

Il dosaggio di rivaroxaban aggiustato per il peso corporeo nei bambini con tromboembolia venosa (EINSTEIN-Jr): risultati di tre studi multicentrici di Fase 2 a braccio singolo

Monagle P. et al. Lancet Haematol. 2019 Oct;6(10): e500-e509.

Rivaroxaban ha dimostrato di essere efficace per il trattamento del tromboembolismo venoso negli adulti, con profilo di rischio ridotto in termini di sanguinamenti rispetto agli anticoagulanti standard. Per questo motivo, gli investigatori dello studio Einstein-Jr si sono proposti di testare rivaroxaban anche in ambito pediatrico, con un regime terapeutico aggiustato per il peso corporeo per il trattamento del tromboembolismo venoso nei bambini e negli adolescenti.

In questo progetto di fase 2, sono stati condotti tre studi per valutare il trattamento con rivaroxaban nei bambini più piccoli di 6 mesi, di età compresa tra 6 mesi e 5 anni e di età compresa tra 6 e 17 anni. Questi studi hanno utilizzato un design multicentrico a braccio singolo, che ha coinvolto 54 centri in Australia, Europa, Israele, Giappone e Nord America. Sono stati inclusi bambini con tromboembolia venosa confermata e precedentemente trattata con eparina a basso peso molecolare, fondaparinux o antagonisti della vitamina K per almeno 2 mesi, o bambini che avevano avuto tromboembolia venosa correlata al posizionamento di un catetere venoso centrale per almeno 6 settimane.

Rivaroxaban è stato somministrato per via orale in una dose equivalente ai 20 mg degli adulti, aggiustata per il peso corporeo, e basata su previsioni di modelli farmacocinetici su base fisiologica e su dati di Fase 1 di EINSTEIN-Jr, una volta al giorno (compresse; per i 6-17 anni), due volte al giorno (in sospensione; per i 6 mesi fino a 11 anni), o tre volte al giorno (in sospensione; per quelli di età inferiore a 6 mesi) per 30 giorni (o 7 giorni per chi aveva meno di 6 mesi).

L'obiettivo principale era definire regimi di trattamento con rivaroxaban che corrispondessero all'intervallo di esposizione target per gli adulti attraverso analisi ematiche volte a testare la farmacocinetica e farmacodinamica di rivaroxaban nei partecipanti. Il principale risultato di sicurezza era il sanguinamento maggiore e un sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante. Le analisi erano per protocollo. Gli esiti di efficacia predefiniti erano: tromboembolia venosa sintomatica ricorrente, e peggioramento asintomatico alla ripetizione del test di *imaging* alla fine del periodo di trattamento dello studio.

Tra l'11 febbraio 2013 e il 20 dicembre 2017, sono stati arruolati 93 bambini (10 bambini di età inferiore ai 6 mesi; 15 bambini dai 6 mesi a 1 anno; 25 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni; 32 bambini dai 6 agli 11 anni; e 11 bambini di età 12-17 anni). Ottantanove bambini (96%) hanno completato il trattamento (30 giorni di trattamento, o 7 giorni in quelli di età inferiore ai 6 mesi) e 93 (100%) bambini hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio. Nessuno dei bambini ha avuto un'emorragia maggiore e quattro (4%, 95% CI 1.2–10.6) di questi bambini hanno avuto un'emorragia non grave clinicamente rilevante (tre bambini di età compresa tra 12 e 17 anni con emorragia e un bambino di età compresa tra 6 e 11 anni con sanguinamento gengivale). Non è stata riscontrata tromboembolia venosa ricorrente sintomatica in alcun paziente (0%, 0.0-3.9). Ventiquattro (32%) dei 75 pazienti con *imaging* ripetuto hanno risolto il loro carico trombotico, 43 (57%) pazienti sono migliorati e otto (11%) pazienti sono rimasti invariati. Nessun paziente è peggiorato. Il regime terapeutico di una somministrazione una volta al giorno è stato confermato nei bambini con peso corporeo di almeno 30 kg, e quello di una somministrazione due volte al giorno nei bambini con peso corporeo di almeno 20 kg e inferiore a 30 kg. I bambini con basso peso corporeo (<20 kg, in particolare <12 kg) hanno dimostrato basse concentrazioni ematiche di rivaroxaban. Sessantuno (66%) dei 93 bambini hanno avuto eventi avversi durante lo studio. L'iperpiressia è stato l'evento avverso più comune (10 [11%] eventi), e anemia e neutropenia o neutropenia febbrile sono stati i più frequenti (quattro [4%] eventi). Nessun bambino è morto o ha interrotto rivaroxaban a causa di eventi avversi. In conclusione, il trattamento con rivaroxaban aggiustato per il peso corporeo sembra essere sicuro anche nei bambini. Il trattamento con i regimi terapeutici definiti nello studio è stato confermato nei bambini con peso corporeo di almeno 20 kg, mentre, i regimi di trattamento per i bambini con peso corporeo inferiore a 20 kg saranno rimodulati e rivalutati nello studio di Fase 3 EINSTEIN-Jr nei bambini con tromboembolia venosa acuta.

Per la prima volta l'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali è stato dunque testato in uno studio di Fase 2 anche nella popolazione pediatrica, molto spesso "dimenticata" dai grandi trial. Infatti, fino ad ora l'unica strategia anticoagulante possibile in questa tipologia di pazienti era la somministrazione di eparina o di dicumarolici, con tutte le difficoltà di somministrazione, di dosaggio e di permanenza nel *range* terapeutico che questi comportano. D'altronde, il tasso di complicanze legate al posizionamento di cateteri venosi centrali e le complicanze tromboemboliche legate alle procedure chirurgiche sono certamente inferiori rispetto alla popolazione adulta, ma in continuo aumento. Per questo, in un prossimo futuro la possibilità di avere a disposizione farmaci così maneggevoli e così

sicuri permetterà certamente di modificare in maniera significativa e sostanziale l'attuale pratica clinica, anche nella popolazione pediatrica.