

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

XARELTO (RIVAROXABANO)

Tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo, bebés e crianças pequenas, crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos após, pelo menos, 5 dias de tratamento anticoagulante parentérico inicial.

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12/01/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/02/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Rivaroxabano

Nome do medicamento: Xarelto

Apresentações:

Frasco – 1 unidade – 2,625mg; granulado para suspensão oral, 1mg/ml, nº registo 5808175;

Frasco – 1 unidade – 5,25mg; granulado para suspensão oral, 1mg/ml, nº registo 5808167.

Titular da AIM: Bayer AG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo, bebés e crianças pequenas, crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos após, pelo menos, 5 dias de tratamento anticoagulante parentérico inicial.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Xarelto (Rivaroxabano) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo, bebés e crianças pequenas, crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos após, pelo menos, 5 dias de tratamento anticoagulante parentérico inicial

Face ao comparador heparinas de baixo peso molecular (HBPM), o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Xarelto (Rivaroxabano), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A etiologia do Tromboembolismo Venoso (TEV) na população pediátrica difere das causas subjacentes nos adultos. Em geral, a incidência do TEV na população pediátrica é menor do que na população adulta, o que pode ser atribuído a um endotélio vascular intacto, diferenças fisiológicas nos fatores de coagulação com a idade, menor capacidade de produção de trombina e níveis elevados de α -2-macroglobulina. A lesão da parede celular endotelial ocorre em momentos de infecção, trauma e cirurgia que vão desencadear a cascata de coagulação para a formação de trombina, levando, por sua vez, a um risco aumentado de trombose. Deste modo, as causas do TEV em idade pediátrica podem ser consideradas sob a tríade de Virchow, a qual inclui 3 componentes: estase venosa, hipercoagulabilidade sanguínea e lesão do revestimento endotelial. Quando ≥ 1 componente da tríade de Virchow é ativado, o TEV ocorre.¹

Estima-se que a incidência anual de TEV em idade pediátrica seja de 0,7 a 1 casos por 100000 crianças/ano. A nível de incidência estima-se igualmente um valor próximo de 5,3 por 10000 crianças hospitalizadas/ano. A incidência parece semelhante independentemente do sexo.²

O TEV em idade pediátrica é considerado um problema grave devido ao seu potencial de mortalidade e complicações significativas associadas, incluindo embolismo pulmonar (EP), eventos cerebrovasculares e síndrome pós-trombótica (PTS). Em contraste com os adultos, a maioria dos episódios de trombose na população pediátrica não é de natureza espontânea e, portanto, apresentam menor risco de recorrência a longo prazo, assim que o fator precipitante seja removido.³ Em 95% dos casos, o TEV em idade pediátrica está relacionado a condições subjacentes, nomeadamente presença de um cateter venoso central (CVC), cancro, doença cardíaca congénita, cirurgia, síndrome nefrótica, doença inflamatória intestinal e lúpus eritematoso sistémico, ou seja, é predominantemente observado em crianças com graves problemas de saúde.¹ De facto, o fator de risco mais comum em neonatos e crianças é a presença de um CVC, inserido frequentemente em crianças que requerem tratamentos mais intensivos, como quimioterapia, nutrição parentérica e antibióticos de longo prazo, uma vez que o CVC interrompe o fluxo sanguíneo normal o que pode aumentar o risco de trombose. Além disso, o TEV em idade pediátrica pode também estar relacionado com fatores protrombóticos hereditários, incluindo trombofilia hereditária, FVIII, proteína C, entre outros.³ Quanto à sintomatologia, o TEV pode ser sintomático, apresentando-se com sintomas de inchaço e dor nos membros. Noutros casos é assintomático, sendo diagnosticado por imagens radiológicas que devem incluir ultrassonografia da veia jugular e venografia bilateral do membro superior.³ Como resultado da melhoria do tratamento e da

sobrevida de crianças com doenças crônicas ou potencialmente fatais e do aumento do conhecimento dos pediatras, o TEV começa a ser diagnosticado com maior frequência na infância, pelo que o conhecimento da extensão dos efeitos tardios do TEV na população pediátrica torna-se indispensável. Existem reduzida evidência científica referente ao risco de recidiva de TEV e do impacto da administração de diferentes esquemas de anticoagulação na redução deste risco quando comparado com placebo/ausência de intervenção.⁴

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Na ausência de dados sobre eficácia e segurança dos anticoagulantes na população pediátrica, as diretrizes para o tratamento do TEV em idade pediátrica baseiam-se principalmente na extrapolação dos dados disponíveis sobre o tratamento do TEV na população adulta, apesar das diferenças existentes entre adultos e crianças quer no que respeita à epidemiologia e fisiopatologia da trombose, quer no que compreende a fisiologia do sistema de coagulação.⁵

As alternativas terapêuticas disponíveis e com doses ajustadas à idade ou consoante a idade gestacional são a heparina não fracionada (nomeadamente em contexto de insuficiência renal grave), a heparina de baixo peso molecular ou antagonistas da vitamina K.⁶

Contudo, a varfarina possui várias limitações na sua utilização na prática clínica em crianças até aos 12 anos, pelo que a heparina de baixo peso molecular será o utilizado nessas faixas etárias.

As opções indicadas resultam, conforme referido, de extrapolação não existindo estudos em idade pediátrica e são exclusivamente utilizadas por via parentérica.

O Rivaroxabano é um inibidor seletivo do Fator Xa, administrado por via oral, com opção de ajuste de dose ao peso corporal. A inibição do fator Xa interrompe as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea, inibindo a formação de trombina e o desenvolvimento de trombos. O rivaroxabano não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos sobre as plaquetas.^{6,7}

Adequação das apresentações à posologia

A apresentação submetida no pedido de financiamento cumpre com a posologia estipulada no RCM e, em caso de pedido de comparticipação, o dimensionamento previsto para a DCI cumpre com a Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro. Dada a posologia de acordo com o peso corporal, prevê-se desperdício.

Número de doentes

Estima-se que a incidência anual de TEV em idade pediátrica seja de 0,7 a 1 casos por 100000 crianças/ano. A nível de incidência estima-se igualmente um valor próximo de 5,3 por 10000 crianças hospitalizadas/ano.

Horizonte temporal

O tempo médio global de tratamento do estudo foi de 148.1 dias (mediana 97 dias) para indivíduos com trombose do seio venoso central ou TEV relacionado / não relacionado com cateter e de 61.4 dias (mediana 60.5 dias) para indivíduos com TEV associado a cateter central e idade inferior a dois anos. As recomendações internacionais apontam para um período de tratamento máximo de 6 meses, sendo em média praticados esquemas terapêuticos de mais curta duração.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do rivaroxabano na indicação *“tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo, bebês e crianças pequenas, crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos após, pelo menos, 5 dias de tratamento anticoagulante parentérico inicial”*.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Recém-nascidos de termo, bebês e crianças pequenas, crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, com tromboembolismo venoso (TEV) após 5 dias de tratamento anticoagulante parentérico inicial.	Rivaroxabano	HBPM

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela II. A Comissão classificou estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Mortalidade	9	Crítico
Qualidade de Vida	8	Crítico
Ocorrência de embolia Pulmonar	8	Crítico
Ocorrência de TEV	8	Crítico
Sintomatologia associada a TEV	7	Crítica
Variação do volume de trombo assintomático por técnicas imagiológicas	6	Importante
Medidas de Segurança		
Taxa de eventos adversos	5	Importante
Taxa de eventos adversos graves	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Taxa de hemorragia grave	8	Crítica
Taxa de hemorragia não grave	6	Importante
Mortalidade por toxicidade	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- **Estudo de fase I (Kubitza, 2018):** estudo de braço único para titulação de dose;
- **Estudo de fase II (Monagle, 2019):** estudo de braço único para titulação de dose;
- **Estudo EINSTEIN-Jr^{8,9}:** ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, aberto, com dois braços de intervenção comparando rivaroxabano com anticoagulação *standard of care* em crianças com TV.

Estudos excluídos na avaliação:

- **Estudos de fase I e II (Kubitza, 2018, Monagle, 2019):** excluídos por se tratarem de estudos de braço único para determinação de dosagem do fármaco, não possibilitam avaliação comparativa.

Estudos incluídos na avaliação:

Estudo EINSTEIN-Jr^{8,9}

Desenho do estudo

Ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, aberto, com dois braços de intervenção comparando rivaroxabano com anticoagulação *standard of care* em crianças com TV.

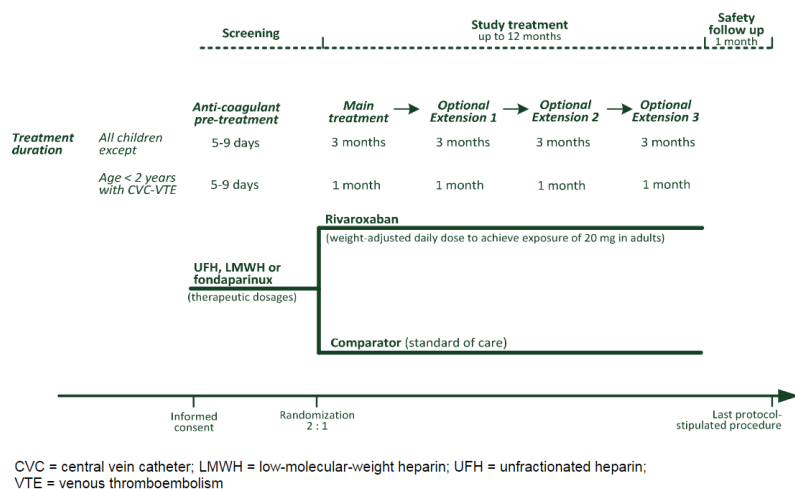


Figura 1 - Desenho do ensaio clínico (fonte: referência 9)

Critérios de inclusão e exclusão

Os Critérios de inclusão (cumulativos) foram:

- Crianças com idade inferior a 18 anos
- Com diagnóstico confirmado de TEV
- Submetidas a tratamento inicial com HNF, HBPM ou Fondaparinux
- Necessidade de tratamento durante 90 dias (para crianças com idade < a 2 anos considerada a necessidade de pelo menos 30 dias)
- Para crianças com idade inferior a 6 meses: idade gestacional ao nascimento de, pelo menos, 37 semanas; alimentação oral ou sonda nasogástrica com pelo menos 10 dias de adaptação; peso corporal igual ou superior a 2600gr.

Os principais critérios de exclusão incluíam:

- Hemorragia ativa ou risco hemorrágico contraindicando terapêutica anticoagulante
- Taxa de filtração glomerular <30mL/min/1.73 m²
- Doença hepática associada a coagulopatia ou a elevação das provas hepáticas
- Contagem de plaquetas inferior a 50000
- Hipertensão arterial mantida e não controlada caracterizada com valores acima do percentil 95 para a idade
- Esperança de vida inferior a 3 meses
- Uso concomitante de inibidores da CYP3A4 e P-gp, como antimicóticos (cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, caso utilizados sistemicamente)
- Utilização de indutores da CYP3A4: rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoína ou carbamazepina
- Potencial de gravidez sem utilização de contraceptivos, gravidez ou amamentação
- Hipersensibilidade ou contraindicação para o tratamento ou comparador(es)
- Incapacidade de colaboração com os procedimentos exigidos no estudo
- Participação em estudo com fármaco ou dispositivo no espaço de 30 dias anteriores à aleatorização

Aleatorização e ocultação

A aleatorização foi realizada num rácio de 2:1 para receber rivaroxabano ou anticoagulantes convencionais.

Xarelto (Rivaroxabano)

A aleatorização foi estratificada de acordo com a categoria de idade, local do TV, TV relacionada com cateter, TV dos membros superiores ou inferiores, pulmões, coração direito no caso da TV não relacionada com cateter.

A aleatorização foi realizada através de um sistema de resposta interativo através de blocos permutados de 3.

Os clínicos e doentes e investigadores envolvidos no estudo não estavam ocultados em relação aos braços de tratamento (*open-label*). Não é claro se os avaliadores estavam ocultados.

Outcomes

A análise realizada neste estudo teve em conta os **outcomes de eficácia**:

- Primário: recorrência de TEV sintomático;
- Secundário: indicador composto por recorrência de TEV sintomático e deterioração assintomática de risco trombótico por via imagiológica;
- Outros: Embolia pulmonar fatal ou não fatal; indicadores compostos de recorrência de TEV sintomático e deterioração assintomática sem aumento de risco trombótico por via imagiológica.

A análise realizada neste estudo teve em conta os **outcomes de segurança**:

- Primário: Hemorragia major e hemorragia clinicamente relevante, mas não-major
- Outros: Mortalidade total; outros eventos vasculares (enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral)
-

Procedimentos

O início da terapêutica com rivaroxabano, após 5 a 9 dias de terapêutica com um dos anticoagulantes convencionais, decorreu da seguinte maneira:

- Após 4 horas de interrupção da HNF
- Após 12 horas da última injeção de HBPM no caso de esquemas de tratamentos BID
- Após 24 horas da última injeção de fondaparinux ou HBPM em esquema de dose única diária

No grupo comparador manteve-se o tratamento com um dos anticoagulantes da fase pré-tratamento ou realizou-se a mudança para varfarina com um intervalo terapêutico entre 2-3.

As crianças no grupo controlo mantiveram a anticoagulação com heparina ou iniciaram antagonistas da vitamina K, à discrição do clínico.

Foram realizadas consultas de seguimento mensais, tendo sido aplicado um questionário para medir os *outcomes* do estudo.

No final do período de tratamento principal, foi repetida a avaliação imagiológica, desde que isso não significasse anestesia ou radiação adicional necessária.

Análise estatística

Não foi possível realizar um estudo de não-inferioridade com poder adequado dada a baixa incidência de TV em crianças. Não foi realizado cálculo de amostra formal. A equipa de investigação planeou a integração de, pelo menos, 1270 crianças distribuídas pelas diversas faixas etárias.

As análises de eficácia foram realizadas na população por intenção de tratar (ITT) e as análises de segurança em todas as crianças que receberam pelo menos 1 dose de tratamento.

As análises de eficácia e segurança foram realizadas através de um modelo de riscos proporcionais de Cox, estratificado por evento índice. Foram calculadas diferenças de risco absolutas com intervalos de 95% associados. Foram construídas curvas de Kaplan-Meier para demonstrar a distribuição de eventos durante o tempo do estudo.

Resultados

No total, 500 doentes participaram no estudo, 335 doentes no braço de tratamento e 165 no braço controlo.

O tempo médio global de tratamento foi de 148.1 dias (mediana 97 dias) para indivíduos com trombose do seio venoso central ou TEV relacionado / não relacionado com cateter e de 61.4 dias (mediana 60.5 dias) para indivíduos com TEV associado a cateter central e idade inferior a dois anos. A duração média de tratamento foi similar entre grupos (tratamento/comparador).

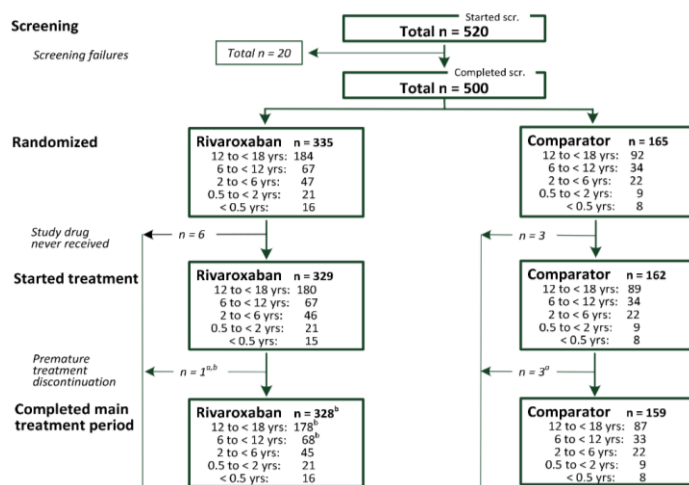


Figura 2 - Fluxograma do estudo (fonte: referência 9).

As características demográficas estavam equilibradas entre os grupos.

Tabela 3 - Caracterização demográfica por coortes de idades (fonte: referência 9).

	12-<18 years		6-<12 years		2-<6 years	
	Rivaroxaban N=184 (100%)	Comparator N=92 (100%)	Rivaroxaban N=67 (100%)	Comparator N=34 (100%)	Rivaroxaban N=47 (100%)	Comparator N=22 (100%)
Sex						
Male	87 (47.3%)	37 (40.2%)	43 (64.2%)	19 (55.9%)	23 (48.9%)	13 (59.1%)
Female	97 (52.7%)	55 (59.8%)	24 (35.8%)	15 (44.1%)	24 (51.1%)	9 (40.9%)
Race						
White	158 (85.9%)	73 (79.3%)	51 (76.1%)	23 (67.6%)	40 (85.1%)	17 (77.3%)
Black	7 (3.8%)	8 (8.7%)	2 (3.0%)	4 (11.8%)	1 (2.1%)	0
Asian	3 (1.6%)	2 (2.2%)	9 (13.4%)	1 (2.9%)	2 (4.3%)	2 (9.1%)
American Indian or Alaska native	0	1 (1.1%)	0	1 (2.9%)	0	0
Native Hawaiian or other pacific islander	0	0	0	0	1 (2.1%)	0
Not reported	13 (7.1%)	8 (8.7%)	5 (7.5%)	5 (14.7%)	3 (6.4%)	3 (13.6%)
Multiple	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
Age (years)						
n	184	92	67	34	47	22
Mean (SD)	15.73 (1.48)	15.74 (1.62)	8.90 (1.75)	9.04 (1.71)	3.91 (1.18)	4.12 (1.24)
Median	16.02	16.10	8.88	8.94	3.68	3.73
Range	12.2-18.0	12.0-18.0	6.2-11.8	6.2-11.9	2.1-6.0	2.3-5.9
Weight (kg)						
n	184	92	67	34	47	22
Mean (SD)	68.38 (19.46)	64.45 (18.59)	30.67 (10.91)	33.11 (11.40)	15.88 (3.39)	16.32 (3.24)
Median	65.00	61.85	27.90	29.80	15.50	15.45
Range	27.2-135.2	31.7-159.7	17.0-71.0	19.0-72.0	10.1-25.0	8.6-22.0
Height (cm)						
n	181	89	65	33	45	22
Mean (SD)	168.04 (11.09)	167.92 (9.62)	133.17 (12.55)	132.07 (12.91)	101.1 (10.13)	102.73 (9.41)
Median	169.10	167.50	131.00	132.00	101.00	101.50
Range	125.0-200.7	145.5-198.0	112.0-166.0	98.0-163.0	81.5-126.0	78.0-118.0
BMI (kg/m²)						
n	181	89	65	33	45	22
Mean (SD)	24.15 (6.51)	22.57 (5.81)	16.97 (3.33)	18.35 (4.07)	15.48 (1.97)	15.36 (1.59)
Median	22.13	21.33	16.00	16.74	15.06	14.88
Range	14.3-45.9	13.2-50.7	12.2-26.5	13.2-31.4	11.7-22.0	11.6-19.2

	0.5 - <2 years		Birth - <0.5 year	
	Rivaroxaban N=21 (100%)	Comparator N=9 (100%)	Rivaroxaban N=16 (100%)	Comparator N=8 (100%)
Sex				
Male	11 (52.4%)	4 (44.4%)	11 (68.8%)	7 (87.5%)
Female	10 (47.6%)	5 (55.6%)	5 (31.3%)	1 (12.5%)
Race				
White	12 (57.1%)	7 (77.8%)	10 (62.5%)	4 (50.0%)
Black	2 (9.5%)	0	1 (6.3%)	0
Asian	4 (19.0%)	1 (11.1%)	2 (12.5%)	2 (25.0%)
Not reported	3 (14.3%)	0	3 (18.8%)	2 (25.0%)
Multiple	0	1 (11.1%)	0	0
Age (months)				
n	21	9	16	8
Mean (SD)	12.85 (5.77)	15.71 (5.68)	2.23 (1.88)	0.95 (0.56)
Median	12.16	15.61	1.61	0.82
Range	6.1 – 22.4	6.3 – 23.6	0.2 – 5.6	0.4 – 1.8
Weight (kg)				
n	21	9	16	8
Mean (SD)	9.40 (2.37)	9.99 (2.69)	3.94 (0.92)	3.60 (0.85)
Median	9.40	8.80	3.90	3.20
Range	5.4 – 15.1	7.0 – 14.0	2.7 – 6.0	3.0 – 5.5
Height (cm)				
n	19	9	16	7
Mean (SD)	72.99 (7.99)	77.41 (6.58)	53.81 (4.51)	51.29 (4.81)
Median	72.00	78.00	53.55	51.00
Range	59.00 – 87.00	66.00 – 86.00	46.0 – 62.0	42.5 – 58.5
BMI (kg/m ²)				
n	19	9	16	7
Mean (SD)	16.93 (2.62)	16.42 (2.39)	13.43 (1.46)	13.41 (2.41)
Median	16.25	16.07	13.18	12.30
Range	13.6 – 24.2	13.4 – 20.3	10.4 – 16.1	10.6 – 17.2

FAS = full analysis set; BMI = body mass index; SD = standard deviation

Location of Event	12-18 years		6-12 years		2-6 years		birth - <2 years	
	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator	Rivaroxaban	Comparator
All	N=184	N=92	N=67	N=34	N=47	N=22	N=37	N=17
Lower extremity	77 (41.8%)	31 (33.7%)	11 (16.4%)	8 (23.5%)	9 (19.1%)	5 (22.7%)	15 (40.5%)	9 (52.9%)
Caval vein	2 (1.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (5.9%)
Portal vein	1 (0.5%)	0	2 (3.0%)	1 (2.9%)	1 (2.1%)	0	1 (2.7%)	0
Renal vein	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	3 (8.1%)	0
Right side of the heart	3 (1.6%)	2 (2.2%)	3 (4.5%)	2 (5.9%)	2 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (2.7%)	0
Lung	46 (25.0%)	29 (31.5%)	3 (4.5%)	0	0	2 (9.1%)	0	0
Upper extremity	27 (14.7%)	15 (16.3%)	7 (10.4%)	4 (11.8%)	4 (8.6%)	0	0	1 (5.9%)
Jugular vein	12 (6.5%)	6 (6.5%)	8 (11.9%)	2 (5.9%)	8 (17.0%)	2 (9.1%)	13 (35.1%)	1 (5.9%)
Cerebral vein and sinus	16 (8.7%)	9 (9.8%)	31 (46.3%)	17 (50.0%)	23 (48.9%)	12 (54.5%)	4 (10.8%)	5 (29.4%)
All CVST*	N=16	N=9	N=31	N=17	N=23	N=12	N=4	N=5
CVST	16 (100.0%)	9 (100.0%)	31 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)	12 (100.0%)	4 (100.0%)	5 (100.0%)
All non-CVC-VTE**	N=139	N=72	N=20	N=9	N=5	N=3	N=7	N=1
Lower extremity	76 (54.7%)	31 (43.1%)	9 (45.0%)	6 (66.7%)	3 (60.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	0
Caval vein	1 (0.7%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Portal vein	1 (0.7%)	0	1 (5.0%)	1 (11.1%)	1 (20.0%)	0	1 (14.3%)	0
Renal vein	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	3 (42.9%)	0
Right side of the heart	1 (0.7%)	1 (1.4%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
Lung	46 (33.1%)	29 (40.3%)	3 (15.0%)	0	0	2 (66.7%)	0	0
Upper extremity	9 (6.5%)	9 (12.5%)	2 (10.0%)	2 (22.2%)	0	0	0	1 (100.0%)
Jugular vein	5 (3.6%)	2 (2.8%)	2 (10.0%)	0	1 (20.0%)	0	1 (14.3%)	0
All CVC-VTE	N=29	N=11	N=16	N=8	N=19	N=7	N=26	N=11
Lower extremity	1 (3.4%)	0	2 (12.5%)	2 (25.0%)	6 (31.6%)	4 (57.1%)	13 (50.0%)	9 (81.8%)
Caval vein	1 (3.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)
Portal vein	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
Renal vein	0	0	0	0	0	0	0	0
Right side of the heart	2 (6.9%)	1 (9.1%)	2 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (10.5%)	1 (14.3%)	1 (3.8%)	0
Lung	0	0	0	0	0	0	0	0
Upper extremity	18 (62.1%)	6 (54.5%)	5 (31.3%)	2 (25.0%)	4 (21.1%)	0	0	0
Jugular vein	7 (24.1%)	4 (36.4%)	6 (37.5%)	2 (25.0%)	7 (36.8%)	2 (28.6%)	12 (46.2%)	1 (9.1%)

FAS = full analysis set; CVC-VTE = catheter-related venous thromboembolism; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis

*All children with CVST had their clot not in relation to the use of catheters.

** Excluding CVST

	Rivaroxaban N=335 (100%)	Comparator N=165 (100%)	Total N=500 (100%)
Unprovoked	31 (9.3%)	25 (15.2%)	56 (11.2%)
Provoked	303 (90.4%)	135 (81.8%)	438 (87.6%)
Transient risk factor only	151 (45.1%)	85 (51.5%)	236 (47.2%)
Persistent risk factor only	62 (18.5%)	25 (15.2%)	87 (17.4%)
Persistent and transient risk factors	90 (26.9%)	25 (15.2%)	115 (23.0%)
Unconfirmed/unknown	1 (0.3%)	5 (3.0%)	6 (1.2%)
Number of risk factors			
1	158 (47.2%)	82 (49.7%)	240 (48.0%)
2	109 (32.5%)	37 (22.4%)	146 (29.2%)
3	34 (10.1%)	15 (9.1%)	49 (9.8%)
4	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)

Eficácia

Outcome primário:

Index event	Location	Rivaroxaban		Comparator	
		Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
Any	Any	1.2% (4/ 335)	0.4 - 3.0%	3.0% (5/ 165)	1.2 - 6.6%
	lower extremity	1.8% (2/ 112)		5.7% (3/ 53)	
	lung	2.0% (1/ 49)		3.2% (1/ 31)	
	upper extremity*	2.6% (1/ 38)		0.0% (0/ 20)	
	CVST	0.0% (0/ 74)		2.3% (1/ 43)	
CVST	Any	0.0% (0/ 74)	0.0 - 4.8%	2.3% (1/ 43)	0.1 - 11.8%
CVC-VTE	Any	0.0% (0/ 90)	0.0 - 3.9%	0.0% (0/ 37)	0.0 - 8.3%
Non-CVC-VTE	Any	2.3% (4/ 171)	0.8 - 5.6%	4.7% (4/ 85)	1.6 - 11.2%
(excluding CVST)	lower extremity	2.2% (2/ 90)		7.9% (3/ 38)	
	lung	2.0% (1/ 49)		3.2% (1/ 31)	
	upper extremity	9.1% (1/ 11)		0.0% (0/ 12)	

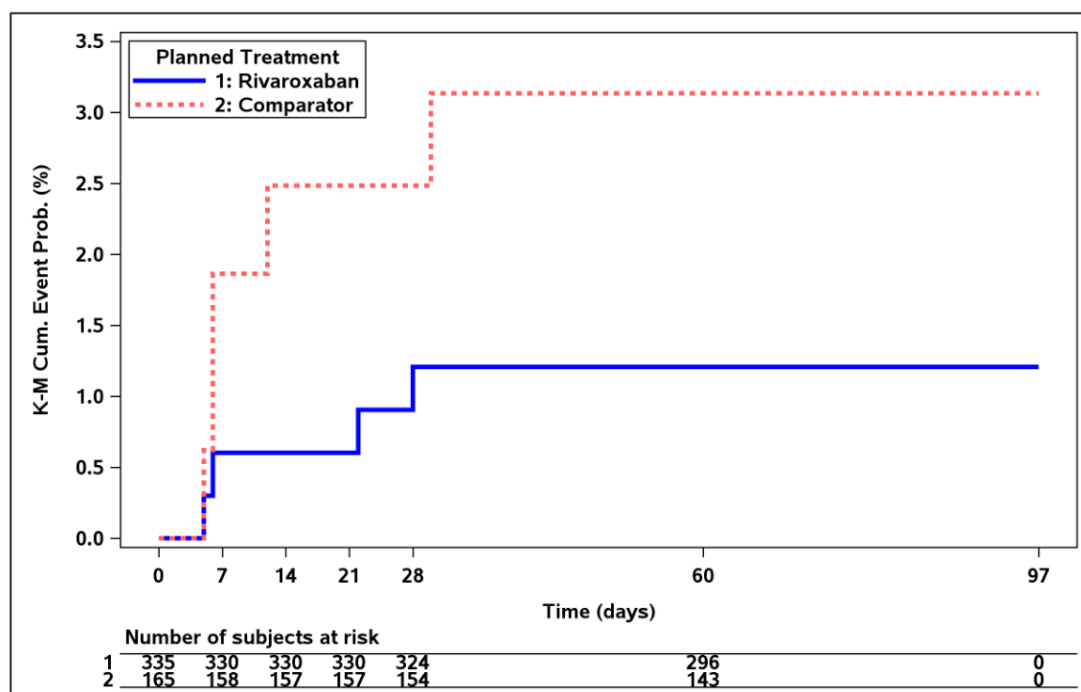
CI = confidence interval; CVC = central venous catheter; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis; FAS = full analysis set; VTE = venous thromboembolism

Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk

number at risk = number of subjects in reference population

*Upper extremity venous thrombosis includes axillary and subclavian vein thrombosis.

Figura 3 - Incidência de TEV durante o período de análise e comparação entre grupos (intervenção/comparador)



FAS = full analysis set; K-M Cum. Event Prob. = Kaplan-Meier cumulative events probability

Figura 4 - Probabilidade cumulativa de eventos de TEV no grupo de intervenção e comparador

Outros outcomes de eficácia:

		Rivaroxaban N = 335		Comparator N = 165	
		Incidence	95% CI	Incidence	95% CI
Composites	Recurrent VTE + major bleeding	4 (1.2%)	0.4 - 3.0%	7 (4.2%)	2.0 - 8.4%
	Recurrent VTE + asymptomatic deterioration + no relevant change on repeat imaging	21 (6.3%)	4.0 - 9.2%	19 (11.5%)	7.3 - 17.4%
	Recurrent VTE + other clinically significant thrombosis	5 (1.5%)	0.6 - 3.4%	6 (3.6%)	1.6 - 7.6%
Individual outcomes	Major bleeding	0		2 (1.2%)	
	Recurrent VTE	4 (1.2%)		5 (3.0%)	
	Asymptomatic deterioration	1 (0.3%)		1 (0.6%)	
	No relevant change on repeat imaging	16 (4.8%)		13 (7.9%)	
	Normalization without recurrent VTE	128 (38.2%)	33.0 - 43.5%	43 (26.1%)	19.8 - 33.0%
	Fatal or non-fatal pulmonary embolism	1 (0.3%)	0.0 - 1.6%	1 (0.6%)	0.0 - 3.1%
	Other clinically significant thrombosis	1 (0.3%)		2 (1.2%)	

FAS = full analysis set; VTE = venous thromboembolism

Note: Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk

number at risk = number of subjects in reference population

*Upper extremity venous thrombosis includes axillary and subclavian vein thrombosis.

Figura 5 - Descrição de outcomes secundários, individuais ou compostos

Risco de trombose segundo avaliação imagiológica final:

Outcome	Rivaroxaban N=335 (100%)	Comparator N= 165 (100%)
Thrombotic burden assessment at repeated imaging including recurrent VTE	335 (100.0%)	165 (100.0%)
Normalized	128 (38.2%)	43 (26.1%)
Improved	129 (38.5%)	75 (45.5%)
Uncertain	57 (17.0%)	28 (17.0%)
No relevant change	16 (4.8%)	13 (7.9%)
Deterioration	1 (0.3%)	1 (0.6%)
Recurrent VTE	4 (1.2%)	5 (3.0%)

VTE = venous thromboembolism; FAS = full analysis set

Figura 6 - Descrição do risco de TEV avaliado imagiologicamente no final do período de tratamento

Pela análise de *dropouts* na incidência de eventos se verifica que os mesmos não apresentam impacto que sugira enviesamento dos resultados obtidos e partilhados nesta análise:

Missing not at random assumption for the rivaroxaban groups	Comparison	Incidences (95% CrI)	Risk ratio (95% CrI)
IMHR=1.0	Rivaroxaban vs. Comparator	1.2% (0.3-2.7%) vs. 3.1% (1.1-6.4%)	0.38 (0.089-1.46)
IMHR=1.5	Rivaroxaban vs. Comparator	1.2% (0.3-2.7%) vs. 3.1% (1.0-6.3%)	0.38 (0.090-1.49)
IMHR=2.0	Rivaroxaban vs. Comparator	1.2% (0.3-2.7%) vs. 3.1% (1.0-6.3%)	0.38 (0.093-1.49)

CrI = credible interval; IMHR = informative missingness hazard ratio; FAS = full analysis set

Figura 7 - Descrição do impacto da descontinuação de seguimento na incidência de eventos

Segurança:

A análise de resultados relacionados com a segurança parece indicar um perfil semelhante entre comparadores, registando-se uma elevada taxa de eventos adversos em ambos os grupos (75.3%-83.3%). Apesar de apresentar um valor relativo de eventos adversos superior, o grupo submetido a rivaroxabano apresenta um perfil de gravidade aparentemente menor que o comparador conforme registado nas figuras 14 e 15.

	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events		
Any AE	274 (83.3)	122 (75.3)
Maximum intensity for any AE		
Mild	130 (39.5)	55 (34.0)
Moderate	102 (31.0)	44 (27.2)
Severe	42 (12.8)	23 (14.2)
Any study drug-related AE	90 (27.4)	27 (16.7)
Maximum intensity for study drug-related AE		
Mild	64 (19.5%)	18 (11.1%)
Moderate	22 (6.7%)	7 (4.3%)
Severe	4 (1.2%)	2 (1.2%)
Any AE related to procedure required by the protocol	12 (3.6%)	15 (9.3%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	11 (3.3%)	3 (1.9%)
Any SAE	71 (21.6%)	32 (19.8%)
Any study drug-related SAE	7 (2.1%)	2 (1.2%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study drug	7 (2.1%)	1 (0.6%)
AE with outcome death	1 (0.3%)	0

SAF = safety analysis set; AE = adverse event; SAE = serious adverse event

Figura 8 - Caracterização dos eventos adversos registados por intervenção e comparador

	Worst outcome	Rivaroxaban N=329 (100%)	Comparator N=162 (100%)
Number (%) of children with at least one TEAE	Total	274 (83.3%)	122 (75.3%)
	Recovered/resolved	176 (53.5%)	68 (42.0%)
	Recovering/resolving	30 (9.1%)	14 (8.6%)
	Recovered/resolved with sequelae	0	2 (1.2%)
	Not recovered/not resolved	65 (3.0%)	37 (22.8%)
	Fatal	1 (0.3%)	0
	Unknown	2 (0.6%)	1 (0.6%)

TEAE = treatment emergent adverse event; SAF = safety analysis set

Only the worst outcome is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual

Figura 9 - Descrição dos eventos adversos com necessidade de tratamento emergente por grupo de intervenção e comparador

Ocorreram duas mortes no grupo rivaroxabano não atribuíveis ao tratamento.

Não se registaram mortes no grupo comparador.

Foi realizada uma análise descritiva dos casos com eventos adversos graves necessitando de tratamento emergente e que se encontra refletida na figura 16:

age/sex/race	Primary SOC/ preferred term	Intensity	Action taken	Duration (days)
Rivaroxaban				
7.7/f/w	Renal and urinary disorders Urinary retention	Severe	Drug withdrawn	3
15.1/m/w	Gastrointestinal disorders Gastric haemorrhage	Mild	Drug interrupted	2
3.7/f/w	Vascular disorders Haemorrhage	Severe	Drug withdrawn	2
17.9/f/w	Renal and urinary disorders Urinary bladder haemorrhage	Mild	Dose not changed	2
	Renal and urinary disorders Urinary bladder haemorrhage	Moderate	Drug interrupted	5
8.9/f/w	Eye disorders Retinal haemorrhage	Moderate	Dose not changed	16
11.3/f/nr	Gastrointestinal disorders Enterocolitis haemorrhagic	Moderate	Dose not changed	5
1.7/f/w	Injury, poisoning and procedural complications Procedural haemorrhage	Mild	Drug withdrawn	2
Comparator				
0.5/m/w	Injury, poisoning and procedural complications Subdural haemorrhage	Severe	Drug withdrawn	9
0.4mo/m/w	Investigations Oxygen saturation decreased	Severe	Drug interrupted	7

TESAE = treatment emergent serious adverse event; f = female; m = male; mo = month; nr = not reported; w = white; SOC = system organ class

Figura 10 - Eventos adversos graves necessitando de tratamento emergente, por grupo de intervenção e comparador

Na figura 17 identificam-se os eventos adversos com necessidade de tratamento emergente:

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1	Rivaroxaban N=329 (100%)	comparator N=162 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event	11 (3.3%)	3 (1.9%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.3%)	0
Thrombocytopenia	1 (0.3%)	0
Cardiac disorders	1 (0.3%)	0
Low cardiac output syndrome	1 (0.3%)	0
Gastrointestinal disorders	3 (0.9%)	0
Large intestinal haemorrhage	1 (0.3%)	0
Vomiting	2 (0.6%)	0
General disorders and administration site conditions	0	1 (0.6%)
Injection site haematoma	0	1 (0.6%)
Hepatobiliary disorders	1 (0.3%)	0
Hepatic function abnormal	1 (0.3%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.3%)	2 (1.2%)
Procedural haemorrhage	1 (0.3%)	0
Subcutaneous haematoma	0	1 (0.6%)
Subdural haemorrhage	0	1 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.3%)	0
Pain in extremity	1 (0.3%)	0
Nervous system disorders	2 (0.6%)	0
Epilepsy	1 (0.3%)	0
Headache	1 (0.3%)	0
Renal and urinary disorders	3 (0.9%)	0
Haematuria	1 (0.3%)	0
Urinary bladder haemorrhage	1 (0.3%)	0
Urinary retention	1 (0.3%)	0
Reproductive system and breast disorders	0	1 (0.6%)
Menorrhagia	0	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.3%)	0
Pulmonary haemorrhage	1 (0.3%)	0
Vascular disorders	1 (0.3%)	0
Haemorrhage	1 (0.3%)	0
TEAE = treatment emergent adverse event; SAF = safety analysis set; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities		

Figura 11 - Eventos adversos com necessidade de tratamento emergente por sistemas de órgãos

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Mortalidade

Dado o reduzido número de eventos, não foi possível testar comparativamente este *outcome*.

Qualidade de Vida

Não existe evidência comparativa neste *outcome*.

Ocorrência de embolia Pulmonar

Dado o reduzido número de eventos, não foi possível testar comparativamente este *outcome*.

Ocorrência de TEV sintomático

Durante o período de tratamento, no grupo submetido a rivaroxabano foram identificados quatro episódios de recorrência de tromboembolismo venoso sintomático (N=335) enquanto no grupo submetido a anticoagulação *standard of care* se identificaram cinco eventos (N=165), com um hazard ratio (HR) de 0,40, IC 95% CI 0,11–1,41.

Variação do volume de trombo assintomático por técnicas imagiológicas

A avaliação imagiológica mostrou um efeito superior do rivaroxabano em relação aos anticoagulantes convencionais (p=0,012).

Taxa de eventos adversos

Os resultados obtidos apontam para um valor ligeiramente desfavorável no tratamento com rivaroxabano (total de eventos adversos [rivaroxabano/comparador]: 83.3%/75.3%) mas com uma percentagem superior de sequelas não resolvidas no grupo comparador (rivaroxabano/comparador: 3%/22.8%).

Taxa de eventos adversos graves

A taxa de EAs graves relacionados com o tratamento foi ligeiramente superior no grupo sob rivaroxabano em relação aos anticoagulantes convencionais (2,1% vs. 1,2%).

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

A descontinuação por EAs foi ligeiramente superior no grupo sob rivaroxabano em relação aos anticoagulantes convencionais (2,1% vs. 0,6%).

Taxa de hemorragia grave

Hemorragias major ou clinicamente relevantes ocorreram em 10 (3%) de 329 doentes no grupo sob rivaroxabano e em 3 (2%) de 162 doentes no grupo controlo (HR 1,58 IC 95% 0,51–6,27).

Taxa de hemorragia não grave

Não existe evidência comparativa neste *outcome*.

Mortalidade por toxicidade

Não se verificaram mortes por toxicidade no estudo submetido.

7. Qualidade da evidência submetida

Foi classificado o risco de viés do ensaio ENSTEIN-Jr.

Tabela 4 - Avaliação do risco de viés do ensaio.

	Risco de viés					
<i>Estudo</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
ENSTEIN-Jr	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	<i>Estudo não dimensionado para testar não-inferioridade</i>

Nota: “Sim” significa baixo risco de viés.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Considera-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao ensaio ENSTEIN-Jr. Este ensaio comparou o rivaroxabano com a enoxaparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada e fondaparinux. Este ensaio não foi desenhado para testar não-inferioridade, dada a baixa incidência de TEV em idade pediátrica e a dificuldade em recrutar doentes para o ensaio, tendo ocorrido um número baixo de eventos durante o ensaio. Contudo, as estimativas pontuais e margens dos intervalos de confiança são consistentes com os resultados de mortalidade, recorrência de TEV e benefício clínico na população adulta, e não se verificam diferenças estatisticamente significativas nos *outcomes* críticos de eficácia entre o rivaroxabano e os anticoagulantes convencionais.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do rivaroxabano na indicação “*tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo, bebês e crianças pequenas, crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos após, pelo menos, 5 dias de tratamento anticoagulante parentérico inicial*”.

Considera-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao ensaio ENSTEIN-Jr. Este ensaio comparou o rivaroxabano com a enoxaparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada e fondaparinux. Este ensaio não foi desenhado para testar não-inferioridade, dada a baixa incidência de TEV em idade pediátrica e a dificuldade em recrutar doentes para o ensaio, tendo ocorrido um número baixo de eventos durante o ensaio. Contudo, as estimativas pontuais e margens dos intervalos de confiança são consistentes com os resultados de mortalidade, recorrência de TEV e benefício clínico na população adulta, e não se verificam diferenças estatisticamente significativas nos *outcomes* críticos de eficácia entre o rivaroxabano e os anticoagulantes convencionais.

A Comissão considera não haver prova de superioridade do rivaroxabano em relação à HBPM. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda a sua comparticipação, ao abrigo do art.º 14.º, n.º 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No estudo EINSTEIN-Jr, durante o período de tratamento, no grupo submetido a rivaroxabano foram identificados quatro episódios de recorrência de tromboembolismo venoso sintomático (N=335) enquanto no grupo submetido a anticoagulação *standard of care* se identificaram cinco eventos (N=165), com um hazard ratio (HR) de 0,40, IC 95% CI 0,11–1,41.
- A avaliação imagiológica mostrou um efeito superior do rivaroxabano em relação aos anticoagulantes convencionais (p=0,012).
- Não se verificaram mortes por recorrência de TV ou toxicidade.
- Relativamente ao perfil de segurança, verificam-se incidências de EAs ligeiramente superiores no grupo sob rivaroxabano: o total de eventos adversos foi superior no grupo sob rivaroxabano vs. o comparador (83.3% vs. 75.3%), mas com uma percentagem superior de sequelas não resolvidas no grupo comparador (rivaroxabano/comparador: 3%/22.8%).
- A taxa de EAs graves relacionados com o tratamento foi ligeiramente superior no grupo sob rivaroxabano em relação aos anticoagulantes convencionais (2,1% vs. 1,2%).

- A descontinuação por EAs foi ligeiramente superior no grupo sob rivaroxabano em relação aos anticoagulantes convencionais (2,1% vs. 0,6%).
- Hemorragias maior ou clinicamente relevantes ocorreram em 10 (3%) de 329 doentes no grupo sob rivaroxabano e em 3 (2%) de 162 doentes no grupo controlo (HR 1,58 IC 95% 0,51–6,27).

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa terapêutica considerada na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Xarelto (rivaroxabano) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do rivaroxabano na indicação “*tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção da recorrência de TEV em recém-nascidos de termo, bebês e crianças pequenas, crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos após, pelo menos, 5 dias de tratamento anticoagulante parentérico inicial*”.

Considera-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao ensaio ENSTEIN-Jr. Este ensaio comparou o rivaroxabano com a enoxaparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada e fondaparinux. Este ensaio não foi desenhado para testar não-inferioridade, dada a baixa incidência de TEV em idade pediátrica e a dificuldade em recrutar doentes para o ensaio, tendo ocorrido um número baixo de eventos durante o ensaio. Contudo, as estimativas pontuais e margens dos intervalos de confiança são consistentes com os resultados de mortalidade, recorrência de TEV e benefício clínico na população adulta, e não se verificam diferenças estatisticamente significativas nos *outcomes* críticos de eficácia entre o rivaroxabano e os anticoagulantes convencionais.

A Comissão considera não haver prova de superioridade do rivaroxabano em relação à HBPM. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda a sua comparticipação, ao abrigo do art.º 14.º, n.º 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No estudo EINSTEIN-Jr, durante o período de tratamento, no grupo submetido a rivaroxabano foram identificados quatro episódios de recorrência de tromboembolismo venoso sintomático (N=335) enquanto no grupo submetido a anticoagulação *standard of care* se identificaram cinco eventos (N=165), com um hazard ratio (HR) de 0,40, IC 95% CI 0,11–1,41.
- A avaliação imagiológica mostrou um efeito superior do rivaroxabano em relação aos anticoagulantes convencionais (p=0,012).
- Não se verificaram mortes por recorrência de TV ou toxicidade.
- Relativamente ao perfil de segurança, verificam-se incidências de EAs ligeiramente superiores no grupo sob rivaroxabano: o total de eventos adversos foi superior no grupo sob rivaroxabano vs. o comparador (83.3% vs. 75.3%), mas com uma percentagem superior de sequelas não resolvidas no grupo comparador (rivaroxabano/comparador: 3%/22.8%).
- A taxa de EAs graves relacionados com o tratamento foi ligeiramente superior no grupo sob rivaroxabano em relação aos anticoagulantes convencionais (2,1% vs. 1,2%).

- A descontinuação por EAs foi ligeiramente superior no grupo sob rivaroxabano em relação aos anticoagulantes convencionais (2,1% vs. 0,6%).
- Hemorragias major ou clinicamente relevantes ocorreram em 10 (3%) de 329 doentes no grupo sob rivaroxabano e em 3 (2%) de 162 doentes no grupo controlo (HR 1,58 IC 95% 0,51–6,27).

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018; 2: 3292–316.
2. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, et al: British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol*. 2011 Jul;154(2):196-207
3. Macartney CA, Chan AKC. Thrombosis in children. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 763.
4. Chan A, Lensing AWA, Kubitz D, Brown G, Elorza D, Ybarra M, et al. Clinical presentation and therapeutic management of venous thrombosis in young children: a retrospective analysis. *Thromb J*. 2018;16:29
5. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e737S-801S.
6. [Thrombosis in Infants \(dynamimed.com\)](https://dynamimed.com/en/thrombosis-in-infants) [acesso a 12/07/2022]
7. Resumo das Características do Medicamento – Xarelto[®]
8. Male C, Lensing A, Palumbo J, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2019; 7: 18-27
9. Clinical Study Report. ENSTEIN-JR