



(17479) LITAK 10, Lipomed AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2024

1 Zulassung Swissmedic

LITAK 10 erhielt von Swissmedic per 18. April 2019 in den folgenden Indikationen die Zulassungserneuerung:

„Behandlung der Haarzell-Leukämie.“

Kann als Zweitlinien-Therapie bei refraktären niedrigmalignen lymphoproliferativen Erkrankungen (follikuläre und diffuse Non-Hodgkin-Lymphome, chronisch lymphatische Leukämie und Morbus Waldenström) angewendet werden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

LITAK 10 enthält als Wirkstoff Cladribin, ein Zytostatikum der Klasse der Antimetaboliten. Cladribin ist ein Purinnukleosidanalogon mit dem chemischen Namen 2-Chloro-2'-deoxy-β-D-adenosin (2-CdA). Die Substitution eines Wasserstoffatoms durch ein Chloratom bei Position 2 unterscheidet Cladribin vom natürlichen 2'-Deoxyadenosin und bewirkt eine Resistenz des Moleküls gegenüber der Desaminierung durch die Adenosin-Desaminase.

Cladribin ist ein Pro-Drug, welches nach parenteraler Verabreichung rasch von den Zellen aufgenommen wird und intrazellulär durch die Desoxycytidinkinase (dCK) zum aktiven Nukleotid 2-Chloro-deoxyadenosin-5'-triphosphat (CdATP) phosphoryliert wird.

Der Wirkungsmechanismus von Cladribin ist auf die Inkorporation von CdATP in die DNS-Stränge zurückzuführen: Die DNS-Neusynthese in sich teilenden Zellen wird blockiert und der DNS-Reparaturmechanismus wird inhibiert, was eine Akkumulation der DNS-Strangbrüche und eine Konzentrationsabnahme von NAD und ATP auch in ruhenden Zellen zur Folge hat. Außerdem hemmt CdATP die Ribonukleotid-Reduktase, das für die Konversion von Ribonukleotiden zu Desoxyribonukleotiden verantwortliche Enzym. Der Zelltod erfolgt durch Energiedepletion und Apoptose. (Quelle: Fachinformation)

Standard of Care

(Quellen: ESMO 2015, Onkopedia 2022, UpToDate 2024)

Die Haarzell-Leukämie (HZL) ist eine seltene lymphoproliferative Erkrankung und gehört zu den indolenten B-Zell-Lymphomen. Sie stellt eine chronische Erkrankung dar.

Etwa 95% der Patientinnen und Patienten (Pat.) haben eine klassische HZL. Diese ist charakterisiert durch die Anhäufung von kleinen, reifen B-Zell-Lymphozyten mit reichlich Zytoplasma und "haarigen"

Projektionen im peripheren Blut, im Knochenmark und in der roten Pulpa der Milz. Klinisch präsentiert sich die klassische HZL (HZLc) durch einen langsamem Verlauf mit *Zytopenien, Splenomegalie und Allgemeinsymptomen*. [...] Von der klassischen HZL wird die HZL-Variante (HZLv) als biologisch eigenständige Entität mit aggressiverem, klinischem Verlauf und schlechterem Ansprechen auf eine Standardtherapie abgegrenzt.

[...]

Heutzutage ist die HZLc eine gut behandelbare Erkrankung. Die Einleitung der Therapie ist bei symptomatischer Erkrankung oder bei ausgeprägter Zytopenie indiziert. Kriterien für die Entscheidung zum Therapiebeginn sind: HZL-assoziierte Symptomatik (z. B. Fatigue, B Symptomatik, rezidivierende Infekte) und/oder neutrophile Granulozyten <1.000/ μ l und/oder Thrombozyten <100.000/ μ l und/oder Hämoglobin <10-11g/dl (der Referenzwert von Hämoglobin für den Therapiebeginn ist abhängig von den konsultierten Guidelines). Relative Kontraindikationen gegen den Beginn einer Therapie mit Purin-Analoga sind unbeherrschte Infekte.

[...]

Ziele der HZL-Therapie sind *Linderung der Symptomatik, hämatologische Remission und normale Lebenserwartung*. (Bei gutem Ansprechen auf die Therapie hat die Mehrzahl der Pat. eine fast normale Lebenserwartung.) Das Erreichen einer *kompletten hämatologischen Remission ist mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert, die Gesamtüberlebenszeit wird jedoch nicht beeinflusst*.

[...]

Die Standardbehandlung der HZLc erfolgt mit Purin-Analoga (PA) wodurch Remissionsraten >95% erzielt werden. Sowohl Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CdA) als auch Dexoycoformicin (Pentostatin, DCF) sind wirksam. Eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich der beiden Substanzen wurde bisher nicht durchgeführt. In Deutschland hat sich 2-CdA stärker durchgesetzt, in Österreich und in der Schweiz ist nur 2-CdA als Purin-Analogon bei der HZL zugelassen.

[...]

Die HZLv, wird von der WHO neu in der neuen diagnostischen Kategorie *Milz-B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleoli (SBL/LPN)* geführt (Grever M et al. Leukemia 2024). Die HZLv tritt in bis zu 10% der HZL-Fälle und häufiger bei älteren Patientinnen und Patienten auf. Sie ist gekennzeichnet durch einen spezifischen Immunphänotyp mit Abwesenheit von CD25 und Annexin-1 und spricht schlechter auf eine Purinanaloga Monotherapie an mit kompletten Remissionsraten von ca. 50% und prognostizierter Überlebenszeit von ca. 6-9 Jahren (Matutes E et al. Best Practice & Research Clinical Haematology 2003, Studie 3). Als Erstlinientherapie bei Therapieindikation wird für Patientinnen und Patienten mit HZLv in internationalen Guidelines die Kombinationstherapie von Cladribin mit Rituximab empfohlen. Eine weitere Therapieoption, mit geringerer Evidenz, stellt die Rituximab Monotherapie dar. Im Rezidiv oder bei Therapie refraktären Patientinnen und Patienten werden Alemtuzumab, Splenektomie \pm Rituximab, Moxetumomab pasudotox und Stammzelltransplantation (allogen oder autolog) genannt.

Kommt es bei Patientinnen und Patienten mit HZLc zu einem Rezidiv, wird in allen gängigen internationalen Guidelines, teilweise in Abhängigkeit der Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs, eine erneute Gabe der Erstlinientherapie (Purinanaloge) plus Rituximab, die Gabe eines alternativen Purinanaloga plus Rituximab oder die Teilnahme an einer klinischen Studie empfohlen. Weiter werden bei fehlender Vorbehandlung mit den genannten Substanzen und in Abhängigkeit des Vorliegens molekularer Marker eine Therapie mit Dabrafenib + Trametinib oder Vemurafenib \pm Rituximab empfohlen. Allogene Stammzelltransplantation, Rituximab plus Bendamustin, Rituximab plus Venetoclax, Ibrutinib und pegyierte Interferon alpha 2a werden in weiteren Therapielinien ebenfalls als Therapieoptionen genannt (vergleiche Abschnitt medizinische Guidelines).

Zulassungs- und Vergütungsstatus der genannten Arzneimittel in der Schweiz:

- Ausschliesslich LITAK 10 ist in der Schweiz in der Indikation HZL zugelassen.
- LEUSTATIN (Cladribin) und NIPENT (Pentostatin), Purinanaloga – Alternativen zu LITAK10 sind in der Schweiz weder zugelassen noch vergütet.
- Rituximab (MABTHERA und Generika) ist in der Indikation HZL in der Schweiz nicht zugelassen.
- Die weiteren genannten Arzneimittel (Alemtuzumab, Bendamustin, Dabrafenib, Ibrutinib, pegy-

- liertes Interferon alpha 2a, Trametinib, Vemurafenib und Venetoclax) sind in der Schweiz in der Indikation HZL nicht zugelassen.
- Moxetumomab pasudotox ist in der Schweiz in keiner Indikation zugelassen.

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von LITAK 10 wurde in verschiedenen Studien untersucht. Vorliegend finden sich die Resultate aus drei in der Schweiz durchgeföhrten Studien mit 221 Patientinnen und Patienten mit klassischer HZL (Studie 1: Langzeit-Follow-up der SAKK 32/93, SAKK 32/95 und SAKK 32/98). Weiter die Resultate einer Studie an 183 italienischen Patientinnen und Patienten (Studie 2) die mit LITAK 10 in Monotherapie behandelt wurden. In Studie 3, einer Phase-II-Studie, wird die Wirksamkeit und Sicherheit der sequentiellen Kombinationstherapie von LITAK 10 mit Rituximab bei 139 Patientinnen und Patienten mit HZL untersucht. In Studie 4, ebenfalls einer Phase-II-Studie, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der begleitenden Kombinationstherapie unter anderem bei 20 HZLv Patientinnen und Patienten untersucht und publiziert.

Studie 1– Benz R, Arn K, Andres M, Pabst T, Baumann M, et al. Prospective long-term follow-up after first-line subcutaneous cladribine in hairy cell leukemia: a SAKK trial. Blood Adv. 2020 Aug 11;4(15):3699-3707.

Design

Langzeitanalyse von drei prospektiven, multizentrischen, klinischen Studien der SAKK (SAKK 32/93, SAKK 32/95, SAKK 32/98) von 221 Patientinnen und Patienten mit HZLc, die zwischen 1993-2005 subkutanes Cladribin (Litak 10) erhielten und entweder einem lebenslangen Follow-up (SAKK 32/93) oder einem Follow-up bis zum Progress, Rückfall oder Tod (je nachdem was zuerst eintrat) unterlagen.

Folgende relevante Haupteinschlusskriterien wurden angewendet

Purinanaloga naive HZLc-Patientinnen und -Patienten.

(Weitere Hauptein- und -ausschlusskriterien werden in der Publikation nicht ausgeführt.)

Intervention

SAKK 32/93 (n=63; **Zulassungsstudie**): Cladribin subkutan 0.14mg/kg/Tag an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Bei fehlender oder nur minimaler Response* wurde Cladribin 0.1mg/kg/Tag intravenös an sieben aufeinanderfolgenden Tagen für maximal zwei Zyklen verabreicht.

SAKK 32/95 (n=74): Einmalgabe von Cladribin 0.25mg/kg subkutan.

Bei fehlender oder nur minimaler Response* wurde Cladribin 0.14mg/kg/Tag intravenös an fünf aufeinanderfolgenden Tagen für maximal zwei Zyklen verabreicht.

SAKK 32/98 (n=100): Cladribin subkutan 0.14mg/kg/Tag an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Bei fehlender oder nur minimaler Response* wurde 0.14mg/kg/Tag an einem Tag pro Woche für fünf aufeinanderfolgende Wochen verabreicht.

*beurteilt am Ansprechen 10 Wochen nach Therapiebeginn

Die Patientinnen und Patienten waren bei Studieneintritt im Median 55 Jahre alt (Bereich 21-96), 76.9% waren männlich, 23.1% waren weiblich, 67.0% hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus von 0, 26.2% einen ECOG von 1 und 5.9% einen ECOG von 2. Weiter hatten 73.3% bei Studieneintritt keine Vortherapie bei HZLc erhalten, 17.8% wiesen bei Studieneintritt eine Relaps und 9.0% eine progressive Erkrankung auf. 12.7% hatten eine Hepatomegalie, 14.0% eine Lymphadenopathie, 66.5% eine Splenomegalie und die Blutwerte waren wie folgt: Hämoglobin 11.4 g/dl, Thrombozyten 78 G/L, Leukozyten 2.7 G/L mit Monozyten 0.1 G/L. Die Zeit von der Diagnose bis zum Studieneintritt betrug 0.09 Jahre (Bereich 0-19.0 Jahre), mit einem medianen Follow-up von 12.6 Jahren für überlebenden Patientinnen und Patienten (95%CI 10.1-14.6).

Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS; overall survival) untersucht:

- Das mediane OS wurde nicht erreicht
- Der Median für das Gesamtüberleben seit der Diagnose betrug 31.6 Jahre (95% CI 31.6-37.8)

Die Wahrscheinlichkeit nach 10, respektive 20 Jahren noch am Leben zu sein, betrug 80% (95%CI 74.3-86.0%), respektive 66.9% (95% CI 58.4-76.6%).

Sekundäre Endpunkte

Weiter wurde die Gesamtansprechraten (ORR; overall response rate), die Anzahl Patientinnen und Patienten die eine Zweitlinienbehandlung benötigten sowie die Toxizität inklusive des Auftretens von Zweittumoren (siehe nächster Abschnitt) untersucht.

- Die ORR beurteilt am Tag 71* (n=218) betrug 88.0% (CR 48.6%, PR 39.4%)
- Ein früher Progress nach 24 Monaten (POD24), respektive nach 36 Monaten (POD36) trat bei 33, respektive 46 Patientinnen und Patienten, ohne dass dies für das OS diskriminierend war, auf.
- Die Art und die Kriterien für eine späte Wiederholungsbehandlung (Zweitlinienbehandlung) lagen im Ermessen der behandelnden Ärztin, resp. des behandelnden Arztes. Diese wurde bei 53 Patientinnen und Patienten (24.0 %) nach durchschnittlich 5 Jahren (Spanne: 0.2-20.4) eingeleitet. Mehrheitlich wurde Cladribin (n=35, 66.0%), Rituximab (n=8, 15.1%) oder Cladribin in Kombination mit Rituximab (n=8, 15.1%) verabreicht. 22 Patientinnen und Patienten (n=9.8%) benötigten mehr als eine Wiederholungsbehandlung.

*Guidelines empfehlen heute die Evaluation mittels Knochenmarkspunktion 4-6 Monate nach Abschluss des Cladribin-Zyklus da die Zeitdauer bis zur optimalen hämatologischen Remission bei der HZLc typischerweise lang ist. Die Knochenmarkspunktion in dieser Studie wurde bereits am Tag 71 vorgenommen. Daher ist es möglich, dass die komplette Remissionsrate mehr als die dargestellten 49% beträgt.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Sekundärmalignome traten bei 44 (19.9%) der Patientinnen und Patienten mit einer mittleren Zeitspanne von 5.7 Jahren (Bereich 0.01-17.5) auf. Mehrheitlich handelte es sich, mit Hautkrebs (n=13, 30.9%), gefolgt von Prostatakrebs (n=8, 19.0%) und kolorektalem Krebs (n=8, 19.0%), um nicht-hämatologische Malignome.

Eine frühzeitige Sterblichkeit innerhalb 6 Monaten nach Behandlung mit subkutanem Cladribin zeigte sich bei 8 der 221 Patientinnen und Patienten (3.6%) und wurde bei 3 Patientinnen und Patienten als zusammenhängend mit Cladribin interpretiert.

Die wichtigsten Todesursachen waren Zweittumore (n=14, 27.5%), kardiovaskuläre Ursachen (n=10, 19.6%), HZL-bedingte Ursachen (n=7, 13.7%), Infektionen (n=6, 11.8%) und verschiedene andere Ursachen (n=4, 7.8%), sowie unbekannte Ursache (n=10).

Das relative Überleben der HZL-Patientinnen und Patienten in dieser Studie wurde mit der alters- und geschlechtsbereinigten Schweizerbevölkerung verglichen. Nach einer Beobachtungszeit von 15 Jahren wiesen die HZL-Patientinnen und -Patienten ein nicht statistisch signifikantes, leicht schlechteres OS auf als die altersstandardisierte Bevölkerung ($p = 0.036$).

Weitere sicherheitsrelevante Aspekte werden in der Publikation nicht aufgeführt.

Studie 2 - Pagano L, Criscuolo M, Broccoli A, Piciocchi A, Varettoni M, et al. Long-term follow-up of cladribine treatment in hairy cell leukemia: 30-year experience in a multicentric Italian study. Blood Cancer J. 2022 Jul 19;12(7):109.

Design

Gepoolte, retrospektive, multizentrische Langzeit-Datenanalyse an 513 Patientinnen und Patienten, die in 18 hämatologischen Zentren in Italien zwischen März 1991 und Mai 2019 in erster Linie bei

klassischem HZL mit Cladribin Monotherapie behandelt wurden.

Folgende relevante Haupteinschlusskriterien wurden angewendet:

Siehe Design, weitere Ein- und Ausschlusskriterien werden in der Publikation nicht aufgeführt.

Intervention

330 Patientinnen und Patienten (64.3%) wurden mit intravenösem Cladribin behandelt (75.8% erhielten täglichen Infusionen für fünf bis sieben aufeinanderfolgende Tage, 24.2% erhielten wöchentlichen Infusionen für fünf bis sieben aufeinanderfolgende Wochen; jeweils ohne genauere Angaben zur Dosierung). 183 Patientinnen und Patienten (35.7%) wurden mit subkutanem Cladribin (ohne genauere Angaben zur Dosierung) behandelt.

Das mediane Alter lag bei 54 Jahren (Bereich 24-88), 81.9% waren männlich und 18.1% weiblich. Der ECOG Leistungsstatus betrug bei 84.9% 0, bei 13.9% 1 und bei 1.2% 2. 46.9% hatten bei Studieneintritt eine Splenomegalie, 8.2% eine Hepatomegalie und 5.8% eine Lymphadenopathie. Im Blutbild zeigte sich im Durchschnitt ein Hämoglobin von 12.2g/dl, Leukozyten von 2.8G/l, Thrombozyten 78G/l. Die mediane Zeit bis zum Therapiebeginn betrug 1.2 Monate (Bereich 0.1-261.8). Die Therapieantwort wurde im Median nach 3.3 Monaten (Bereich 0.3-9.8) evaluiert.

Primärer Endpunkt

Die ORR betrug 91.8%, mit CR* in 65.3%, PR** in 18.7% und hämatologischer Antwort (HR)*** in 7.8%.

25 Patientinnen und Patienten (4.9%) erhielten aufgrund initial ungenügenden Ansprechens eine zweite Therapie.

*Definition CR: Erreichen eines $Hb > 11 \text{ g/dl}$, $Tc > 100 \text{ G/l}$ und absolute Neutrophilenzahl $> 1.5 \text{ G/l}$, normalen Milzdurchmesser bei der klinischen Untersuchung, keine Anzeichen einer Erkrankung im peripheren Blut und im Knochenmark durch nicht-immunologische Färbungen.

**Definition PR: Erreichen von peripheren Blutwerte entsprechend einer CR, mindestens 50%ige Ver- ringerung der Splenomegalie, mindestens 50%ige Reduktion der morphologischen Knochenmarkinfilt- ration

***Definition HR: Verbesserung des peripheren Blutbildes um 50%.

Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden die Langzeitwirkung sowie die Toxizität untersucht.

Von den 431 Patientinnen und Patienten mit initialem Ansprechen erlitten 118 (27.3%) einen Relaps.

Das mediane Überleben wurde nicht erreicht, nach 15 Jahren waren 81.8% der Patientinnen und Patienten noch am Leben. Die unerwünschten Ereignisse werden im nächsten Abschnitt behandelt.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Insgesamt wurden bei 175 Patientinnen und Patienten (34.1 %) unerwünschte Ereignisse gemeldet. Die häufigsten waren Myelotoxizität und Infektionen. Infektionen traten in 141 Fällen (27.7%). Weiter traten allergische Reaktionen in 48 Fällen (9.2%), hämorrhagische Ereignisse in 3 Fällen (0.6%), Thrombosen in 3 Fällen (0.6%) und andere unerwünschte Ereignisse in 7 Fällen (1.4%) auf.

97 (19.2%) Patientinnen und Patienten mit Infektionen mussten bei Schweregrad 3 oder höher statio- när behandelt werden. Die meisten Infektionen (n=98) wurden als Fieber unbekannten Ursprungs klassifiziert und durch die Studienautorinnen und -autoren eher als Ergebnis einer Zytokinfreisetzung und nicht als echte Infektionen gewertet. 6 Patientinnen und Patienten verstarben an infektiösen Komplikationen (wobei keine der Studienteilnehmenden vor Therapie mit Cladribin an einer unkontrollier- ten Infektion litt), dabei handelte es sich um jeweils 2 Fälle von invasiver Aspergillose, bakterieller Lungenentzündung und bakterielle Sepsis.

Die Myelotoxizität zeigten sich wie folgt: Bei 111 Patientinnen und Patienten mit absoluter Neutrophi- lenzahl von $> 1.5 \text{ G/l}$ traten in 29 Fällen (26%) eine Neutropenie des Grades 2 und höher auf, während

bei den 295 Patienten mit Neutropenie des Grades 2 oder 3 in 128 Fällen (43%) eine Verschlechterung auf Grad 3 und 4 auftrat. Bei 49 Patientinnen und Patienten mit normaler Thrombozytenzahl trat in 14 Fällen (29%) eine Thrombozytopenie des Grades 1-2 auf, während unter den 464 Patientinnen und Patienten mit Thrombozytopenie in 108 Fällen (23%) eine Verschlechterung auf Grad 2 und höher auftrat. Bei 357 Patientinnen und Patienten mit einem Hämoglobinwert von über 11 g/dl trat in 102 Fällen (29%) eine Anämie des Grades 1 bis 3 auf und in 55 Fällen (15%) eine Anämie des Grades 2. Bei 157 Patientinnen und Patienten mit einer Anämie Grad 1 oder höher trat in 48 Fällen (31%) eine Verschlechterung zum Grad 2 oder höher auf. Transfusionen von Erythrozyten (Median 3 Einheiten; Bereich: 1-27) und Thrombozyten (Median 2 Einheiten; Bereich: 1-9) waren bei 98 (19%) bzw. 17 (3%) aller 513 behandelten Patientinnen und Patienten erforderlich.

Studie 3 – Ravandi, F., O'Brien, S., Jorgensen, J., Pierce, S., Faderl, S. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2011, 118, 3818–3823. (NCT00412594)

Chihara D, Kantarjian H, O'Brien S, Jorgensen J, Pierce S, et al. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial. Br J Haematol. 2016 Sep;174(5):760-6.

Marvin-Peek J, Jen WY, Kantarjian HM, McCue D, Haddad FG, et al. Long-term results of the sequential combination of cladribine and rituximab in Hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma. 2024 May 15:1-10.

Design

Prospektive, offene, einarmige Phase-II-Studie an 139 Patientinnen und Patienten mit HZL, die zwischen Juni 2004 und Oktober 2023 mit Cladribin intravenös gefolgt von Rituximab in einem medizinischen Zentrum in Texas, in den Vereinigten Staaten von Amerika, behandelt wurden.

Folgende relevante Haupteinschlusskriterien wurden angewendet:

- ✓ Alter \geq 18 Jahre
- ✓ Behandlungsbedürftige HZL, mit maximal einer Vortherapie
- ✓ ECOG Leistungsstatus \leq 3
- ✓ Adäquate Nierenfunktion definiert als Serumkreatinin \leq 2.0mg/dL und adäquate Leberfunktion definiert als Bilirubin \leq 3.0mg/dL und Transaminasen \leq dreifach obere Grenze des Normwerts

Folgende relevante Hauptausschlusskriterien wurden angewendet:

- Aktive Infektionserkrankung
- Herzerkrankung New York Heart Association (NYHA) Klasse III-IV

Intervention

Alle 139 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten Cladribin 5.6mg/m² täglich über zwei Stunden intravenös für fünf konsekutive Tage (entspricht nicht genau der aktuellen Dosisempfehlung gemäss Fachinformation, die sich am Körpergewicht und nicht an der Körperoberfläche orientiert), gefolgt von Rituximab 375 mg/m² intravenös (am Tag 28 \pm 4 Tage) wöchentlich für acht konsekutive Wochen beginnend am Tag 28.

111 (80%) Patientinnen und Patienten erhielten die Kombinationstherapie in erster Therapielinie bei HZLc (Gruppe 1*), 18 (13%) in zweiter Therapielinie bei HZLc (Gruppe 2*) und 10 (7%) bei neu diagnostizierter HZLv (Gruppe HZLv*).

Das mediane Alter lag bei 56 Jahren (IQR 48-65), respektive bei 74 Jahren (IQR 68-82) für Patientinnen und Patienten der Gruppe HZLv. 83% waren männlich und 84% waren weiss. Eine BRAF V600E Mutation konnte bei 86% der Patientinnen und Patienten der Gruppen 1 und 2 nachgewiesen werden (Marvin-Peek J, et al., 2024). Die Splenomegalie betrug im Median bei Patientinnen und Patienten der Gruppe 1 und 2 0 cm, verglichen mit 4 cm in der Gruppe HZLv. Im Blutbild zeigte sich für Gruppe 1, 2 und HZLv im Durchschnitt ein Hämoglobin von 12.4, 13.7, respektive 12.6 g/dl, Leukozyten von 2.7, 2.5, respektive 31.6 G/l und Thrombozyten von 76 G/l, 96 G/l, respektive 119 G/l (Chihara D, et al., 2016).

*zur vereinfachten Darstellung. In der Studie als unbehandelte, vorbehandelte, respektive Patientinnen und Patienten mit HZLv bezeichnet.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war das Erreichen einer kompletten Remission nach Therapie mit Cladribin, definiert als Fehlen von Haarzellen im Knochenmark oder Vorhandensein von < 1% atypischer Zellen mit gleichzeitiger Erholung der hämatologischen Parameter im peripheren Blut mit Erreichen folgender Werte: Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1.5\text{G/l}$, Hämoglobin $\geq 12.0\text{g/dl}$, respektive $\geq 11\text{g/dl}$ bei Frauen und Thrombozyten $\geq 100\text{G/l}$ ohne Wachstumsfaktor- oder Transfusionsunterstützung.

Eine komplette Remission wurde von 97% der Patientinnen und Patienten (n=133/137) erreicht: Von 98% in der Gruppe 1, 100% in der Gruppe 2 und 80% in der Gruppe HZLv.

Zwei Studienteilnehmende lehnten eine subsequeute Knochenmarksbiopsie ab, drei Studienteilnehmende (zwei mit HZLv, eine Person mit HZLc) erreichten eine komplette Remission im Knochenmark ohne Erholung der hämatologischen Parameter (CRi) und eine Person erreichte nur eine partielle Remission und lehnte eine Therapie mit Rituximab und weitere Knochenmarksbiopsien ab.

Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte umfassten das Event-freie Überleben (EFS), das Gesamtüberleben (OS), sowie das Erreichen einer MRD Negativität. Das mediane Follow-Up betrug bei der Auswertung 7.8 Jahren (Bereich 0.4-18.8) (Marvin-Peek J, 2024).

Event-freies Überleben:

- Das mediane EFS für die Gruppen 1 und 2 wurde noch nicht erreicht.
- Die 5- und 10-Jahres EFS Rate lag für die Gruppe 1 bei 96.0%, respektive bei 92.2%, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2.
- Die 5- und 10-Jahres EFS Rate lag für die Gruppe HZLv bei 50%, respektive bei 16.7%.

Gesamtüberleben:

- Das mediane OS für die Gruppen 1 und 2 wurde noch nicht erreicht.
- Die 5- und 10-Jahres OS Rate lag für die Gruppe 1 bei 98.9%, respektive bei 95.3%, ohne signifikante Unterschiede betreffend OS zwischen den Gruppen 1 und 2.
- Die 5- und 10-Jahres OS Rate lag für die Gruppe HZLv bei 50%, respektive bei 33.3%.

Acht Patientinnen und Patienten (vier mit HZLc und vier mit HZLv) erlitten nach einer medianen Zeit von 9.0 Jahren (Bereich 1.0 bis 12.6 Jahre) einen Relaps.

- Von den vier Studienteilnehmenden mit HZLc erreichte eine Person nach einem weiteren Zyklus Cladribin plus Rituximab und eine Person unter Therapie mit Ibrutinib erneut eine komplette Remission. Die anderen beiden Studienteilnehmenden wurden mit weiteren subsequeuten Therapien behandelt.
- Von den vier Studienteilnehmenden mit HZLv (40%, n=4/10) war nur eine Person beim letzten Follow-Up noch am Leben, die anderen drei verstarben an der HZLv.

MRD Negativität:

Eine MRD Negativität, festgestellt mittels Durchflusszytometrie im Knochenmark, wurde von 49% der Studienteilnehmenden zum Zeitpunkt des besten Therapieansprechens erreicht (in 50% der Gruppe 1, 31% der Gruppe 2 und 70% der Gruppe HZLv). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Erreichen der MRD Negativität zwischen Patientinnen und Patienten die einen Relaps erlitten im Vergleich zu Patientinnen und Patienten die keine Relaps erlitten. Und in keiner der drei Gruppen zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen MRD Negativität und EFS/OS.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Insgesamt wurden 69 unerwünschte Wirkungen in 48 Patientinnen und Patienten beobachtet (34.5%), die Hälfte davon betrafen Infektionen.

Im Langzeit Follow-Up (Marvin-Peek et al, 2024), zeigten sich keine schweren oder unerwarteten unerwünschten Wirkungen. Infektionen wurden über zwei Jahre nach Therapieabschluss evaluiert und traten bei 10% der Patientinnen und Patienten auf. Malignome wurden während dem ganzen Follow-Up (Median 7.8 Jahre) überwacht und traten insgesamt bei 8% der Patientinnen und Patienten auf (in 5.5% bei HZLc und in 40% bei HZLv).

Studie 4 – Chihara D, Arons E, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Wang HW, et al. Randomized Phase II Study of First-Line Cladribine With Concurrent or Delayed Rituximab in Patients With Hairy Cell Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020 May 10;38(14):1527-1538. doi: 10.1200/JCO.19.02250. Epub 2020 Feb 28. (Publikation der Resultate der Purinanalogen naiven HZLc Kohorte)

Kreitman RJ, Wilson W, Calvo KR, Arons E, Roth L, et al. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia. *Clin Cancer Res.* 2013 Dec 15;19(24):6873-81. (Erstpublikation der Resultate der HZLv Kohorte)

Chihara D, Arons E, Stetler-Stevenson M, Yuan C, Wang HW, Zhou H, Raffeld M, Xi L, Steinberg SM, Feurtado J, James-Echenique L, Tai CH, Patel KP, Braylan RC, Calvo KR, Maric I, Dulau-Florea A, Kreitman RJ. Long term follow-up of a phase II study of cladribine with concurrent rituximab with hairy cell leukemia variant. Blood Adv. 2021 Dec 14;5(23):4807-4816.
(Finale Resultate der Resultate der HZLv Kohorte)

Design

Prospektive, randomisierte, Phase-II-Studie an Patientinnen und Patienten mit HZL die zwischen April 2009 und Mai 2014 in erster oder zweiter Therapielinie zu Cladribin plus begleitende oder verzögerte Gabe von Rituximab randomisiert (1:1) wurden.

Im Folgenden werden die Resultate der 20 Patientinnen und Patienten mit HZLv, die als separate nicht-randomisierte Kohorte Cladribin mit begleitender Gabe von Rituximab erhielten, publiziert von Chihara D, et al., 2021, dargestellt.

Folgende relevante Haupteinschlusskriterien wurden angewendet:

- ✓ Alter \geq 18 Jahre
- ✓ Behandlungsbedürftige HZLv, mit maximal einer Vortherapie (Cladribin \pm Rituximab)
- ✓ ECOG Leistungsstatus \leq 3
- ✓ Adäquate Nierenfunktion mit Serumkreatinin \leq 1.5mg/dL oder eGFR \geq 60ml/min
- ✓ Adäquate Leberfunktion mit Bilirubin \leq 2.0mg/dL und Transaminasen \leq zweieinhalfach obere Grenze des Normwerts

Folgende relevante Hauptausschlusskriterien wurden angewendet:

- Aktive unbehandelte Infektionserkrankung, Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV)
- Herzerkrankung NYHA Klasse III-IV

Intervention

Cladribin wurde in fünf Tagesdosen zu 0.15mg/kg/Tag verabreicht. Am Tag eins wurde mit acht wöchentlichen Dosen Rituximab zu 375mg/m²/Dosis begonnen.

Die Patientinnen und Patienten erhielten eine zweite Rituximab-Kur, wenn \geq sechs Monate nach Cladribin eine MRD im peripheren Blut nachgewiesen wurde.

Das Follow-Up wurde durch Knochenmarkuntersuchungen vor der Therapie sowie ein und sechs Monate nach der Behandlung mit Cladribin, anschliessend jährlich für weitere zweieinhalb Jahre und danach alle zwei Jahre durchgeführt. Blutuntersuchungen wurden häufiger durchgeführt.

Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (Bereich 42-86). 75% waren männlich. Die Splenomegalie betrug im Median 22.5cm (Bereich 15.5-36). Das Blutbild zeigte im Durchschnitt ein Hämoglobin von 11.7g/dl (Bereich 7.6-14.8), Leukozyten von 13.63G/l (Bereich 1.14-210.6), Thrombozyten von 119G/l (Bereich 49-474). Acht Studienteilnehmende waren unbehandelt, sechs mit Cladribin Monotherapie vorbehandelt und je eine Person war vorbehandelt entweder mit Cladribin plus Rituximab plus Splenektomie,

oder Cladribin plus Splenektomie, oder Cladribin plus R-CVP, oder Rituximab Monotherapie, oder Rituximab plus Splenektomie, oder mit Splenektomie alleine. Der Zeitabstand zur vorangegangenen Therapie betrug im Mittel 14.5 Monate (Bereich 3.5-53.7).

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war das Erreichen einer kompletten Remission nach Therapie mit Cladribin und Rituximab, definiert als Fehlen von Haarzellen im Knochenmark und Blut mit gleichzeitiger Erholung der hämatologischen Parameter im peripheren Blut und Fehlen einer Splenomegalie. Eine komplette Remission wurde von 95% der Patientinnen und Patienten erreicht (95% CI 75-100).

Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte waren u. a. das Erreichen einer MRD Negativität im Knochenmark nach der ersten und zweiten Rituximab Gabe, das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das OS.

- 80% der Studienteilnehmenden (n=16/20, 95% CI 56-94) wurden MRD-negativ nach 6 Monaten im Knochenmark, mit einer medianen Dauer der MRD-negativen CR von 70.1 Monaten. 44% der Studienteilnehmenden (n=7/16) waren auch nach 120 Monaten noch MRD-negativ. Eine MRD-negative CR nach 6 Monaten korrelierte signifikant mit einem längeren mPFS (unerreichte verglichen mit 17.4 Monaten, $p = 0.0001$) und einem längeren mOS (unerreichte verglichen mit 38.2 Monaten, $p = 0.0001$). Mit einem medianen Follow-Up von 69.7 Monaten erhielten 55% der Studienteilnehmenden (n=11/20) eine zweite Gabe Rituximab.
- Das 5-Jahres- und 10-Jahres-PFS betrug 63.3%, respektive 44.3%.
- Das 5-Jahres- und 10-Jahres-OS betrug 73.9%, respektive 57.6%.

Posthoc wurden molekulargenetische Analysen durchgeführt. In sieben Studienteilnehmenden wurde keine Mutation von IGHV4-34 nachgewiesen, ohne Korrelation mit PFS oder OS. 26% der Studienteilnehmenden wiesen eine TP53 Mutation (n=5/19 verfügbaren Proben) auf. Für diese nicht präspezifizierte Subgruppe zeigte sich ein kürzeres mPFS von 36.4 Monaten ($p = 0.0024$) und ein kürzeres mOS von 52.4 Monaten ($p=0.032$) verglichen mit Studienteilnehmenden ohne TP53 Mutation bei denen das mPFS und mOS noch nicht erreicht wurde.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Unter Cladribin plus Rituximab (n=20) traten als unerwünschte Wirkungen in $\geq 20\%$ eine Lymphopenie (60%), Leukopenie (40%), Thrombozytopenie (40%), Neutropenie (20%), Transaminasenanstieg (35%), Infusionsreaktion (55%), Ausschlag/Juckreiz (25%) und Hypoalbuminämie (30%) auf. Weiter traten folgende unerwünschte Wirkungen Grad 3/4 unter Cladribin plus Rituximab auf, die $\geq 10\%$ aller Studienteilnehmenden betrafen: Lymphopenie (45%), Leukopenie (25%), Thrombozytopenie (30%) und Neutropenie (15%).

Sicherheit / Verträglichkeit

Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus Fachinformation

(Die nachfolgend aufgeführten, sehr häufigen Nebenwirkungen wurden in den drei wichtigsten klinischen Studien, in denen 279 Patienten mit verschiedenen Indikationen sowie 62 Patienten mit Haarzell-Leukämie mit LITAK 10 behandelt wurden, beobachtet. Die Häufigkeitsangaben beziehen sich auf die Behandlung der Haarzell-Leukämie.)

Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen unter LITAK 10 ($\geq 10\%$) waren Knochenmarkspression, insbesondere schwere Neutropenie (98%), schwere Thrombozytopenie (50%), schwere Anämie (55%), schwere Immunsuppression/Lymphopenie (95%), Infektionen (58%) und Fieber (bis zu 64%), Hautausschläge (2 – 31%; mehrheitlich bei Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation, die bekanntemassen Hautausschläge hervorrufen können wie Antibiotika und/oder Allopurinol), gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit (5 – 28%), Erbrechen (1 – 13%) und Durchfall (3 – 12 %) sowie Müdigkeit (2 – 48%), Kopfschmerzen (1 – 23%) und Appetitverlust (1 – 22%) wurden ebenfalls als Nebenwirkungen einer Cladribin-Therapie beschrieben.

Sehr selten wurde über ein Tumorlysesyndrom und eine Graft-versus-Host-Reaktion nach Transfusionen berichtet.

In der Mehrzahl sind die Arzneimittel-bedingten Todesfälle auf infektionsbedingte Komplikationen zurückzuführen. Weiterhin liegen im Zusammenhang mit einer LITAK-Chemotherapie Berichte über seltene Todesfälle aufgrund von sekundären malignen Erkrankungen, Hirnschlag und Herz-Kreislaufinfarkten, Graft-versus-Host-Reaktion aufgrund von Mehrfachtransfusionen mit nicht-bestrahltem Blut sowie Tumорlysesyndrom mit Hyperurikämie, metabolischer Azidose und akutem Nierenversagen vor.

Zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Weiter werden unter Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen Myelotoxizität, PML, sekundär maligne Erkrankungen und die Beeinträchtigung der Fertilität genannt.

- **Myelotoxizität**

Cladribin ist myelotoxisch. Das Blutbild sollte während der Therapie regelmässig und nach Abschluss der Behandlung während 2 bis 4 Monaten in regelmässigen Abständen kontrolliert werden, [...] Ist eine Transfusion erforderlich, sollten die Patienten bestrahlte Blutbestandteile/-produkte erhalten, um eine transfusionsbedingte Graft-versus-Host-Reaktion zu vermeiden.

- **Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)**

Im Zusammenhang mit Cladribin wurde über Fälle von PML, einschliesslich Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es wurde über PML 6 Monate bis mehrere Jahre nach der Behandlung mit Cladribin berichtet. [...]

- **Sekundäre maligne Erkrankungen**

Sekundäre maligne Neoplasien können bei Patienten mit Haarzell-Leukämie auftreten. Ihre Häufigkeit schwankt beträchtlich zwischen 2% und 21%. Nach der Behandlung mit Cladribin beträgt die Häufigkeit der sekundären malignen Neoplasien nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,8 bis 8,5 Jahren zwischen 0% und 9,5%. [...]

- **Beeinträchtigung der Fertilität**

Männern, die mit Cladribin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach keine Kinder zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Cladribin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen [...]

Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus den obengenannten Studien 1 und 2

Eine Myelotoxizität zeigte sich durch Verschlechterung (43%) oder Neuauftreten (26%) einer Neutropenie, Verschlechterung (23%) oder Neuauftreten (29%) einer Thrombozytopenie (teilweise mit Transfusionsbedarf) und/oder Verschlechterung (31%) oder Neuauftreten (29%) einer Anämie (teilweise mit Transfusionsbedarf). Infektionen traten in 27.7% der Fälle auf, sechs verliefen fatal.

Eine frühzeitige Sterblichkeit, wurde in Studie 2 als Sterblichkeit innerhalb sechs Monaten nach Behandlung mit subkutanem Cladribin definiert. Acht der 221 Patientinnen und Patienten (3.6%) waren davon betroffen, drei Fälle wurden als zusammenhängend mit Cladribin eingestuft.

Als Spätkomplikation wurde in Studie 2 das Auftreten von Sekundärmalignomen untersucht. Solche traten bei 44 (19.9%) Patientinnen und Patienten nach durchschnittlich 5.7 Jahren (Bereich 0.01-17.5) nach Therapiebeginn auf.

Die Anzahl an Patientinnen und Patienten die ihre Therapie mit LITAK 10 unterbrachen oder abbrachen wird in den aufgeführten Studien nicht genannt.

Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus den obengenannten Studien 3 und 4

Unter der Kombinationstherapie von Cladribin mit Rituximab zeigten sich im Langzeit Follow-Up (Marvin-Peek et al, 2024) keine unerwarteten unerwünschten Wirkungen.

Unerwünschte Wirkungen Grad 3-4 die unter der Kombinationstherapie bei HZL Patientinnen und Patienten bei mehr als einer Person auftragen (Kreitman RJ et al., 2013 mit n=10) umfassten: Lymphopenie (70%), Leukopenie (20%), Neutropenie (40%) und Thrombozytopenie (30%).

Rote-Hand-Brief zu Cladribin (Leustatin®, Litak®): Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)

[...] Cladribin kann Myelosuppression, Immunsuppression sowie eine mehrere Monate andauernde Lymphopenie auslösen, wodurch das Risiko für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) erhöht sein kann. [...]

Medizinische Leitlinien

Paillassa J, Maitre E, Belarbi Boudjerra N, Madani A, Benlakhal R, Matthes T et al. Recommendations for The Management of Patients with Hairy-Cell Leukemia and Hairy-Cell Leukemia-Like Disorders: A Work by French-Speaking Experts and French Innovative Leukemia Organization (FILO) Group. Cancers 2024, 16, 2185.

Für HCLc mit Therapieindikation wird in 1L Rituximab + CDA empfohlen.

Für folgende Spezialfälle wird eine Abweichung von Rituximab + CDA empfohlen:

- Unfit: PNA alleine, IFN α , BRAFi (wenn BRAF $V600E$)
- Aktive Infektion/Pandemie: Therapie, wenn möglich aufschieben, tiefdosiertes BRAFi (wenn BRAF $V600E$)
- Schwangerschaft: Therapie, wenn möglich aufschieben, INF α
- Niereninsuffizienz: Rituximab plus Bendamustin oder Rituximab plus Vemurafenib (wenn BRAF $V600E$)

In 2L wird bei Therapieansprechen auf 1L von > 2-5 Jahre erneut Rituximab plus CDA empfohlen.

Bei primär Therapierefraktären Patientinnen und Patienten oder einem Therapieansprechen auf 1L < 2-5 Jahre wird die Therapie abhängig von BRAF $V600E$ Mutationsstatus empfohlen:

- BRAF $V600E$ nachgewiesen: Rituximab plus Vemurafenib, Dabrafenib plus Trametinib
- BRAF $V600E$ unabhängig: Moxetumomab Pasudotox

Für HCLv mit Therapieindikation wird in 1L Rituximab plus CDA empfohlen und in 2L Trametinib (falls MAP2K1 mutiert) oder Ibrutinib.

Wörmann B, Bohn JP, Dietrich S, et al. Onkopedia Leitlinien, Haarzell-Leukämie [HZL], Stand Oktober 2022.

Bei Therapieindikation: *Die Standardbehandlung der HZL erfolgt mit Purin-Analoga (PA). Sowohl Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CdA) als auch Dexamethasone (Pentostatin, DCF) sind wirksam. Eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich der beiden Substanzen wurde bisher nicht durchgeführt. In Deutschland hat sich 2-CdA stärker durchgesetzt, in Österreich und in der Schweiz ist nur 2-CdA als Purin-Analogon bei der HZL zugelassen. [...]*

Etwa 50 % der Pat. rezidivieren innerhalb von 15 Jahren. 20-30% der Pat. rezidivieren langfristig nicht.

In einer randomisierten Phase-II-Studie zur Erstlinientherapie wurde die gleichzeitige Gabe von Cladribin plus Rituximab gegenüber einer verzögerten Rituximab-Gabe nach Cladribin evaluiert. Hierbei zeigte sich eine Erhöhung der Rate von Pat. ohne Nachweis minimal residualer Resterkrankung (MRD) bei gleichzeitiger Gabe von Cladribin / Rituximab. Unklar ist, ob dieser Effekt nachhaltig ist, ob die Rate von Zweittherapien reduziert werden kann und ob es einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist – vor allem im Vergleich mit einer Cladribin-Monotherapie.

[...]

Die kombinierte Chemoimmuntherapie von Purin-Analoga und Rituximab ist bei anderen indolenten B-Zell Lymphomen effektiver als die Chemotherapie in Bezug auf die Remissionsraten, das progressionsfreie Überleben und in einigen Entitäten auf die Gesamtüberlebenszeit. Bei der klassischen HZL wird die Kombination in zwei unterschiedlichen Formen eingesetzt [13, 42, 55]:

- Cladribin, kombiniert mit Rituximab (Beginn mit Chemotherapie, dann wöchentlich über 8 Wochen) *In einer randomisierten Phase-II-Studie mit 68 Pat. wurde eine initiale Cladribin-Rituximab-Kombination mit einer verzögerten Rituximab-Gabe nach ≥6 Monaten bei Nachweis von Minimal Residual Disease (MRD) verglichen [14]. Die Rate kompletter Remissionen bei den 34 Pat. im Kombinationsarm lag bei 100%, auch im peripheren Blut waren alle Pat. MRD-frei. Die Kombination war mit einer tieferen Neutropenie und Thrombozytopenie assoziiert.*
- Cladribin, gefolgt von Rituximab (Beginn ~1 Monat nach Chemotherapie, wöchentlich über 8 Wochen) *In der größten Studie mit 73 Pat. (59 Erstdiagnose, 14 Rezidiv) erreichten 100% eine komplett hämatologische Remission. Bei 94% war keine minimale Resterkrankung nachweisbar.*

- Pentostatin, kombiniert mit Rituximab Auch die Kombination von Pentostatin mit Rituximab führt zu hohen Remissionsraten, die Datenbasis ist allerdings schmäler [17].

In der Therapie von Pat. mit frühem Rezidiv ist die Kombination von Purin-Analoga mit Rituximab eine hochwirksame Option. Die Gabe von Rituximab kann gleichzeitig oder in kurzem zeitlichem Abstand (1-3 Monate) nach Cladribin erfolgen. In der randomisierte Phase-II-Studie war die Rate von Pat. ohne Nachweis von MRD höher bei der gleichzeitigen (concurrent) als bei der verzögerten (delayed) Gabe [14].

[...]

6.1.2 HZL Variante (HZL-V)

Die HZL Variante ist biologisch und klinisch distinkt von der klassischen HZL, siehe Tabelle 3. Im Unterschied zur klassischen HZL, die einen chronisch-schleichenden Verlauf nimmt, präsentiert sich die HZL-V aggressiv mit kürzeren Überlebenszeiten und schlechterem Ansprechen auf herkömmliche Therapieformen [Übersicht in 17, 27, 42, 45, 58, 70]. Die Ansprechraten auf Purin - Analoga liegen bei etwa 50%. Sie werden deutlich gesteigert durch Kombinationstherapien wie Rituximab/Purin-Analoga, siehe Kapitel 6. 1. 1. 3. oder Rituximab/Bendamustine [11].

Weitere wirksame Therapieoptionen sind BTK-Inhibitoren. Die Zahl der untersuchten Pat. ist allerdings klein. Die Splenektomie ist eine Therapieoption bei Pat., die nicht auf Purin-Analoga ansprechen oder ein kurzfristiges Rezidiv erleiden.

Robak T, Matutes E, Catovsky D, et al. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v100–v107, 2015

Treatment should be initiated in patients with symptomatic disease manifested by bulky or progressive, symptomatic splenomegaly cytopaenias (haemoglobin <10 g/dl and/or platelets <100 × 10⁹/l and/or neutrophils <1 × 10⁹/l), recurrent or severe infections and/or systemic symptoms [II, A] first line

- Purine analogues, cladribine (2-CldA) or pentostatin (DCF), are recommended as initial treatment of symptomatic HCL patients who are young and fit (Figure 1) [II, A].
- As purine analogues produce higher and more durable remissions, and are more convenient to patients, the use of IFN- α in the treatment of HCL is limited. However, IFN- α may still have a place in the treatment of HCL in pregnancy [V, B]. It can also be used in patients presenting with very severe neutropaenia (neutrophil count <0.2 × 10⁹/l) to increase the neutrophil count prior to nucleoside analogue therapy [V, C] [29].[...]
- PR after the first course of 2-CldA, a second course should be repeated to achieve a CR at least 6 months after the end of the first course, with or without rituximab [IV, B] [26].

treatment of relapsed patients and patients refractory to purine analogues

Relapsed patients can be successfully retreated with 2-CldA or DCF if relapse occurs after 12–18 months [IV, B] [32] (Figure 2). The alternative nucleoside analogue can be used in early relapse within 2 years after the first-line treatment [31]. The ability to attain CR decreases with each course of therapy, but CR duration appears to be similar after first-, second- or third-line therapy [16, 33].

Rituximab at a dose of 375 mg/m² for 4–8 doses given weekly as i.v. infusions can be used in early relapsed patients [III, B] [34–36]

[...] Concurrent therapy of rituximab and a purine analogue induces higher response rates, and higher rates of toxic events than in the sequential administration [III, B] [39].

IFN- α is also a possible option for selected patients relapsing after purine analogue therapy [IV, B] [40, 41]. Patients refractory to purine analogue therapy should be enrolled on clinical trials that use new agents, whenever possible. Fludarabine at a dose of 40 mg/m² oral (p.o.) for five consecutive days in combination with an i.v. injection of 375 mg/m² rituximab on day 1, every 28 days for four cycles, can be a therapeutic option in relapsed or refractory patients previously treated with 2-CldA [IV, B]. [...] Bendamustine at 70–90 mg/m² combined with rituximab is another therapeutic option in multiply relapsed/refractory HCL, and could be considered in HCL patients after the failure of standard therapies [IV, B] [43].

Other promising drugs active in purine analogue refractory HCL patients include moxatumomab pasudotox, an anti-CD22 recombinant immunotoxin, and vemurafenib, a BRAF V600E inhibitor [44–46]. [...] ibrutinib also needs to be taken into consideration in a relapse setting, given the proven in vitro activity of this drug in hairy cells [...]

treatment of HCL-V

[...] administration of 2-CldA immediately followed by rituximab, typically involving 2-CldA being given at a dose of 0.15 mg/kg on days 1–5, with 8 weekly doses of 375 mg/m² rituximab beginning day 1, appears to be more effective than 2-CldA alone or rituximab alone and should be considered as the initial treatment of HCLV patients [IV, B] [...]

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hairy Cell Leukemia. Version 2.2024 — April 22, 2024

Initial treatment with purine analog monotherapy (cladribine or pentostatin) or cladribine + rituximab are included as preferred treatment options for untreated HCL in patients with an indication for treatment.

Useful in Certain Circumstances as initial therapy are suggested: (consider for patients who are unable to tolerate purine analogs including frail patients and those with active infection) Vemurafenib ± anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab or Obinutuzumab).

[...] Cladribine and pentostatin have not been compared head to head in randomized controlled trials but appear to have significant monotherapy activity, resulting in durable remissions in patients with previously untreated HCL.

[...] Rituximab in combination with purine analogs has also been shown to be effective in previously untreated HCL; however, it has not been evaluated extensively in this patient population.

[...] Initial treatment with purine analog monotherapy (cladribine or pentostatin) or cladribine + rituximab are included as preferred treatment options for untreated HCL in patients with an indication for treatment.

Relapsed/Refractory or Progressive Disease

Dabrafenib + Trametinib

An open-label, phase 2 study assessed dabrafenib + trametinib (BRAF V600E inhibitors) combination therapy in 55 patients with BRAF V600E mutation-positive HCL refractory to first-line treatment with a purine analog or disease relapse after two or more prior lines of treatment.⁶⁸ [...]

Vemurafenib ± Rituximab

Vemurafenib monotherapy (960 mg twice daily) was evaluated in two separate phase II multicenter studies in patients with HCL refractory to purine analogs or those with relapsed disease after treatment with a purine analog.⁶⁹ [...]

Purine Analog ± Rituximab

[...] In the long-term follow-up of a study that evaluated cladribine as initial treatment, relapse occurred in 37% of patients with an initial responding disease, with a median time to relapse of 42 months.³⁸ Among the patients with relapsed disease who received retreatment with cladribine, the CR rate after first relapse was 75% (median response duration of 35 months) and the CR rate after subsequent relapse was 60% (median response duration of 20 months).

Given the observation that retreatment with purine analogs resulted in shorter remission durations with each successive treatment, the use of rituximab in combination with purine analogs was evaluated in patients with relapsed/refractory HCL.^{27,66,73} [...]

Moxetumomab Pasudotox

[...] However, the manufacturer decided to permanently discontinue moxetumomab pasudotox in the United States in July 2023 due to very low clinical uptake since FDA approval [...]

Tallman MS. UpToDate. Treatment of hairy cell leukemia. Literatur review current through: Jun 2024. This topic last updated: Apr 02, 2024.

Purine analogs (ie, cladribine or pentostatin) are the preferred initial treatment for most patients with symptomatic HCL and normal kidney function. Durable responses are seen in >90 percent of patients with a median progression-free survival (PFS) of 9 to 11 years. Because of ease of administration, we often prefer a single cycle of cladribine. [...] As described below, deeper responses have been achieved using sequential cladribine followed by rituximab; it is not known yet whether this strategy will lead to greater long-term DFS compared with cladribine alone. Following initial treatment with cladribine, we offer a short course of rituximab consolidation. (See 'Purine analogs' below.) [...]

Cladribine plus rituximab — As described below, incorporation of rituximab into the initial therapy deepens responses and results in long remission durations; however, rituximab is also associated with immunosuppression and longer follow-up is needed to confirm superiority in long-term outcomes. Starting four to six weeks after initial treatment with cladribine, we offer four weekly doses of rituximab consolidation. [...]

Patients with a partial response may remain asymptomatic for many years without further therapy. Alternatively, a second course of cladribine, an alternative purine analog, rituximab therapy, or combination therapy with rituximab plus a purine analog may be offered [19,42,73,74]. The extent of remaining

MRD that may impact the potential for relapse must be balanced by the extent of therapy being used to achieve this end.

Variant hairy cell leukemia — HCL variant (HCL-v) is a rare chronic B cell lymphoid neoplasm that was previously thought to be a subtype of HCL but is now considered to be an entity that is biologically distinct from HCL. (See "Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia", section on 'HCL variant'.)

For most patients with HCL-v, we suggest either five daily infusions of cladribine or seven days of continuous infusion cladribine, each followed approximately one month later by eight weekly treatments of rituximab. [...] Support for cladribine plus rituximab comes from small prospective studies that report complete remission rates (CR) of at least 90 percent [6-8]. In the largest of these, 20 patients with HCL-v were treated with five daily infusions of cladribine plus eight weekly infusions of rituximab beginning on day 1 of cladribine [8].

Resistant disease — The vast majority of patients treated with purine analogs will achieve a response, but up to 4 percent of patients have stable or progressive disease and up to 20 percent achieve only a partial remission (PR) [16, 17, 19, 38]. For patients with HCL resistant to treatment with a purine analog, we suggest switching to an alternative purine analog (ie, pentostatin in those who have received cladribine, and vice versa) or off-label vemurafenib plus rituximab. (See 'BRAF inhibition (vemurafenib or dabrafenib)' below.) [...]

Relapsed disease — Criteria for retreatment are the same as those used for initial treatment. Retreat-
ment is not necessary simply for the reappearance of hairy cells in the peripheral blood or bone mar-
row by morphologic or immunophenotypic/immunohistochemical techniques. The decision to treat
must weigh the potential toxicity of treatment. (See 'Indications for treatment' above.)

Our preferred therapy for patients with relapsed HCL depends in part on the length of response to ini-
tial therapy (algorithm 1):

- For patients with a previous remission lasting >24 months, we suggest retreatment with the previ-
ously effective purine analog or alternative purine analog (ie, pentostatin in those who have received
cladribine, and vice versa), each followed by rituximab. (See 'Purine analogs' above.)
- For patients with an initial remission <24 months, we re-evaluate the accuracy of the original diagno-
sis. We do not retreat with the initial therapy. Options include:
 - Off-label vemurafenib plus rituximab. (See 'BRAF inhibition (vemurafenib or dabrafenib)' be-
low.)
 - Alternative purine analog (ie, pentostatin in those who have received cladribine, and vice
versa). (See 'Pentostatin' above.)

In addition, single-agent rituximab is a reasonable alternative for those relapsing <24 months after a
purine analog alone. (See 'Rituximab' below.)

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Eine prospektiv randomisierte Studie die Cladribin mit Pentostatin, die in Guidelines empfohlenen Arz-
neimitteln der Erstlinientherapie bei HZL, direkt miteinander verglichen wurde bisher, nach Wissen des
BAG, nicht durchgeführt. In der Schweiz ist, zum aktuellen Zeitpunkt, nur LITAK 10 als Purinanalogon
zur Therapie der Haarzell-Leukämie zugelassen, LEUSTATIN (Cladribin, intravenös) und NIPENT
(Pentostatin) sind in der Schweiz nicht zugelassen.

Eine randomisierte Phase II Studie verglich die Kombinationstherapie von Cladribin plus Rituximab
gegenüber Cladribin Monotherapie (respektive verspäteter Rituximab Gabe, wenn sechs Monate nach
Cladribin keine CR mit MRD Negativität erreicht wurde). Diese, unter Studie 4 aufgeführte Studie,
zeigte für die 68 untersuchten Therapie naiven HZLc Patientinnen und Patienten (Resultate unter Stu-
die 4 nicht aufgeführt) eine nicht signifikant bessere 6-Monats CR von 100% verglichen mit 88%
(p=0.11), MRD-negative Komplettremissionsraten von 97% verglichen mit 24% (p = 0.0001, primärer
Endpunkt) und im peripheren Blut MRD-negative Raten von 100% verglichen mit 50% (p = 0.0001). Im
Vergleich zur Kombinationstherapie, wurde durch die verzögerte Rituximab-Behandlung nach Cladri-
bin eine niedrigere MRD-negative Komplettremissionsrate erreicht (67 % in 21 auswertbaren Studien-
teilnehmenden, p = 0.0034). In der Publikation fehlt bei relativer kurzer Nachbeobachtungszeit eine
Auswertung der Korrelation zwischen MRD negativem Überleben und geringerem Bedarf an zusätzli-
chen Therapien durch Verbesserung des PFS oder verbesserter Heilung durch Verbesserung des OS.
Hierfür werden längere Nachbeobachtungszeiten benötigt. Hinsichtlich Sicherheit, zeigten sich in der
Studie 4 für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Cladribin-Monotherapie mehr Thrombozytope-

nien des Grades 3/4 (59% verglichen mit 9%; $p < 0.0001$) mit mehr prophylaktischen Thrombozytentransfusionen bei Thrombozyten von 8-10 G/l (35% verglichen mit 0%; $P = .0002$), bei nach 4 Wochen höheren Neutrophilen- ($p = 0.017$) und Thrombozytenzahlen ($p = 0.0015$) (Chihara D et al., 2020). Das Studiendesign wirft die Frage des Behandlungszeitpunktes sowie der Anzahl Rituximab-Dosen auf. Die verspätete Rituximab Gabe bei MRD Positivität sechs Monate nach Erstbehandlung entspreche eher einer Behandlung einer resistenten Erkrankung als einer Konsolidierung. Zudem wird in UpToDate diskutiert, ob acht Rituximab-Dosen für eine Konsolidierung notwendig sind, oder ob vier Dosen, wie von den Autoren des UpToDate Artikels (Tallman MS. UpToDate. Treatment of hairy cell leukemia. Literatur review current through: Jun 2024. This topic last updated: Apr 02, 2024.) empfohlen, ausreichen würden.

In allen gängigen internationalen Guidelines wird heute bereits in erster Linie die Kombinationstherapie mit Rituximab empfohlen. Bei Erstlinientherapie mit Purinanalogen in Monotherapie wird bei Erreichen einer partiellen Remission als bestes Therapieansprechen, bei therapierefraktärer Erkrankung oder bei Auftreten eines Relaps eine Konsolidierung mit Rituximab empfohlen. Weiter wird bei langerem Zeitabstand zur Erstlinienkombinationstherapie (in der Regel mindestens zwei Jahre) auch die erneute Gabe der Kombinationstherapie von Purinanalogen plus Rituximab empfohlen.

Für weitere empfohlene Arzneimittel ab der zweiten Therapielinie, liegen nach Wissen des BAG keine direktvergleichenden Studien dieser Arzneimittel mit LITAK 10 ± Rituximab vor. Die Gabe der in internationalen Guidelines genannten Arzneimitteln (Rituximab + Vemurafenib, Dabrafenib + Trametinib) ist, mit Ausnahme von Moxutumomab pasudotox (für das in der Schweiz keine Zulassung vorliegt), abhängig vom Vorliegen definierter Mutationen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In den Guidelines sind Purinanaloga mit oder ohne Rituximab heutiger Standard in der Erstlinienbehandlung der Haarzell-Leukämie. Die Langzeit-Follow-up-Daten der italienischen und schweizerischen Kohorte, die bei klassischer Haarzell-Leukämie mit subkutanem Cladribin Monotherapie behandelt wurden, zeigten hohe Gesamtansprechraten (ORR Studie 1 88%, Studie 2 91.8%), gute Komplettremissionsraten (CR Studie 1 49%*, Studie 2 65.3%) und jeweils ein nicht erreichtes medianes Gesamtüberleben. In Studie 3 zeigte sich für die sequentielle Kombinationstherapie von Cladribin plus Rituximab eine ORR für alle Studienteilnehmenden von 100% und eine CR (als beste Therapieantwort) von 98% für Patientinnen und Patienten die die Kombinationstherapie als Erstlinientherapie erhielten. Unter LITAK 10 traten in Studie 1 bis 4 hauptsächlich myelotoxische und infektiös bedingte unerwünschte Wirkungen auf. Die Fachinformation von Swissmedic beschreibt, dass die Myelotoxizität nach Abschluss der Behandlung während zwei bis vier Monaten regelmässig weiter kontrolliert werden sollte und dass sich im Zusammenhang mit Cladribin Fälle einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) gezeigt haben, einschliesslich tödlichem Ausgang, die sechs Monate bis mehrere Jahre nach der Behandlung aufgetreten seien. Unter Cladribin konnte in Studien 1 für die untersuchte Schweizer-Population kein alters- oder geschlechtsspezifisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten an Zweitmalignomen gezeigt werden. Im Langzeit Follow-Up der Studie 3 wurden Zweitmalignome ebenfalls erfasst, jedoch ohne Angabe einer alters- oder geschlechtsspezifischen Standardisierung.

Bei therapierefraktärer HZLc oder Auftreten eines Rezidivs der HZLc, wird in Abhängigkeit der Zeit des Auftretens ein Wechsel des Purinanalogen, die Hinzunahme von Rituximab oder eine Therapie in Abhängig des Mutationsstatus mit Rituximab plus Vemurafenib oder Dabrafenib plus Trametinib empfohlen. Für das weiter in Guidelines empfohlene Moxutumomab pasudotox liegt in der Schweiz keine Zulassung vor.

Für die selteneren HZLs wird in erster Linie, nach Guidelines aufgrund höherer Ansprechraten die Kombinationstherapie von Purinanaloga mit Rituximab empfohlen. In Studie 3 zeigte sich für die HZLs Population unter sequentieller Kombinationstherapie eine CR von 80%, sowie ein 5-Jahres und 10-Jahres EFS, respektive OS Raten von 50% und 16.7%, respektive 50% und 33.3%. Die Resultate fielen in der Studie 4, in der Rituximab begleitend zu Cladribin am Tag 1 begonnen wurde, mit einer CR von

95%, 5-Jahres- und 10-Jahres-PFS, respektive OS Raten von 63.3% und 44.3%, respektive 73.9% und 57.6% höher aus.

*Vergleiche Studie 1 Abschnitt sekundäre Endpunkte

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Monotherapie

LITAK 10 sollte nur unter Aufsicht eines in der Chemotherapie erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Übliche Dosierung: Haarzell-Leukämie

Die empfohlene Dosis bei Haarzell-Leukämie beträgt 1 Zyklus mit 0.14 mg/kg/Tag verabreicht als subkutane Bolusinjektion während 5 aufeinander folgenden Tagen.

Alternativ kann 1 Zyklus mit 0.1 mg/kg/Tag während 7 aufeinander folgenden Tagen als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden.

LITAK 10 soll bei Eintreten schwerwiegender Toxizitätserscheinungen abgesetzt werden, respektive die Anwendung soll bis zum Verschwinden der Nebenwirkung unterbrochen werden.

Bei einem Standardgewicht von 73kg werden mit der empfohlenen Therapiedosis bei subkutaner Applikation für fünf aufeinanderfolgende Tage täglich 10.22mg LITAK 10, bei Durchstechflaschen zu 10mg/5ml entsprechend zwei Durchstechflaschen pro Tag, benötigt. Gemäss Fachinformation von Swissmedic enthält das Präparat kein Konservierungsmittel, so dass nach Anbruch der Durchstechflasche die Lösung sofort zu verwenden ist und falls erforderlich bei subkutaner Injektion, maximal 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden kann. Der Verwurf ist abhängig von der aufgrund des Gewichts zu applizierenden Tagesdosis.

Bei der alternativen Dosierung mit kontinuierlicher intravenöser Infusion, wären für eine Person mit Standardgewicht 7.3mg/Tag und 51.1mg über sieben Tage notwendig, wobei gemäss Fachinformation die Infusionslösung täglich frisch zuzubereiten ist. Der Verwurf ist abhängig von der aufgrund des Gewichts zu applizierenden Tagesdosis.

Kombinationstherapie mit Rituximab

In der Fachinformation von Swissmedic werden für LITAK 10 in Kombination mit Rituximab keine Dosierungsschemata angegeben.

In der Fachinformation von Swissmedic zu MABTHERA (Rituximab, Originalpräparat), wird die Haarzellleukämie nicht als Anwendungsmöglichkeit aufgeführt, Dosierungsschemata für die Kombinationstherapie werden entsprechend nicht aufgeführt. Es findet sich lediglich ein Dosierungsschema für die Indikation Non-Hodgkin Lymphom (NHL) als Kombinationstherapie mit Chemotherapie. Die Empfehlungen sind wie folgt: *Die empfohlene Dosierung von MabThera in Kombination mit einer CVP oder CHOP Chemotherapie beträgt 375 mg/m² Körperoberfläche einmal pro Zyklus über 8 Behandlungszyklen. Die Dosis von MabThera wird jeweils am ersten Tag jedes Chemotherapiezyklus nach der oralen Verabreichung der Glukokortikoid-Komponente der Chemotherapie gegeben.*

Gemäss Studie 3 wurde Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² intravenös wöchentlich für acht konsekutive Wochen beginnend am Tag 28 ± 4 Tage verabreicht.

Gemäss Studie 4 wurde Rituximab für Patientinnen und Patienten mit HZL in einer Dosis von 375 mg/m² intravenös (am Tag 1) wöchentlich für acht konsekutive Wochen beginnend am Tag 1 verabreicht.

Bei einer Standardkörperoberfläche von 1.79m² werden zusätzlich zu der oben beschriebenen Dosis von LITAK 10, 671.25mg Rituximab benötigt. Gemäss Fachinformation von Swissmedic enthält MAB-THERA kein Konservierungsmittel, so dass die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar nach Verdünnung verwendet werden soll, und falls dies nicht möglich ist, die Lagerung normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2-8°C betragen soll, ausser wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgte. Der Verwurf ist abhängig von der errechneten Körperoberfläche und den Bedingungen bei Herstellung der Verdünnung.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic, Erneuerung der Zulassung am 18. April 2019 mit unbeschränkter Zulassung

Es wurden keine Auflagen festgelegt.

Die Kombinationstherapie von LITAK 10 mit Rituximab wird nicht thematisiert.

EMA

LITAK erhielt am 18. September 2001 den Status Orphan Drug und am 14. April 2004 die Zulassungsgenehmigung in der Europäische Union mit Zulassungserneuerung am 14. April 2009.

CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Vorteile von Litak zur Behandlung der Haarzell-Leukämie gegenüber den Risiken überwiegen [...]

LITAK ist nur für Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren zur Behandlung der Haarzell-Leukämie in einer Dosierung von 0.14mg/kg Körpergewicht an fünf aufeinander folgenden Tagen zugelassen. Abweichungen von dieser Dosis werden nicht empfohlen.

Die Kombinationstherapie von LITAK mit Rituximab wird nicht thematisiert.

FDA

Die FDA hatte lediglich das intravenöse Cladribine (LEUSTATIN) zugelassen. Die Zulassung wurde am 3. November 2016 zurückgezogen. Es findet sich der Zusatz *“Federal Register determination that product was not discontinued or withdrawn for safety or effectiveness reasons”*.

Beurteilung ausländischer Institute

Aktuell [Stand 27. September 2024] finden sich keine Bewertungen des IQWiG und G-BA, von NICE, SMC, NCPE oder TLV, noch von CADTH.

HAS Mis en ligne le 02 sept. 2015 - Mis à jour le 12 juin 2019

LITAK est indiqué dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes

SMR : Maintien du SMR important

ASMR : Au même titre que les spécialités LEUSTATINE (cladribine en I.V.) et NIPENT (pentostatine), la Commission considère que LITAK (cladribine en S.C.) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité dans la prise en charge de la leucémie à tricholeucocytes.

Place dans la stratégie thérapeutique : Comme LEUSTATINE (cladribine en I.V.) et NIPENT (pentostatine), l'analogue de purine LITAK (cladribine en S.C.) représente un traitement de référence de première ou de deuxième ligne de la leucémie à tricholeucocytes.

Zu der Kombinationstherapie mit Rituximab findet sich folgender Abschnitt:

Des rechutes surviennent généralement dans 30 à 40% des cas.

En cas de rechute tardive (plus de 12 mois après le traitement initial), un retraitement peut être envisagé par l'analogue de purine administrée initialement ou par l'autre. En cas de rechute précoce ou en l'absence d'obtention d'une réponse complète, les alternatives comprennent l'administration de l'autre analogue de purine ou l'interféron alpha. En cas de rechute, le rituximab est cité dans les recommandations. Des données préliminaires, non validées par une AMM, suggèrent une efficacité du rituximab en association ou non aux analogues des purines. Cette alternative doit être évaluée dans le cadre d'essais thérapeutiques.

TGA, Australian Government Department of Health and Aged Care, ARTG ID 104283, Date 1 July 2004

LITAK is indicated for the treatment of hairy cell leukaemia and the second line treatment of lymphoplasmacytic lymphoma (Waldenstrom's Macroglobulinaemia), i.e. after failure of alkylating agents.

Zu der Kombinationstherapie mit Rituximab finden sich weder im Public Summary noch in der Australian Product Information Hinweise.

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin hat kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

Die Haarzell-Leukämie ist eine schwere Erkrankung, die unbehandelt zum Tode führen kann. LITAK 10 ist gemäss internationalen Guidelines die einzige Erstlinienstandard-Therapie für die Haarzell-Leukämie die in der Schweiz zugelassen ist. Die Wirksamkeit mit einer OS-Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren von 80% (Studie 2), respektive nach 15 Jahren von 81.5% (Studie 3) für die Monotherapie ist gut. Infektionen und Myelotoxizität sind die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen. In Guidelines wird zunehmend bereits als Erstlinientherapie die Kombination mit Rituximab empfohlen, die in Phase II Studien eine Erhöhung der kompletten Remissionsraten mit Erhöhung der MRD Negativität zeigte, bisher allerdings ohne Korrelation mit Verbesserung des PFS oder OS.

In 10% der HZL liegt die aggressivere HZLv vor. Für diese wird nach Guidelines bereits in Erstlinientherapie die Kombinationstherapie mit Rituximab empfohlen. Für die konkomitante Kombinationstherapie von Cladribin mit Rituximab zeigte sich gegenüber der sequentiellen Gabe und gegenüber der Cladribin Monotherapie neben einer Verbesserung der kompletten Remissionsraten mit MRD Negativität auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens mit OS Raten nach 5 respektive 10 Jahren von 73.9% und 57.6%.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

LITAK 10 stellt heute gemäss allen gängigen internationalen Guidelines für die HZLc als Monotherapie und zunehmend auch als Kombinationstherapie mit Rituximab und für die HZLv als Kombinationstherapie mit Rituximab die Standard Erstlinientherapie dar. LITAK 10 ist die einzige, in Guidelines empfohlene, in der Schweiz zugelassen Therapie der HZL. Die notwendigen Packungen für die Therapie der HZL gemäss Fachinformation für LITAK 10 sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 26. September 2024, Preisen aus allen 9 Referenzieländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Injektions-/Infusionslösung 10mg/5ml, 1 Durchstf 5ml	Fr. 318.12
Injektions-/Infusionslösung 10mg/5ml, 5 Durchstf 5ml	Fr. 1'503.82

- ausgehend von diesen FAP legt das BAG den Vertriebsanteil gemäss Artikel 67 Absatz 4 KVV fest. Der FAP und der Vertriebsanteil, zuzüglich Mehrwertsteuer von 2.6%, ergeben den PP, zu dem das erwähnte Arzneimittel höchstens wirtschaftlich ist. Für (17479) LITAK10 resultieren damit folgende Preise,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Injektions-/Infusionslösung 10mg/5ml, 1 Durchstf 5ml	Fr. 318.12	Fr. 362.40
Injektions-/Infusionslösung 10mg/5ml, 5 Durchstf 5ml	Fr. 1'503.82	Fr. 1'651.90
- mit einer Limitierung:
„LITAK10 wird ausschliesslich für die Behandlung der Haarzell-Leukämie vergütet.“,
- ohne Auflagen.