

**Evidencia Actual sobre la
utilidad de Rivaroxaban en
Cardiología:
*De ROCKET-AF a la Práctica
Clínica Real***

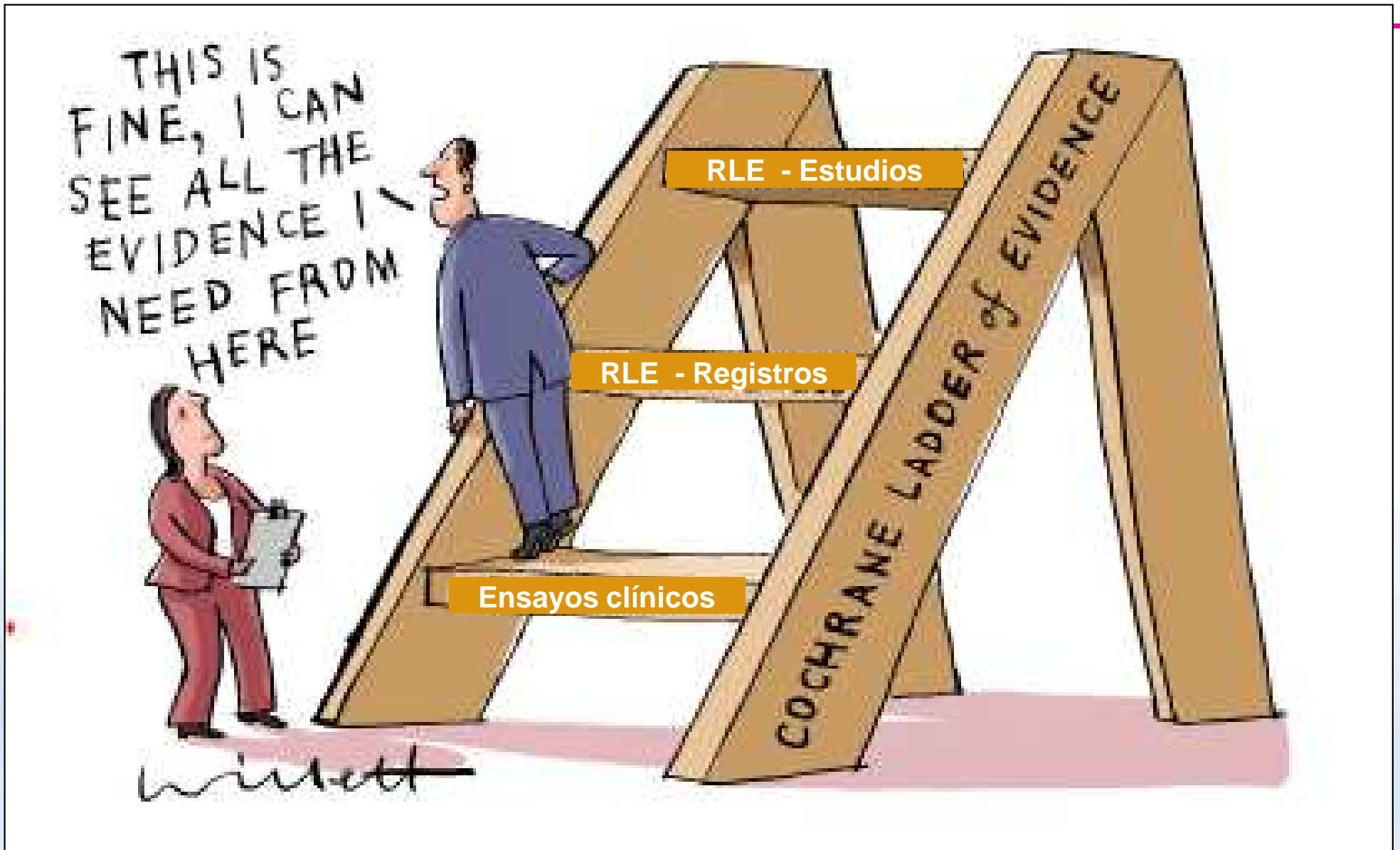
Sergi Ampurdanès

Asesor Médico Área Trombosis

Departamento Médico BAYER

Barcelona 9 de Octubre de 2015





“Real World vs. Clinical Trial”

	<i>‘Real World’ data (efectividad)</i>	<i>Clinical trial data (eficacia)</i>
Pacientes	No seleccionados	Seleccionados
Objetivos principales	Efectividad Seguridad Manejo, practicidad	Eficacia Seguridad
Tamaño muestral	Basado en diferentes variables	Determinado por la potencia estadística necesaria
Beneficios clave	Los pacientes representan la práctica diaria	Pacientes altamente seleccionados y cuidadosamente monitorizados
Limitaciones clave	Las definiciones de eventos y otras variables pueden variar entre distintos centros y a nivel individual. Pueden haber diferencias no identificables. Sesgo de notificación, etc..	¿Los resultados se traducen en la práctica diaria?

Resultados de SEGURIDAD (y eficacia) de Xarelto® en Práctica Real



Original Article

Initiation of rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation at the primary care level:
The Swiss Therapy in Atrial Fibrillation for the Regulation of Coagulation (STAR) Study

Rolf P. Engelberger^{a,b,*}, Georg Noll^c, Dominique Schmidt^d, Adriano Alatri^a, Benedikt Frei^e, Walter E. Kaiser^f, Nils Kucher^{b,g}

From www.bloodjournal.org by guest on January 20, 2015. For personal use only.

Regular Article

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry

Jan Beyer-Westendorf,¹ Kati Förster,¹ Sven Pannach,² Franziska Ebertz,¹ Vera Gelbricht,¹ Christoph Thieme,¹ Franziska Michalski,¹ Christina Köhler,¹ Sebastian Werth,¹ Kurtulus Sahin,³ Luise Tittl,¹ Ulrike Hänsel,¹ and Norbert Weiss¹

¹Center for Vascular Medicine and Department of Medicine III, Division of Angiology, and ²Department of Medicine I, Division of Gastroenterology, University Hospital "Carl Gustav Carus" Dresden, Dresden, Germany; and ³ClinStat GmbH, Institute for Clinical Research and Statistics, Cologne, Germany

Quality and Outcomes

Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban

Sally Tamayo, MD; W. Frank Peacock, MD; Manesh Patel, MD; Nicholas Sicignano, MPH; Kathleen P. Hopf, MPH; Larry E. Fields, MD, MBA; Troy Sarich, PhD; Shujian Wu, MD, PhD; Daniel Yannicelli, MD; Zhong Yuan, MD, PhD
Department of Cardiology (Tamayo), Naval Medical Center, Portsmouth, Virginia; Department of Emergency Medicine (Peacock), Baylor College of Medicine, Houston, Texas; Department of Cardiology (Patel), Duke University Health System and Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina; Department of Clinical Epidemiology (Sicignano, Hopf), Health ResearchTx, Treviso, Pennsylvania; Department of US Medical Affairs (Fields, Yannicelli), Janssen Scientific Affairs, LLC, Raritan, New Jersey; Department of Real World Evidence (Sarich), Janssen Scientific Affairs, LLC, Titusville, New Jersey; Department of Global Medical Organization (Wu), Janssen Research and Development, LLC, Raritan, New Jersey; Department of Epidemiology (Yuan), Janssen Research and Development, LLC, Titusville, New Jersey

Address for correspondence:
W. Frank Peacock, MD, FACEP
Department of Emergency Medicine
Baylor College of Medicine
1504 Taub Loop
Houston, TX 77030
frankpeacock@gmail.com



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehv466

FASTTRACK
ESC Clinical Registry

XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation

A. John Camm^{1*}, Pierre Amarenco², Sylvia Haas³, Susanne Hess⁴, Paulus Kirchhof^{5,6}, Silvia Kuhls⁷, Martin van Eickels⁴, and Alexander G.G. Turpie⁸, on behalf of the XANTUS Investigators

Material exclusivo uso interno



Rivaroxaban en la Práctica Clínica Real – Características pacientes

Estudio	STAR	NOAC Dresden	US DoD PMSS	XANTUS
Autores	Engelberger et al.	Beyer-Westendorf et al.	Tamayo et al.	Camm et al.
Número pacientes	537	1.200	27.467	6.784
CARACTERÍSTICAS BASALES				
Edad	73.3	74	75.7	71.5
Sexo masculino	57 %	51.4	55.5	59.2
HTA	71.1 %	-	75.8 %	74.7 %
DM	25.9 %	-	29.1 %	19.6 %
Ictus/TIA previo	18.1 %	11.4 %	21.2 %	19 %
ICC	17.7 %	-	23.7 %	18.6 %
IR	8.9 %	10.4 %	16.9 %	-
CHADS2	2.2	2.4	2.2	2
CHA2DS2-VASc	3.8	-	3.7	3.4
HAS-BLED	2.4	-	-	-

Rivaroxaban en la Práctica Clínica Real – Registros

Estudio	STAR	NOAC Dresden	US DoD PMSS
Autores	Engelberger et al.	Beyer-Westendorf et al.	Tamayo et al.
Número pacientes	537	1.200	27.467
Periodo de inclusión	Enero 2012 – Mayo 2013	Octubre 2011 – Diciembre 2013	Enero 2013 – Marzo 2014
Inicio Rivaroxaban	100 %	60%	-
Diseño estudio	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo
Seguimiento	90 d.	274 d. (126-454)	455 d.
Ámbito	115 médicos Atención Primaria	230 médicos Hospital/Privada	US Department of Defense
Objetivo primario	Sangrado grave	Sangrado grave	Sangrado grave



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

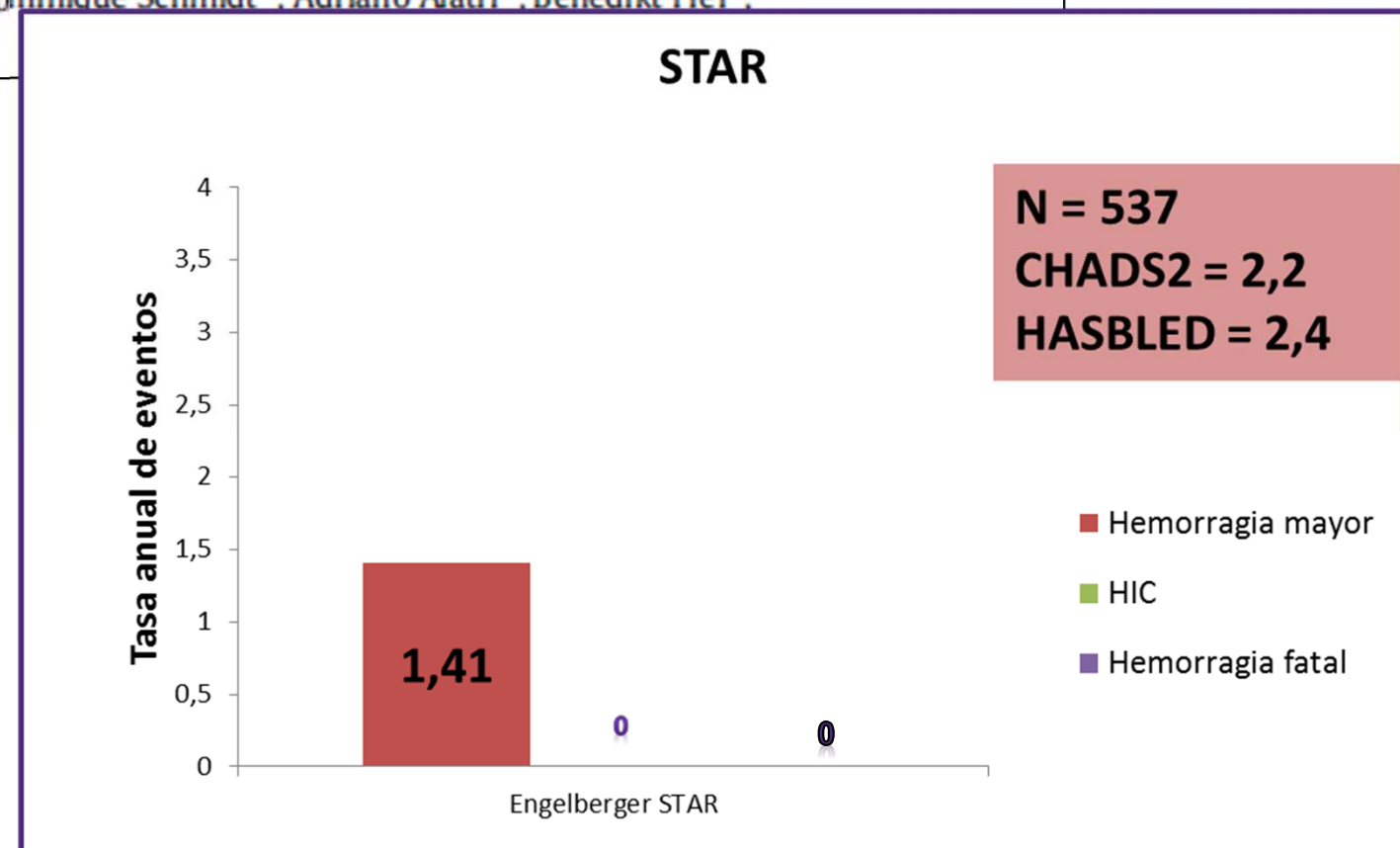


Original Article

Initiation of rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation at the primary care level:

The Swiss Therapy in Atrial Fibrillation for the Regulation of Coagulation (STAR) Study

Rolf P. Engelberger^{a,b,*}, Georg Noll^c, Dominique Schmidt^d, Adriano Alatri^a, Benedikt Frei^e,
Walter E. Kaiser^f, Nils Kucher^{b,g}



Regular Article

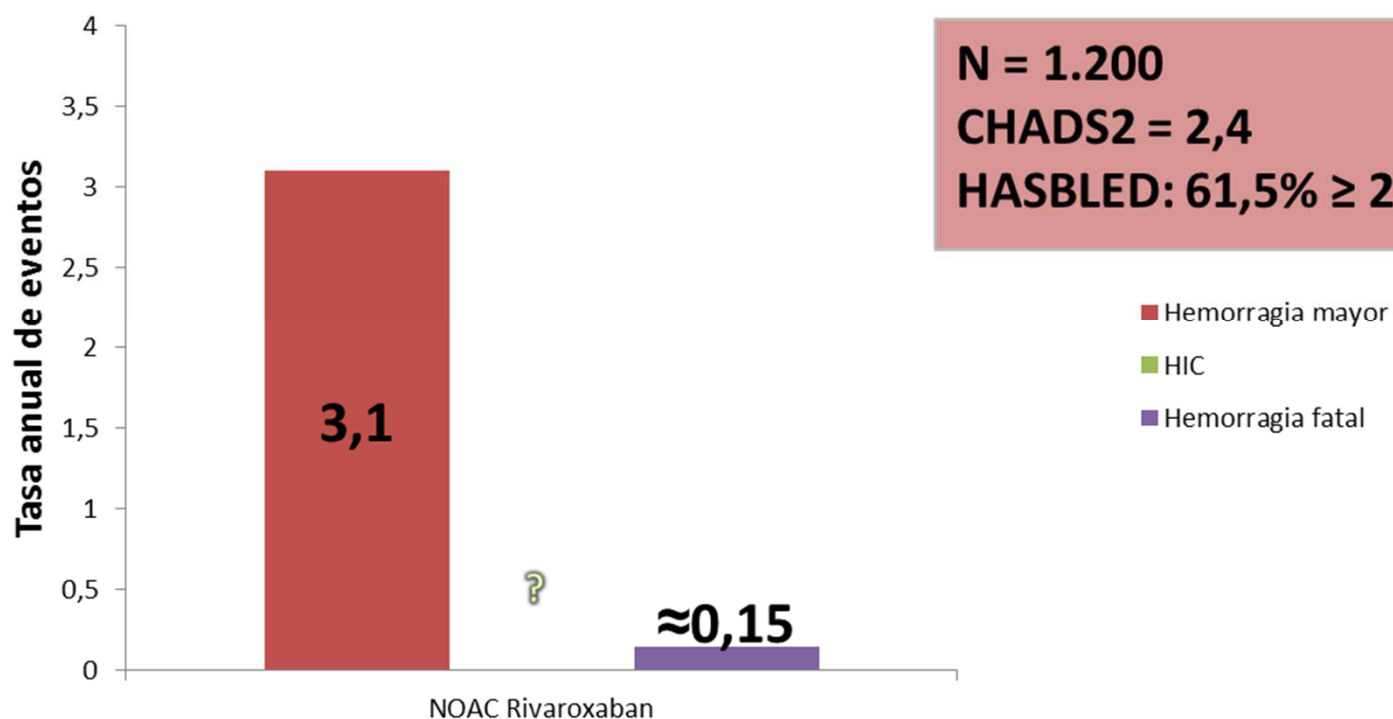
THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry

Jan Beyer-Westendorf,¹ Kati Förster,¹ Sven Pannach,² Franziska Ebertz,¹ Vera Gelbricht,¹ Christoph Thieme,¹ Franziska Michalski,¹ Christina Köhler,¹ Sebastian Werth,¹ Kurtulus Sahin,³ Luise Tittl,¹ Ulrike Hänsel,¹ and Norbert Weiss¹

¹Center for Vascular Medicine and Department of Medicine III, Division of Angiology, and ²Department of Medicine I, Division of Gastroenterology, University Hospital "Carl Gustav Carus" Dresden, Dresden, Germany, and ³ClinStat GmbH, Institute for Clinical Research and Statistics, Cologne, Germany

Registro NOAC Dresden



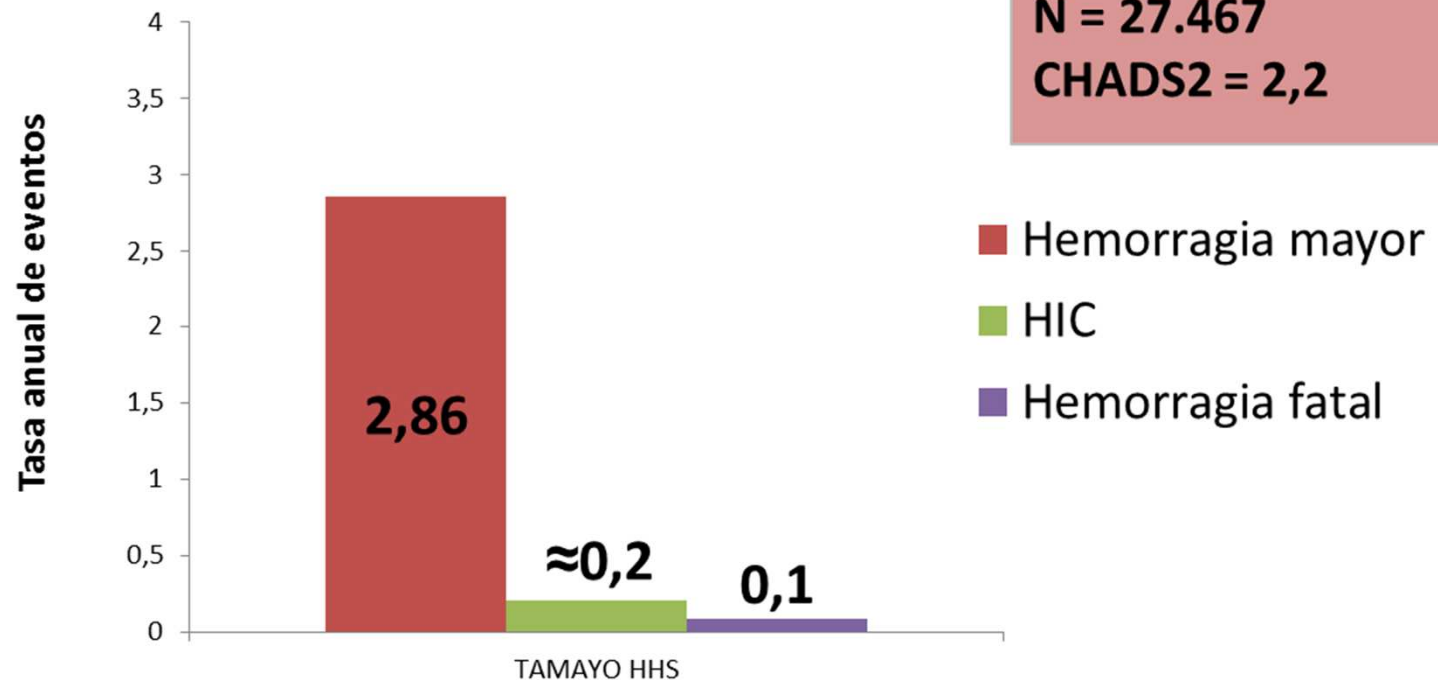
Quality and Outcomes

Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban

Sally Tamayo, MD; W. Frank Peacock, MD; Manesh Patel, MD; Nicholas Sicignano, MPH; Kathleen P. Hopf, MPH; Larry E. Fields, MD, MBA; Troy Sarich, PhD; Shujian Wu, MD, PhD; Daniel Yannicelli, MD; Zhong Yuan, MD, PhD
Department of Cardiology (Tamayo), Naval Medical Center, Portsmouth, Virginia; Department of Emergency Medicine (Peacock), Baylor College of Medicine, Houston, Texas; Department of Cardiology (Patel), Duke University Health System and Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina; Department of Clinical Epidemiology (Sicignano, Hopf), Health ResearchTx, Treviso, Pennsylvania; Department of US Medical Affairs (Fields, Yannicelli), Janssen Scientific Affairs, LLC, Raritan, New Jersey; Department of Real World Evidence (Sarich), Janssen Scientific Affairs, LLC, Titusville, New Jersey; Department of Global Medical Organization (Wu), Janssen Research and Development, LLC, Raritan, New Jersey; Department of Epidemiology (Yuan), Janssen Research and Development, LLC, Titusville, New Jersey

Address for Correspondence:
W. Frank Peacock, MD, FACEP
Department of Emergency Medicine
Baylor College of Medicine
1504 Taub Loop
Houston, TX 77030
frankpeacock@gmail.com

MHS (Tamayo)



Quality and Outcomes

Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban

Address for correspondence:
W. Frank Peacock, MD, FACEP
Department of Emergency Medicine
Baylor College of Medicine
1504 Taub Loop
Houston, TX 77030
frankpeacock@gmail.com

Sally Tamayo, MD; W. Frank Peacock, MD; Manesh Patel, MD; Nicholas Sicignano, MPH; Kathleen P. Hopf, MPH; Larry E. Fields, MD, MBA; Troy Sarich, PhD; Shujian Wu, MD, PhD; Daniel Yannicelli, MD; Zhong Yuan, MD, PhD
Department of Cardiology (Tamayo), Naval Medical Center, Portsmouth, Virginia; Department of Emergency Medicine (Peacock), Baylor College of Medicine, Houston, Texas; Department of Cardiology (Patel), Duke University Health System and Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina; Department of Clinical Epidemiology (Sicignano, Hopf), Health ResearchTx, Treviso, Pennsylvania; Department of US Medical Affairs (Fields, Yannicelli), Janssen Scientific Affairs, LLC, Raritan, New Jersey; Department of Real World Evidence (Sarich), Janssen Scientific Affairs, LLC, Titusville, New Jersey; Department of Global Medical Organization (Wu), Janssen Research and Development, LLC, Raritan, New Jersey; Department of Epidemiology (Yuan), Janssen Research and Development, LLC, Titusville, New Jersey

Total Patients 27.467
Patient With MB 478

MB cases with fatal outcome	14
Patients with multiple MB events	16
MB incidence rate per 100 person-years (95% CI) ^a	2.86 (2.61–3.13)
Bleeding cases with fatal outcome (95% CI)	0.08 (0.05–0.14)
Fatal death in bleeding cases	2.9%

^a The MB incidence rate was calculated using person-time for the denominator value (exposure time at risk) for all first MBs within the period under study.

MHS (TAMAYO): DATOS ACC 2015

January 2013-December 2014: 39.052 patients

Major Bleeding Event Rates, Locations, and Hospitalization Data

	Major Bleed Cases (N= 970)
MB Incidence Rate per 100 person-years (95% CI)	2.89 (2.71-3.08)
Bleeding Cases with Fatal Outcome (N=)	35
Fatal MB Incidence Rate (95% CI)	0.10 (0.07-0.15)
MB location (N=), %	970 (100)
Gastrointestinal Hemorrhage	846 (87.2)
Intracranial Hemorrhage	79 (8.1)
Genitourinary Hemorrhage	6 (0.6)
Other	28 (2.9)
Unspecified	11 (1.1)
Length of Hospitalization, mean (SD) days	4.0 (3.4)
Blood Transfusion Received, %	51.5
Transferred to ICU, %	42.3



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehv466

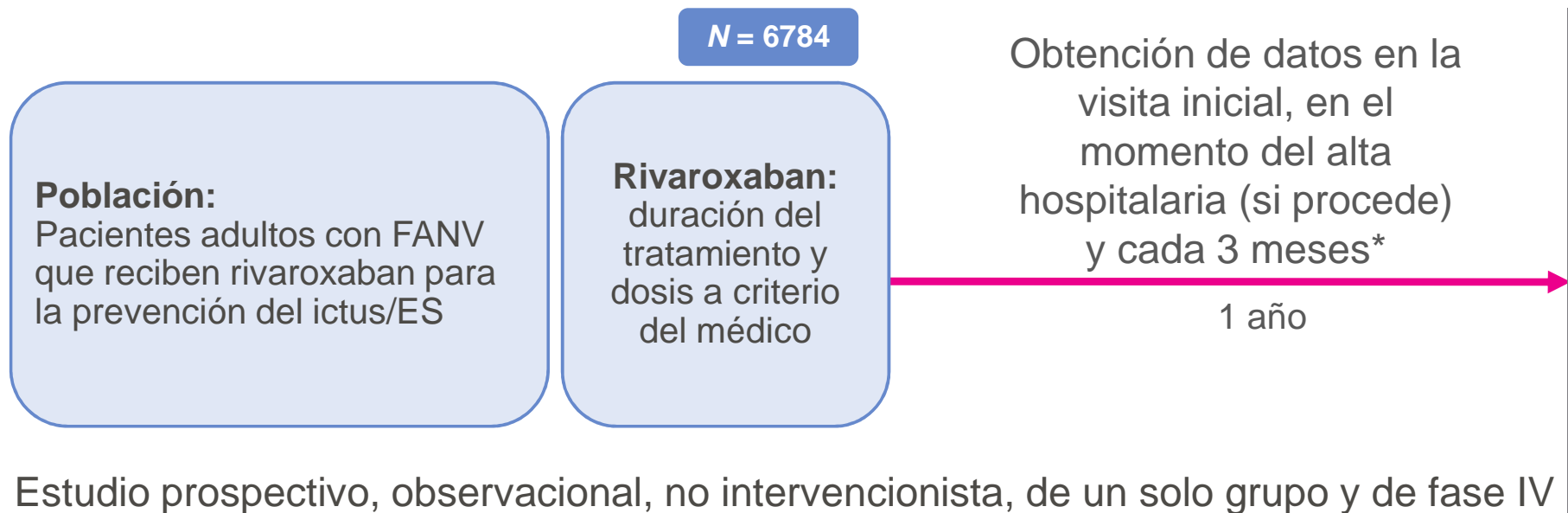
FASTTRACK
ESC Clinical Registry

XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation

A. John Camm^{1*}, Pierre Amarenco², Sylvia Haas³, Susanne Hess⁴, Paulus Kirchhof^{5,6}, Silvia Kuhls⁷, Martin van Eickels⁴, and Alexander G.G. Turpie⁸, on behalf of the XANTUS Investigators

XANTUS: Objetivo y diseño del estudio

- ◆ Obtener datos del mundo real sobre acontecimientos adversos en pacientes con FANV tratados con rivaroxaban para determinar el perfil de seguridad de rivaroxaban en una gran variedad de perfiles de riesgo de pacientes observados en la práctica clínica habitual.
 - Variables principales: hemorragia mayor (definición de la ISTH), mortalidad por cualquier causa, cualquier otro acontecimiento adverso



¡PRIMEROS RESULTADOS DE UN ESTUDIO OBSERVACIONAL, INTERNACIONAL Y PROSPECTIVO EN SPAF !

Visita final:
1 año[#]

*Fechas exactas para las visitas de seguimiento no definidas (recomendación cada 3 meses); [#]En caso de suspensión de rivaroxaban ≤ 1 año, el periodo de observación finalizaba 30 días después de la última dosis. El diseño observacional implicaba que no se permitió ninguna interferencia en la práctica clínica.

XANTUS: Variables principales y secundarias

◆ Variables principales

- Hemorragia mayor (definición de la ISTH)
- Mortalidad por cualquier causa
- Cualquier otro AA
- Cualquier otro AA grave

◆ Variables secundarias

- Eventos tromboembólicos sintomáticos
- Acontecimientos hemorrágicos no mayores
 - Cualquier acontecimiento hemorrágico que no cumpla los criterios de hemorragia mayor
- AA y AA graves en subgrupos según nivel de riesgo

- AA y AA graves en subgrupos importantes

- Otras variables obtenidas incluyeron:

- Satisfacción del paciente con el tratamiento usando cuestionarios estandarizados
- Persistencia con el tratamiento
- Utilización de recursos sanitarios
- Detalles de intervenciones y cómo se manejaron
- Uso de medicación concomitante
- Motivos para el cambio/interrupción del tratamiento con rivaroxaban

XANTUS: Características demográficas basales – Características clínicas

. Camm AJ et al, Eur Heart J 2015

	Rivaroxaban (N = 6.784)
Edad (años)	
Media ± DE	71,5 ± 10,0
Edad < 65, n (%)	1.478 (21,8)
Edad ≥ 65 - ≤ 75, n (%)	2.782 (41,0)
Edad > 75, n (%)	2.524 (37,2)
Sexo (varones): n (%)	4.016 (59,2)
Peso (kg): media ± DE	83,0 ± 17,3
IMC (kg/m ²): media ± DE	28,3 ± 5,0
IMC > 30 kg/m ² , n (%)	1.701 (25,1)
FA, n (%)	
Primer diagnóstico	1.253 (18,5)
Paroxística	2.757 (40,6)
Persistente	923 (13,6)
Permanente	1.835 (27,0)
Sin datos	16 (0,2)

XANTUS: Características demográficas basales – Características clínicas

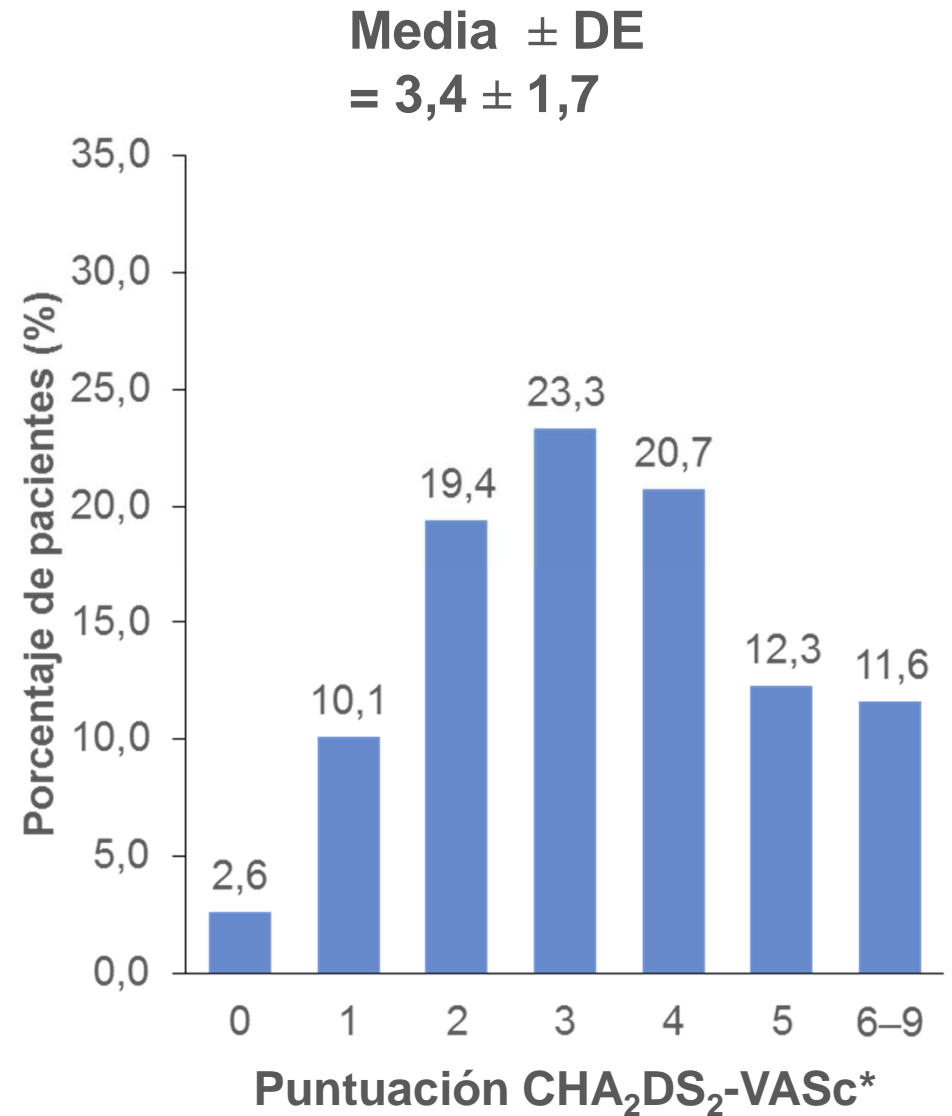
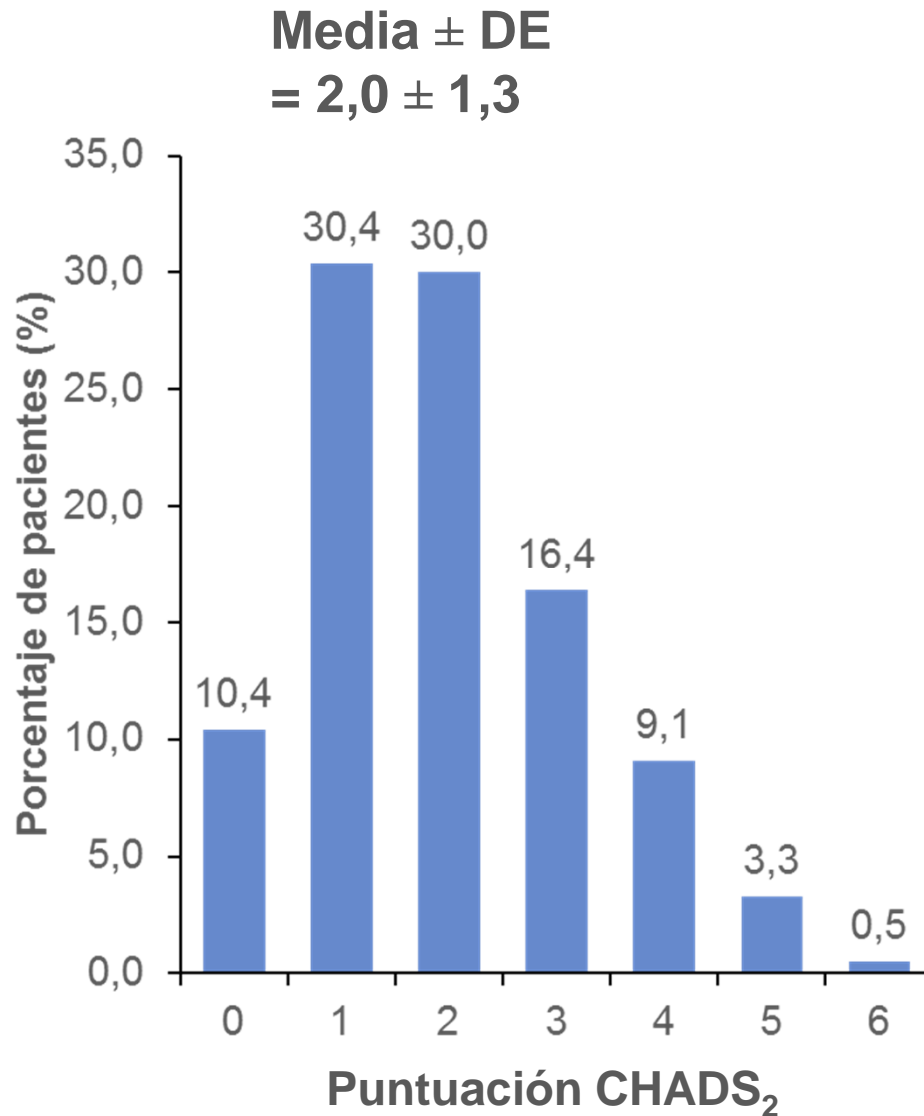
. Camm AJ et al, Eur Heart J 2015

	Rivaroxaban (N = 6.784)
Aclaramiento de creatinina, <i>n</i> (%)	
< 15 ml/min	20 (0,3)
≥ 15 - < 30 ml/min	75 (1,1)
≥ 30 - < 50 ml/min	545 (8,0)
≥ 50 - ≤80 ml/min	2.354 (34,7)
> 80 ml/min	1.458 (21,5)
Sin datos	2.332 (34,4)
Enfermedades concomitantes existentes, <i>n</i> (%)	
Hipertensión	5.065 (74,7)
Diabetes mellitus	1.333 (19,6)
Ictus/ES fuera SNC/AIT previos	1.291 (19,0)
IC congestiva	1.265 (18,6)
IM previo	688 (10,1)
Hospitalización basal, <i>n</i> (%)	1.226 (18,1)

XANTUS: Características demográficas basales – Uso previo de antitrombóticos

Rivaroxaban (N = 6.784)	
AVK	
Con experiencia	3.089 (45,5)
Naïve	3.695 (54,5)
Uso previo de antitrombóticos, <i>n</i> (%)	
AVK en monoterapia	2.767 (40,8)
Inhibidor directo de la trombina	208 (3,1)
Ácido acetilsalicílico (excluido el uso de doble antiagregación)	1.224 (18,0)
Tratamiento con doble antiagregación	68 (1,0)
Inhibidor del Factor Xa (excluido rivaroxaban)	10 (0,1)
Grupo de heparinas	217 (3,2)
Otros	55 (0,8)
Múltiple	410 (6,0)

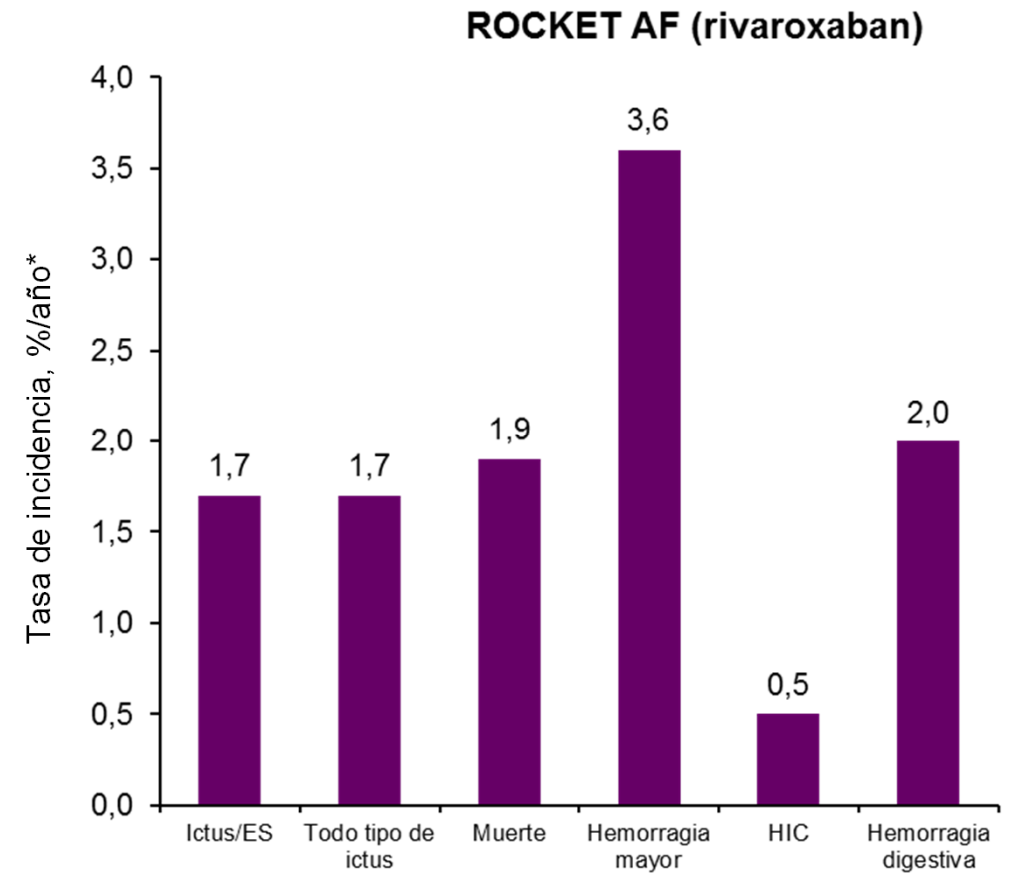
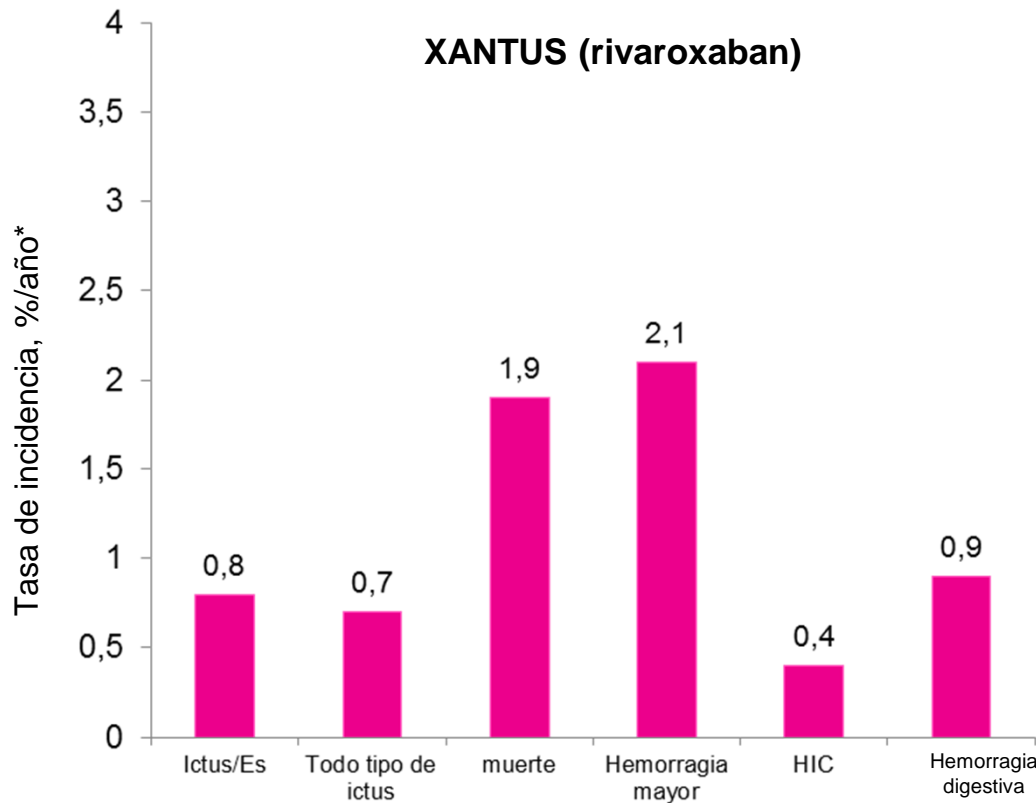
XANTUS: Características demográficas basales – Distribución según factores de riesgo de ictus



*3 pacientes sin datos disponibles de puntuación CHA₂DS₂-VASc
Camm AJ et al, *Eur Heart J* 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466

Comparación de los resultados de las variables principales: XANTUS frente a ROCKET AF

	CHADS ₂	Ictus previo [#]
ROCKET AF ¹	3,5	55 %
XANTUS ²	2,0	19 %

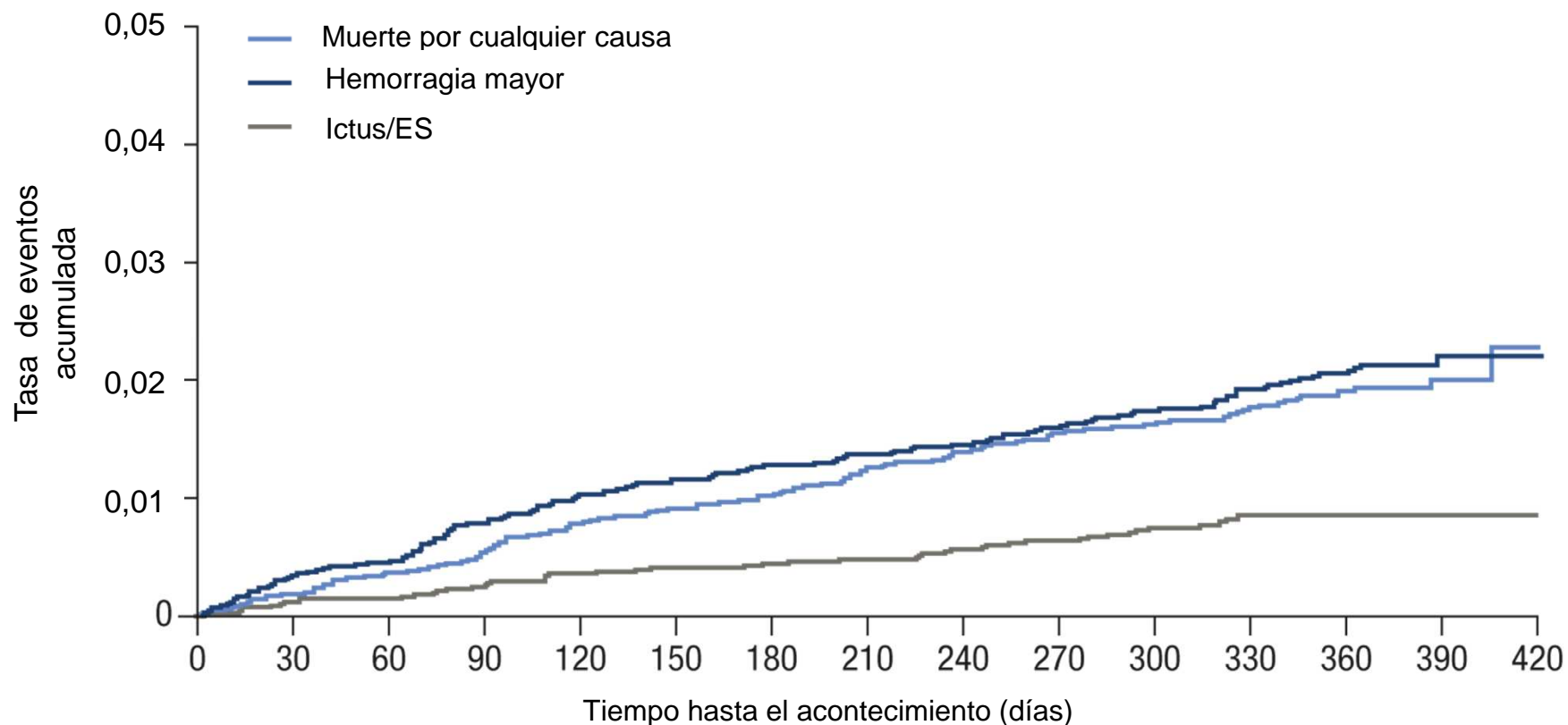


[#]Incluye ictus, ES o AIT previos; ^{*}Acontecimientos por 100 pacientes-año

1. Patel MR *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:883–891; 2. Camm AJ *et al*, *Eur Heart J* 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466

XANTUS

XANTUS: Tasas acumuladas (Kaplan–Meier) para los acontecimientos correspondientes a variables principales aparecidos durante el tratamiento

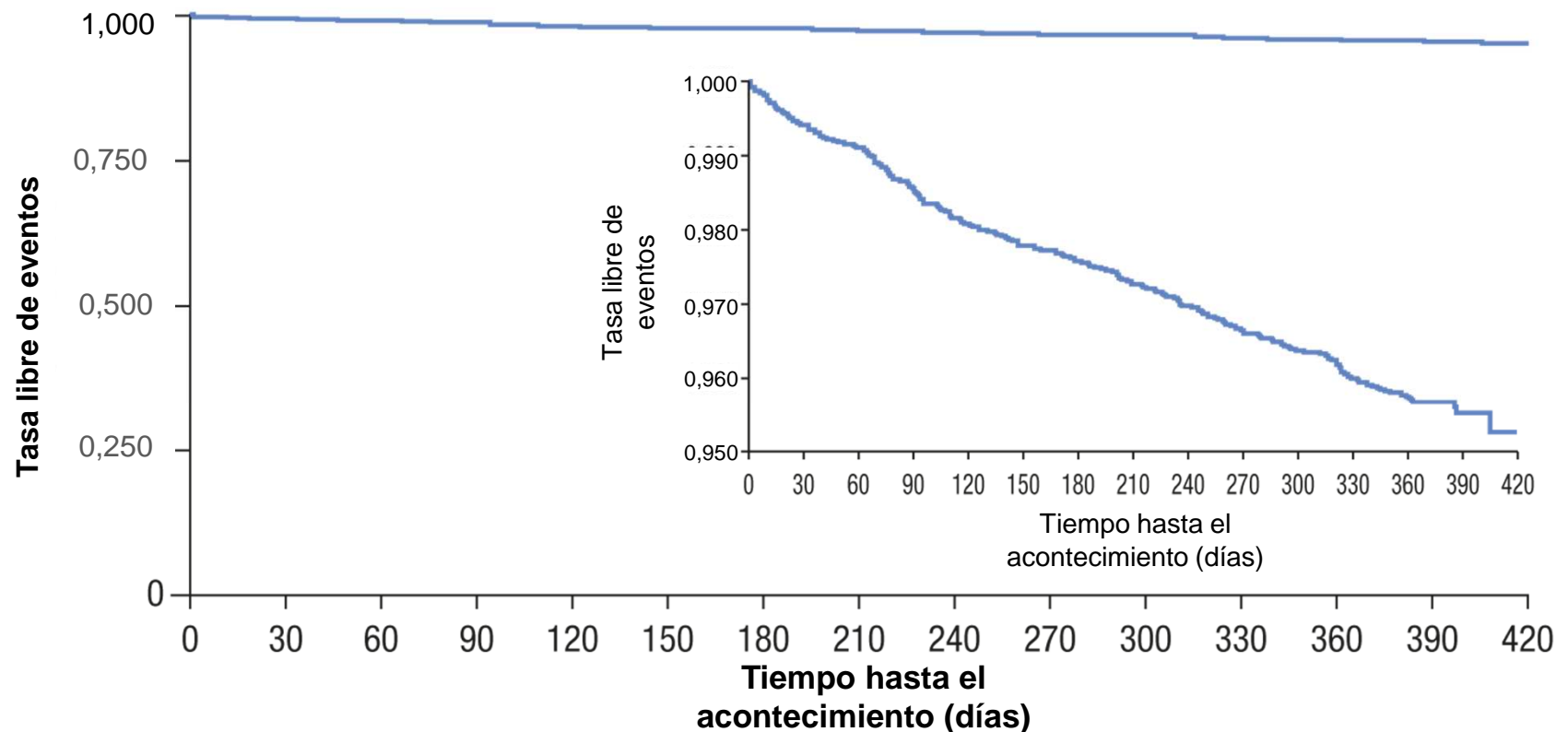


Pacientes en riesgo:

Muerte por cualquier causa	6784	6530	6349	6211	6054	5938	5853	5754	5679	5597	5512	5295	4307	1153	514
Hemorragia mayor	6784	6522	6340	6197	6033	5909	5824	5726	5649	5559	5471	5256	4273	1144	513
Ictus/ES	6784	6532	6353	6216	6053	5933	5848	5752	5674	5587	5499	5282	4296	1149	513

XANTUS: Tasa libre de eventos (Kaplan–Meier) para variables principales, aparecidos durante el tratamiento

- ◆ En total, 6.522 (96,1 %) pacientes no experimentaron ningún evento de muerte por cualquier causa, hemorragia mayor o ictus/ES durante el tratamiento.



Pacientes en riesgo: 6784 6515 6332 6181 6016 5896 5812 5713 5633 5549 5458 5237 4258 1139 510

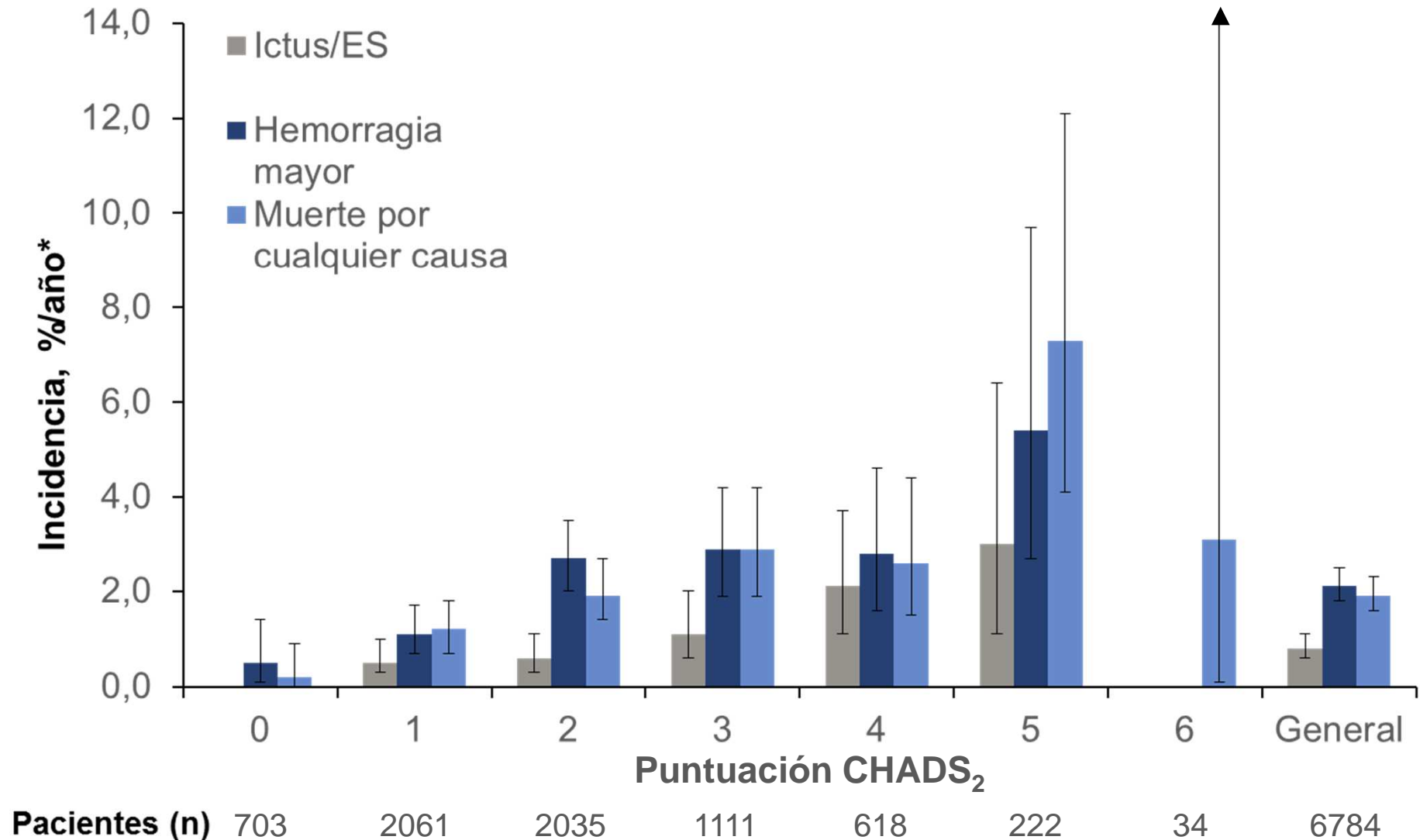
XANTUS: Causas de muerte

	Número de pacientes (N = 118*), n (%)
Cardiovascular	49 (41,5)
Descompensación cardíaca, insuficiencia cardíaca	24 (20,3)
Muerte súbita (o sin testimonio)	14 (11,9)
IM	6 (5,1)
Ictus no hemorrágico	4 (3,4)
Arritmia	1 (0,8)
Cáncer	23 (19,5)
Otros	16 (13,6)
Hemorragia	12 (10,2)
Hemorragia extracraneal	5 (4,2)
Hemorragia intracraneal	7 (5,9)
Enfermedad infecciosa	10 (8,5)
De causa desconocida	9 (7,6)

*En algunos pacientes se registraron diversas causas de muerte acontecida durante el tratamiento.

Camm AJ et al, *Eur Heart J* 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466

XANTUS: Incidencia de ictus/ES, hemorragia mayor y muerte por cualquier causa durante el tratamiento según la puntuación CHADS₂

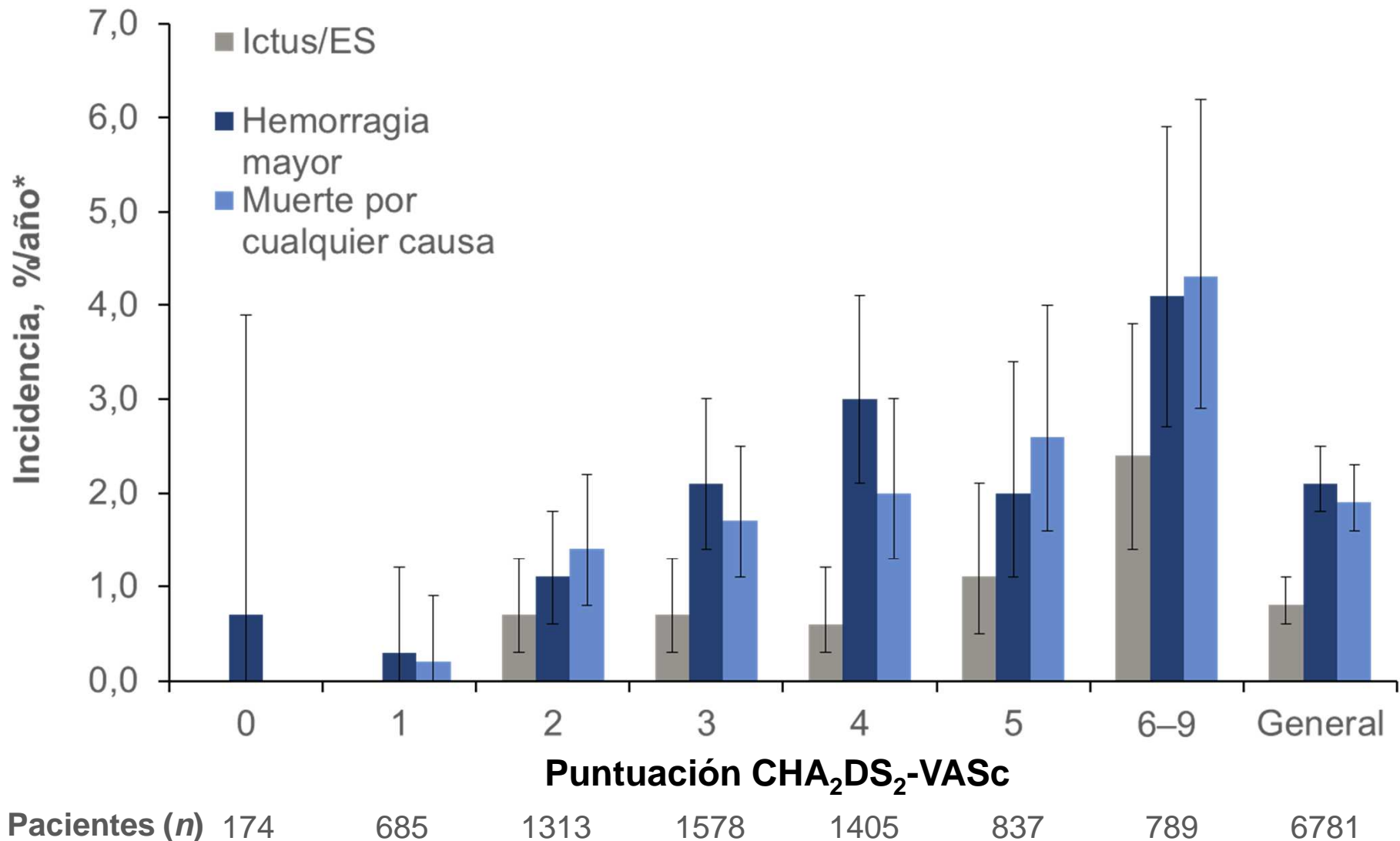


Los acontecimientos se adjudicaron por un Comité Central *Acontecimientos por 100 pacientes-año

1. Camm AJ et al, *Eur Heart J* 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466;



XANTUS: Incidencia de ictus/ES, hemorragia mayor y muerte por cualquier causa durante el tratamiento según la puntuación CHA₂DS₂-VASc



Los acontecimientos se adjudicaron por un Comité Central *Acontecimientos por 100 pacientes-año

1. Camm AJ et al, *Eur Heart J* 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466;

XANTUS: Persistencia con el tratamiento y satisfacción del paciente

- ◆ La persistencia al tratamiento con rivaroxaban en el estudio XANTUS fue del **80 %** al año.
- ◆ Más del **75 %** de los pacientes estaba «muy satisfechos/satisfechos» con su tratamiento.

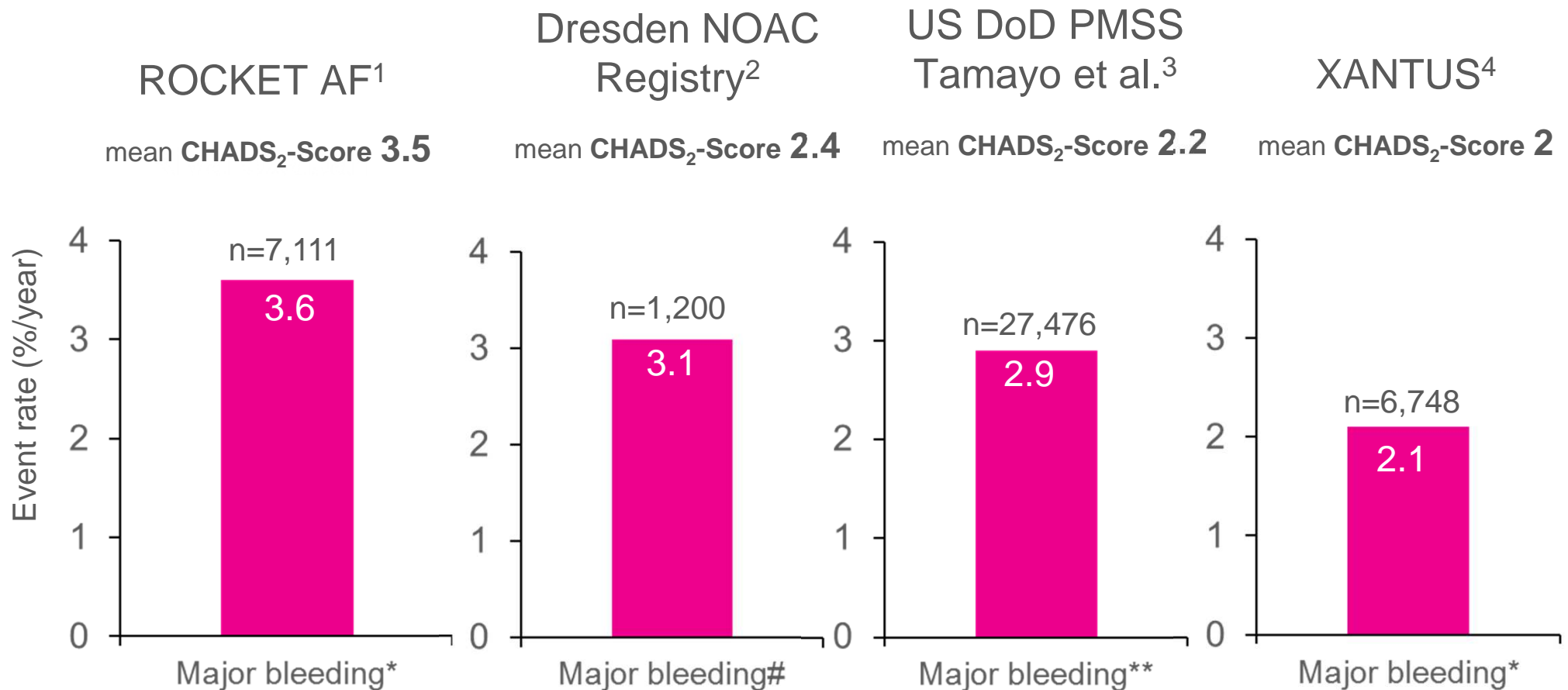
XANTUS: Tratamiento de la hemorragia mayor

- ◆ Presentaron hemorragia mayor el 1,9 % de los pacientes ($n = 128$).¹
- ◆ La hemorragia mayor se trató principalmente usando métodos conservadores¹.
 - El 0,8 % de los pacientes ($n = 53$) recibió transfusiones de ≥ 2 unidades de concentrado de hematíes o sangre completa.
- ◆ Durante el estudio, el uso de agentes no específicos para la reversión del efectos anticoagulante (como concentrado de complejo protrombínico [CCP]) fue bajo¹.
 - Uso de CCP documentado en dos pacientes.
 - Uso de ácido tranexámico documentado en tres pacientes.
 - Uso de etamsilato documentado en un paciente.
- ◆ Estos resultados coincidieron con los del estudio ROCKET AF² y del registro Dresden NOAC³

XANTUS: Conclusiones

- ◆ XANTUS es el primer estudio prospectivo e internacional a gran escala para describir el uso de rivaroxaban en una población amplia de pacientes con FANV.
 - Los pacientes presentaban un riesgo general menor que en el estudio de fase III ROCKET AF.
- ◆ Aproximadamente el 96 % de los pacientes que recibió rivaroxaban no experimentó ningún evento: ictus/ES, hemorragia mayor durante el tratamiento o muerte por cualquier causa.
- ◆ En el estudio XANTUS, rivaroxaban demostró tasas bajas de ictus/ES y hemorragia mayor, incluida hemorragia intracraneal y digestiva.
 - La incidencia de estos eventos aumentó generalmente en pacientes con puntuaciones más elevadas en escalas de riesgo de ictus.
 - La hemorragia mayor se trató principalmente de forma conservadora; raramente se utilizaron agentes para la reversión del efecto anticoagulante.
- ◆ La persistencia en el tratamiento y la satisfacción de los pacientes fueron elevadas.
 - El 80 % de los pacientes permaneció en tratamiento con rivaroxaban.
 - El 75 % de los pacientes notificó que estaba muy satisfecho con el tratamiento al cabo de un año.

La tasa de Sangrados Graves en la Práctica Real con Rivaroxaban se relaciona de forma directa con el riesgo del paciente.



*Major bleeding definitions according to ISTH; # modified ISTH definition (additionally included surgical revision from bleeding)









**Major bleeding was defined by the Cunningham algorithm³

. Patel MR et al. *N Engl J Med* 2011; 365(10):883–891; 2. Beyer—Westendorf et al. *Blood* 2014;124(6); 955-962; 3. Tamayo S et al. *Clin Cardiol.* 2015;38(2):63–68; 4 Camm et al. *Eur Heart J* 2015

Desarrollo clínico de Rivaroxaban:








Foco en cardiología

Desarrollo clínico de Rivaroxaban (I)

Study	Indication	Objective	FPFV/ LPLV*
 Go to study	ACSsp	Rivaroxaban plus dual antiplatelet therapy vs UFH during elective PCI (N=107) ¹	Completed and reported
 Go to study	SPAF	Efficacy and safety of rivaroxaban for prevention of CV events in non-valvular AF patients undergoing cardioversion vs VKA (N=1,504) ²	Completed and reported
 Go to study	SPAF	Safety of uninterrupted rivaroxaban vs VKA in non-valvular AF patients undergoing catheter ablation (N~250) ⁴	Completed and reported
 Go to study	VTEp OS	Safety and efficacy of rivaroxaban vs SOC in VTE prophylaxis after major orthopaedic surgery (N=17,701) ⁶	Completed and reported
 Go to study	SPAF	Efficacy of rivaroxaban for LA thrombus resolution in non-valvular AF/flutter patients (N~60) ³	Q3-13 Q4-14
 Go to study	SPAF/ ACSsp	Safety of two rivaroxaban regimens vs VKA after PCI in non-valvular AF patients (N~2,100) ⁵	Q2-13 Q2-15
 Go to study	SPAF	Safety of rivaroxaban for stroke prevention in non-valvular AF. Region: Europe (N=6,000) ⁸	Q2-12 EU: Q4-14
 Go to study	VTEx	Safety of rivaroxaban vs SOC for acute DVT treatment (N~5,000) ⁷	Q2-12 Q1-15




*Subject to change. Abbreviations and details of studies on www.clinicaltrials.gov are found in slide notes

Desarrollo clínico de Rivaroxaban (II)

Study	Indication	Objective	FPFV/ LPLV*
 Go to study	ACSsp	<p>Safety of rivaroxaban vs ASA in combination with single antiplatelet treatment (Clopidogrel or Ticagrelor) for long-term secondary prevention in patients with recent ACS in a broader range of patients (N=2,000 – 3,000).</p> <p>If successful, this phase II study will be followed by a confirmatory, fully powered global phase III study.</p>	Q2-15 Q1-17
 Go to study	Heart failure (HF) / coronary artery disease (CAD)	Efficacy of rivaroxaban vs placebo in patients receiving dual antiplatelet therapy (N=5,000) ²	Q3-13 Q2-16
 Go to study			
 Go to study	Medically ill patients at risk of VTE after hospital discharge	Efficacy and safety of rivaroxaban vs placebo in reducing post-discharge VTE risk in medically ill patients (N=8,000) ⁵	Q2-14 Q1-17
 Go to study	Secondary stroke prevention in patients with a recent ESUS	Evaluate whether rivaroxaban is superior to aspirin in reducing the risk of recurrent stroke and systemic embolism in patients with a recent Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) (N~7,000)	Q4-14 Q4-17
 Go to study	Coronary artery disease (CAD) / peripheral artery disease (PAD)	Efficacy and safety of rivaroxaban vs low-dose rivaroxaban plus ASA or ASA alone in reducing the risk of major cardiac events (N=2,400) ¹	Q1-13 Q1-18
 Go to study			

*Subject to change. Abbreviations and details of studies on www.clinicaltrials.gov are found in slide notes

Desarrollo clínico de Rivaroxaban (III)

Study	Indication	Objective
		
	Transcatheter aortic valve replacement (TAVR)	To assess a rivaroxaban-based anticoagulation regimen following successful TAVR balancing ischemic and bleeding outcome measures (N~1,500)
		

*More details on these studies will be made available once disclosed on www.clinicaltrials.gov

Gràcies!