

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Glivec® (Imatinib)

– neu zugelassene Indikation –

Indikation

Glivec® wurde jetzt zur adjuvanten Behandlung Erwachsener mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion c-Kit-(CD 117)-positiver gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) zugelassen. Patienten mit einem niedrigen oder sehr niedrigem Rezidivrisiko sollten keine adjuvante Behandlung erhalten.

Bewertung

Imatinib hemmt u. a. auch die Tyrosinkinase-Aktivität des PDGF-Rezeptors (platelet-derived growth factor, PDGF) und des Rezeptors für Stammzellfaktor (stem cell factor, SCF), c-Kit, und inhibiert PDGF- und SCF-vermittelte zelluläre Reaktionen. *In vitro* hemmt Imatinib die Proliferation und induziert Apoptose von GIST-Zellen, die eine aktivierende *Kit*-Mutation aufweisen. Wichtigste prognostische Faktoren sind Größe und Mitose-Index sowie Lokalisation des Primärtumors. Dem Vorteil eines verbesserten rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit signifikantem Rückfallrisiko stehen der fehlende Nachweis eines Überlebensvorteils, das Risiko für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen sowie die erheblichen Therapiekosten gegenüber. Wegen der Seltenheit der Erkrankung (Inzidenz 10–15 pro 1 Million p. a.) ist eine Behandlung in (oder in Anleitung durch) GIST/Sarkom-Zentren zu empfehlen. Die Dauer der adjuvanten Therapie ist aktuell auf 1–2 Jahre begrenzt; ob die damit erzielte Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (RFS) auch zu einer Verlängerung des Overall survivals (OS) führen wird, ist aktuell noch unklar. Bei einer Erkrankung, deren kurative Therapie bis dato ausschließlich durch chirurgische Maßnahmen möglich ist, ist der endgültige Stellenwert von Imatinib als klinisch relevanter Beitrag zur Verbesserung der Langzeitremissionen derzeit noch nicht definiert.

Klinische Studien

In der adjuvanten Indikation wurde Imatinib in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie, in die 773 Patienten (Alter 18 bis 91 Jahre) mit Kit-Protein exprimierenden GIST und vollständiger Resektion der primären GIST eingeschlossen waren, untersucht. Ein Studienarm erhielt ein Jahr lang 400 mg Imatinib, der andere Placebo. Primärer Endpunkt der Studie war das RFS. Imatinib verlängerte das RFS signifikant, der 75 %-Anteil rezidivfreier Patienten in der Imatinib-Gruppe betrug 38 Monate gegenüber 20 Monaten in der Placebo-Gruppe (95 % Konfidenzintervall [CI] 30 bis nicht schätzbar bzw. 14 bis nicht schätzbar; HR = 0,398 (0,259–0,610), $p < 0,0001$). Nach einem Jahr war das Gesamt-RFS unter Imatinib signifikant besser als unter Placebo (97,7 % vs. 82,3 %, $p < 0,0001$). In den Gruppen mit einem niedrigen und sehr niedrigen Risiko wurde weder ein Vorteil des RFS noch ein Gesamtüberlebensvorteil festgestellt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) traten in der neu zugelassenen Indikation bei 30,9 % der Patienten in der Verumgruppe und bei 18 % in der Placebogruppe auf. Das Profil der UAW entspricht dem unter der Anwendung von Imatinib in anderen Indikationen. Weiterführende Details zu den UAW sind der Produktinformation zu entnehmen.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Glivec® (Imatinib)	
Ältere Patienten	Keine spezielle Dosisempfehlung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Keine Erfahrungen bei Kindern oder Jugendlichen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte oder mäßige Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance = 20–59 ml/min): Empfohlene Mindestdosis von 400 mg sollte als Anfangsdosis gegeben werden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance = < 20 ml/min) oder unter Dialyse kann ebenfalls mit 400 mg begonnen werden, es ist jedoch Vorsicht geboten: Die Dosis kann reduziert werden, falls sie nicht vertragen wird, oder im Falle fehlender Wirksamkeit erhöht werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte, mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen: Die niedrigste empfohlene Dosis von 400 mg täglich sollte gegeben werden. Die Dosis kann reduziert werden, wenn sie nicht vertragen wird.
Anwendung bei Schwangeren	Darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Die Patientin muss über ein mögliches Risiko für den Fetus informiert werden. Frauen im gebärfähigen Alter muss während der Behandlung zu einer wirksamen Kontrazeption geraten werden.
Anwendung bei Stillenden	Sowohl Imatinib als auch sein aktiver Metabolit können in die Muttermilch übergehen. Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

Dosierung und Kosten

Glivec® (Imatinib)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ^{1,2}	Kosten pro Jahr [€] ³
Filmtabletten	400 mg	38.312,51

Stand Lauertaxe: 15.10.2009

¹Dosierung bei GIST gemäß Fachinformation; ²Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen; ³Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Glivec®](#) vom 18.08.2009.