

Som det fremgår av Tabell 4, er kostnaden pr vunnet godt leveår meget høy. Kostnaden pr vunnet leveår er betydelig lavere, og skyldes at livskvaliteten er lav i den perioden livet forlenges ved behandling med Arzerra er lav.

Ut fra innsendte data, innhentede data fra NICE og en meget forenklet vurdering basert på usikre antagelser, er det på foreliggende grunnlag ikke mulig å konkludere med at bruk av ofatumumab kan være kostnadseffektivt for gjeldende indikasjon.

Ut fra innsendt materiale er det heller ikke mulig å kvantifisere helseøkonomiske størrelser for ofatumumab for den nye indikasjonen som er under vurdering i EMA.

4.1 Sensitivitets- og scenarionalyser

Det er ikke foretatt sensitivitetsanalyser. Foreliggende forutsetninger antas å være til gunst for Arzerra.

4.2 Vurdering av dokumentasjon

Pasientpopulasjon i effektstudiene

Populasjonen som i henhold til behandlingsretningslinjer og bestilling av hurtig metodevurdering er aktuell for ofatumumab er pasienter som er refraktær/resistent overfor

kjemoimmunterapi (fludarabin/cyklofosamid/rituximab). Dette fraviker noe fra godkjente indikasjonen til ofatumumab som er pasienter refraktære til fludarabin og alemtuzumab.

I registreringsstudien er pasientene median 64 år (fra 41 til 87 år) og hadde fått median 5 behandlinger tidligere, inkludert rituximab (57 %) og hadde en forventet levetid på 6 mnd eller mer. Tidligere behandling med rituximab, monoterapi eller kombinasjon med andre legemidler, gav tilsvarende responsrate som ikke tidligere rituximab-behandling, responsrate 38 % (95% KI: 23,61) Disse pasientene fikk sammenlignbar klinisk effekt som pasienter som var refraktære til både fludarabin og alemtuzumab.

Intervensjon

Intervensjonen består av ofatumumab gitt i henhold til godkjent preparatomtale og er trolig i samsvar med legemidlets plass i behandlingsforløpet for pasienter i Norge.

Komparator

Ofatumumab er sammenlignet med palliativ behandling (best supportive care). Legemiddelverket antar at dette er relevant i henhold til praksis i Norge.

Overlevelse for non-respondere

Legemiddelverket har brukt overlevelsedata for sammenligningsgruppen utarbeidet av NICE i en rapport for britiske forhold fra 2010(3). Effektstudiene av ofatumumab manglet kontrollgruppe noe som gir vesentlig usikkerhet rundt mer-effekten av ofatumumab.

Livskvalitetsdata

Legemiddelverket har hentet livskvalitetsdata i en rapport for britiske forhold fra 2010(3). Livskvalitetsvurderinger var ikke inkludert i effektstudiene av ofatumumab. Det foreligger usikkerhet omkring de benyttede QALY- gevinstene.

4.3 Oppsummering

Ofatumumab har vist klinisk relevant effekt. Legemiddelverket anslår at gjennomsnittlig meroverlevelse er 5,5 måneder. Legemiddelverket anslår videre at kostnad per vunnet leveår vil være om lag 873 000 kr og at kostnad per vunnet gode leveår ved behandling med ofatumumab vil være om lag 2 180 000 kr med dagens priser. Med tilbudt prisrabatt er kostnad pr vunnet gode leveår om lag [REDACTED]. Både effektvurderingene og de helseøkonomiske anslagene er beheftet med usikkerhet.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Omsetningen av ofatumumab de fire siste årene har vært beskjedne, rundt 2,5 mill. kr samlet. I 2013 var omsetningen rundt 1 mill. kr. Dette indikerer at ca 5 pasienter har vært behandlet med ofatumumab siden lansering, hvorav 2 i 2013.

I forslaget til nasjonal metodevurdering anføres det at inntil ca 10-20 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med ofatumumab for godkjent indikasjon, hvilket innebærer at relativt få av potensiell populasjon faktisk har fått behandlingen. Makspotensielt for behandling med ofatumumab for nåværende godkjent indikasjon er rundt 11 mill. kr pr år.

Firmaet har anslått at i løpet av fem år vil det være til sammen ■ pasienter som mottar behandling med ofatumumab årlig, fordelt med ■ pasienter på nåværende indikasjon og ■ pasienter på utvidet indikasjon under godkjenning, til en kostnad på ■ mill. kr i året. Det bemerkes her at kostnaden pr behandling for utvidet indikasjon under godkjenning (med lavere dosering) er halvparten av gjeldende indikasjon, ca 263 000 kr.

Det er usikkert hvordan bortfallet av alemtuzumab som behandlingsalternativ vil påvirke fremtidig plass i behandlingen for ofatumumab.

Det er ikke gjort noen særskilt vurdering for den nye indikasjonen siden det ikke har foreligget noe grunnlag for dette.

6 KONKLUSJON

Behandlingskrevende refraktær kronisk lymfatisk leukemi er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og høy mortalitet. Vi har anslått at pasientene i gjennomsnitt taper omkring 13-14 kvalitetsjusterte leveår. Tapet tilsvarer 94 % av forventet gjenstående antall gode leveår uten sykdom. Denne sykdommen karakteriseres derfor som svært alvorlig.

Det foreligger ikke data om aktuelle medikamentelle behandlingsalternativer i siste linje behandling av KLL.

Effektdokumentasjonen er hentet fra fase 2-studien *Hx-CD20-406* (åpen, singel-arm). Pasientene (N=223) hadde KLL som var refraktær til fludarabin og/eller alemtuzumab behandling og hadde tidligere fått median 5 behandlinger tidligere, inkludert rituximab (57%). Den samlede responsraten var 49 % hos pasienter som var refraktære til fludarabin og alemtuzumab. Median responsvarighet var 5,5 måneder, median progresjonsfri overlevelse var 4,6 måneder og median total overlevelse var 13,9 måneder. Sammenlignet med registerdata og overlevelsedata for non-respondere er anslått meroverlevelse 5,5 måneder.

Sikkerheten til ofatumumab ble evaluert i fase 2-studien *Hx-CD20-406* (åpen, singel-arm) og en dose-finnende studie. De vanligste bivirkningene var infusjonsreaksjoner (initialt 43%), infeksjoner (73%) og nøytropeni (43%).

Ut fra innsendte data lar det seg ikke gjøre vurdere kostnadseffektivitet for behandling med ofatumumab. Legemiddelverkets innsamlede data og forenklede vurderinger av disse tilsier

en merkostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår på over 2 mill. kr og pr vunnet leveår på 873 000 med dagens priser. Med tilbudt prisrabatt er merkostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår på om lag [REDACTED] kr og pr vunnet leveår på om lag [REDACTED].

Kun en fullverdig analyse vil kunne gi presise svar på kostnadseffektiviteten, men Legemiddelverket legger til grunn at behandling med ofatumumab uansett er betydelig høyere enn det en normalt pleier å anse som kostnadseffektivt, selv for en sykdom som har en såpass høy alvorlighetsgrad som denne.

Med 10-20 pasienter årlig vil budsjettvirkningen for sykehusene av å ta i bruk ofatumumab for pasienter med KLL som er refraktær overfor kjemoimmunterapi være om lag 5 til 11 millioner per år (medregnet kun direkte legemiddelutgifter for ofatumumab).

Statens legemiddelverk, 29-08-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Erik Stene
Anne Marthe Ringerud
saksbehandlere

7 OM VEDLAGTE INNSPILL FRA GLAXOSMITHKLINE AS

Ved vurdering av ofatumumab forelå det ikke noe saksgrunnlag fra GSK som ga grunnlag for å vurdere ofatumumab helseøkonomisk. Legemiddelverket prøvde likevel, blant annet ved bruk av data fra NICE-evalueringen i 2010, på en veldig enkel, skissemessig måte å antyde hva merkostnaden pr vunnet godt leveår kunne være, og kom frem til antydningvis ca 2 mill kr pr vunnet godt leveår.

GSK har så kommet med faglige innspill til Legemiddelverkets skissemessige vurdering ved at de inkluderer legemiddelkostnader i komparatorarmen, da effekten av disse er med i overlevelsedataene fra pasientene. Når GSK inkluderer kostnader til aktiv behandling og støttebehandling i komparatorarmen (ingen utgifter inkluderes i ofatumumab-armen) synker kostnad pr vunnet leveår betraktelig sett i forhold til Legemiddelverkets skissemessige anslag.

For det første mener Legemiddelverket at gitt plassen ofatumumab har i behandlingsskjeden er det ikke riktig at disse kostnadene legges til i komparatorarmen. Komparator i en hurtig metodevurdering er den behandlingen som fortrenses av ofatumumab. Ofatumumab benyttes som siste linje behandling – før «BSC», og vi har derfor regnet med at utgifter til BSC påløper i begge armer og holdes utenfor. Utgifter til legemidler som gis tidligere i behandlingsforløpet skal ikke tas med her.

For det andre er hovedproblemet i denne saken at GSK ikke har levert en analyse som tilfredsstillende minimumskravene i henhold til de legemiddeløkonomiske retningslinjene for slike analyser. Dersom kostnader skal tilknyttes komparatorarmen må firmaet levere en helt ny analyse som gjenspeiler dagens kliniske praksis. Denne må så vurderes og verifiseres av Legemiddelverket og kliniske eksperter. En god analyse må også inneholde kostnader knyttet til premedikasjon, administrasjon, overvåking og bivirkninger i ofatumumabarmen. Hvis en god analyse hadde vært levert fra starten av kunne slike diskusjoner vært gjennomført på en meningsfull måte.

8 INNSPILL FRA GLAXOSMITHKLINE AS (VEDLEGG 1)

Se separat vedlegg 1.

KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på ”Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv.(blåreseptforskriften)”.

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

REFERANSER

1. Helsedirektoratet, . Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2013; Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer/Publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-maligne-bloodsykdommer.pdf>
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206. Epub 1981/07/01.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab TA202. 2010.
4. EMA. Preparatomtale Arzerra - Public Assessment Report. [updated 21/04/2012]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf.
5. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-Arneberg.pdf?sequence=1>.
6. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1749-55. Epub 2010/03/03.
7. EMA. Summary of opinion. 2014; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001131/WC500167525.pdf.
8. Tam CS, O'Brien S, Lerner S, Khouri I, Ferrajoli A, Faderl S, et al. The natural history of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients who fail alemtuzumab or have bulky lymphadenopathy. *Leukemia & lymphoma*. 2007;48(10):1931-9. Epub 2007/10/06.