

Factsheet:

Eltrombopag (Revolade®)

Was ist Eltrombopag?

Eltrombopag ist ein „small molecule“ aus der Klasse der Thrombopoetin(TPO)-Rezeptor-Agonisten.¹ Bei Thrombopoetin handelt es sich um ein Glykoprotein, das primär in der Leber gebildet wird.² Durch die Bindung an den Thrombopoetin-Rezeptor induziert TPO u.a. das Wachstum und die Reifung von Megakaryozyten-Progenitorzellen sowie Megakaryozyten und reguliert die Thrombozytenproduktion.²

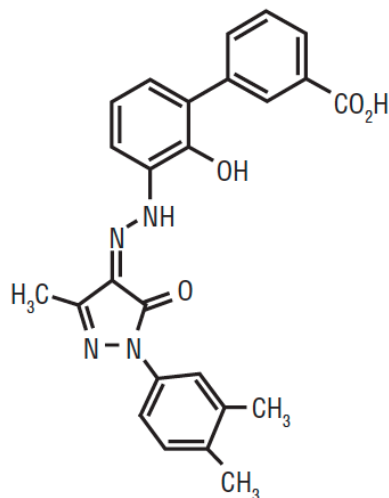


Abbildung 1: Struktur von Eltrombopag.³

Wie wirkt Eltrombopag?

Eltrombopag bindet selektiv an die Transmembrandomäne des Thrombopoetin-Rezeptors, der sich auf Megakaryozyten, deren Vorläuferzellen sowie auf Thrombozyten befindet.⁴ Die Bindung führt zur Aktivierung des intrazellulären JAK^A-STAT^B-Signalweges, der zu einer verstärkten Proliferation und Differenzierung von Megakaryozyten im Knochenmark und somit zu einer Erhöhung des Thrombozytenspiegels führt.⁴ Hierbei wirkt Eltrombopag ähnlich wie endogenes Thrombopoetin.⁴ Eltrombopag und Thrombopoetin binden an unterschiedliche Stellen des Rezeptors, wodurch sich synergistische Zellsignal-Effekte der beiden Substanzen einstellen können.³

^A JAK: Januskinase.

^B STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription.



Für welche Indikationen ist Eltrombopag in der EU zugelassen?

Eltrombopag ist für die Behandlung von Patienten mit chronischer Immnthrombozytopenie (ITP) ab einem Jahr indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z.B. Kortikosteroide und Immunglobuline).¹

Weiterhin ist Eltrombopag zur Behandlung erwachsener Patienten mit erworbener schwerer Aplastischer Anämie (SAA) zugelassen, die entweder gegenüber einer vorangegangenen Therapie mit Immunsuppressiva refraktär oder stark vorbehandelt und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.¹

Bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion ist Eltrombopag zur Behandlung einer Thrombozytopenie indiziert, wenn das Ausmaß der Thrombozytopenie der Hauptfaktor ist, der die Initiierung einer optimalen Interferon-basierten Therapie verhindert oder die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung einer optimalen Interferon-basierten Therapie limitiert.¹

In welchen Zulassungsstudien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Eltrombopag bei ITP und SAA überprüft?

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie RAISE (Randomised placebo controlled ITP Study with Eltrombopag) wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer 6-monatigen Gabe von Eltrombopag bei ITP untersucht. An der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie nahmen insgesamt 197 Patienten teil.⁵ Hierbei zeigte sich in der Eltrombopag-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein Anstieg der Thrombozytenzahlen und eine Reduktion von Blutungen. Die Inzidenz von Nebenwirkungen unter der Therapie mit Eltrombopag war mit dem Placebo-Arm vergleichbar. Die beobachteten Leberwertveränderungen waren meist leicht (Grad 1-2) und reversibel. Bei 2% der mit Eltrombopag behandelten Patienten traten thromboembolische Ereignisse auf, im Vergleich zu 0% im Placebo-Arm.⁵

Grundlage für die Zulassung von Eltrombopag bei SAA waren die Ergebnisse einer pivotalen offenen, einarmigen Phase-II-Studie (NCT00922883 / ELT112523) und zweier unterstützender Phase-II-Studien (ELT116826 und ELT116643), die vom National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) und den National Institutes of Health (NIH) durchgeführt wurden.⁶ In der einarmigen Hauptstudie wurde Eltrombopag bei 43 Patienten mit SAA geprüft, die auf mindestens eine vorausgegangene immunsuppressive Behandlung nicht ausreichend angesprochen hatten und eine Thrombozytenzahl von $\leq 30.000/\mu\text{l}$ aufwiesen. Bei 17 von 43 (40%) mit Eltrombopag behandelten Patienten zeigte sich ein hämatologisches Ansprechen. Von 15 Patienten, die zuvor auf Thrombozytentransfusionen angewiesen waren, wurden 9 transfusionsunabhängig. In der Studie wurde als einzige Dosis-limitierende Toxizität eine reversible Erhöhung der Transaminasen festgestellt.⁶



Referenzen

- ¹ Fachinformation Revolade®.
- ² Kuter DJ: The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol* 2013; 98:10-23.
- ³ Erickson-Miller CL, Delorme D, Tian SS et al.: Preclinical Activity of Eltrombopag (SB-497115), an Oral, Nonpeptide Thrombopoietin Receptor Agonist. *Stem Cells* 2009; 27(2):424-430. doi: 10.1634/stemcells.2008-0366.
- ⁴ Garnock-Jones KP, Kearn SJ: Eltrombopag. *Drugs* 2009; 69(5):567-576. doi: 10.2165/00003495-200969050-00005.
- ⁵ Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al.: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377(9763):393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
- ⁶ Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B et al.: Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood* 2014; 123(12):1818-1825.