

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI RIVAROXABAN ATC B01AX06
(XARELTO®)**

Presentata da: Dott. Aldo Caddori, Resp. Medicina Interna P.O. SS Trinità ASL 8

In data Ottobre 2013

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La Fibrillazione Atriale (FA) è la forma di aritmia cardiaca di più comune riscontro nella pratica clinica; nell'85-90% dei casi si presenta come Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV), mentre solo in una piccola quota di pazienti la FA è collegata a una malattia valvolare reumatica (prevalentemente stenosi mitralica).

Si caratterizza per la perdita di ogni attività elettrica organizzata degli atri, le cui contrazioni diventano caotiche ed irregolari determinando la perdita della funzione meccanica atriale.

Di solito coesiste con fattori di rischio e disturbi cardiovascolari (CV) o non CV che, a loro volta, incrementano il rischio di complicazioni associate all'aritmia. Tra i fattori CV, i più importanti sono: ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia, valvulopatie, disfunzione del nodo del seno atriale, pericardite, cardiomiopatie. Cause extracardiache di FA, oltre all'avanzamento dell'età, sono: diabete mellito, patologie polmonari, disfunzione della tiroide (in particolare ipertiroidismo), obesità, feocromocitoma, abuso di alcool e fumo.

A causa del progressivo avanzamento dell'età e del miglioramento delle aspettative di vita in caso di scompenso cardiaco o infarto del miocardio, la FA è in continuo aumento per prevalenza e incidenza ed è universalmente riconosciuta come l'aritmia a maggiore incidenza e prevalenza nella popolazione generale; si calcola che l'incidenza media annuale complessiva sia di circa 2,4 nuovi casi ogni 1.000 persone e cresca con l'invecchiamento raddoppiando ogni decennio della vita adulta. Studi recenti hanno dimostrato che la prevalenza stimata della FA aumenta con l'età, arrivando intorno all'8% nei soggetti con più di 80 anni. L'età media dei pazienti con FA è intorno ai 77 anni e circa il 70% dei pazienti è compreso fra i 65 e gli 85 anni.

La FA comporta un aumento del rischio di morte di 1,5 volte nel maschio e di 1,9 volte nella donna in un arco temporale di dieci anni, e ciò prevalentemente a seguito di fenomeni trombo embolici sistemici e indipendentemente da concomitanti malattie cardiovascolari. Di per sé tale aritmia conferisce un aumento del rischio trombo embolico di 5 volte, tuttavia il rischio di ictus non è uniforme, variando ampiamente dallo 0,4% al 12% per anno, a seconda della condizione clinica e del profilo di rischio del paziente.

La FA è spesso accompagnata da trombosi atriale, evento che comporta un tasso considerevole di morbidità e di mortalità per ictus, tromboembolismo e insufficienza cardiaca, eventi che possono notevolmente deteriorare la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti; in oltre il 70% dei casi, gli emboli a partenza da trombosi dell'atrio

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

sinistro interessano la circolazione cerebrale, dando luogo a ictus ischemici di natura cardioembolica di solito estesi, gravati da una maggiore morbidità e mortalità rispetto alle altre tipologie di ictus, con esiti spesso invalidanti.

Per questo motivo la FA viene trattata con terapia anticoagulante, con le attenzioni dovute al fatto che un evento emorragico può essere una rilevante complicanza di una terapia di questo tipo e può costituire un fattore limitante in un numero considerevole di pazienti che ne hanno necessità.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La prevenzione del tromboembolismo rappresenta uno dei principali problemi da affrontare nei pazienti con fibrillazione atriale, vista la necessità di scongiurare la complicanza di un evento emorragico: pertanto prima di iniziare un trattamento è opportuno procedere sempre in ogni paziente ad una valutazione del rischio di sanguinamento.

Per la prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con FA nella pratica clinica corrente vengono utilizzati farmaci antiaggreganti o anticoagulanti orali anti-vitamina-k (AVK).

Molte linee guida raccomandano anticoagulanti orali o antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (ASA) in soggetti a "rischio intermedio", e l'ASA in monoterapia rappresenta tuttora l'opzione standard in alcune situazioni a basso rischio; questo sebbene in alcuni recenti studi il trattamento con antiaggreganti non si è rivelato efficace nel ridurre il rischio di ictus nemmeno in pazienti a basso rischio embolico.

Al momento lo standard di cura per la prevenzione dell'ictus e delle tromboembolie sistemiche in soggetti con FA è rappresentato dagli AVK, che hanno dimostrato una elevata efficacia, un buon rapporto efficacia/sicurezza, un effetto facilmente reversibile, scarsi effetti collaterali e costo molto basso,

Questi farmaci presentano però alcune limitazioni nel loro utilizzo, che nella pratica clinica spesso si traducono in un loro sottoutilizzo, con azione anticoagulante inadeguata e frequenti interruzioni del trattamento. Le principali limitazioni sono dovute al fatto che è richiesto un frequente monitoraggio con la necessità di continui aggiustamenti posologici da parte di personale competente per mantenere l'INR tra 2 e 3, l'insorgenza d'azione è lenta ma presentano una lunghissima emivita, la sospensione del farmaco prima di una procedura chirurgica è difficoltosa., esistono molte interazioni con farmaci e alimenti e i polimorfismi possono determinare aumento della sensibilità o della resistenza agli AVK.

Pertanto la ricerca farmacologica si è proposta di ovviare agli inconvenienti degli AVK cercando di sviluppare farmaci orali con caratteristiche di sicurezza almeno sovrapponibili e con un meccanismo d'azione che ne renda più semplice la gestione del dosaggio e ne riduca le interazioni farmacologiche.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni precedente:

- Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio;

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'AIFA con la Determina 2 agosto 2013, pubblicata sulla G.U. n. 202 del 29.08.2013, ha stabilito il regime di rimborsabilità ed il prezzo di vendita del medicinale Xarelto® (rivaroxaban), nei dosaggi da 15 mg e 20 mg, autorizzato con procedura centralizzata europea, per le seguenti indicazioni:

- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ³ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio;
- Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare dopo TVP acuta nell'adulto.

La classe di rimborsabilità è A PT - PHT, la classificazione ai fini della fornitura è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

Per le nuove indicazioni la prescrizione a carico del SSN è soggetta alla compilazione, da parte dei centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, della scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili, della scheda di follow-up e all'applicazione delle condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA.

Rivaroxaban è un inibitore diretto del fattore Xa (primo fattore della via comune della coagulazione), che si somministra per via orale, ed è capace di inibire l'attività enzimatica del fattore X attivato della coagulazione (FXa), che è un componente essenziale del complesso protrombinasico preposto all'attivazione della protrombina in trombina, anche se, a differenza della trombina che ha effetti pleiotropici, non svolge un ruolo significativo al di fuori della cascata coagulativa.

Rivaroxaban non si lega soltanto al fattore Xa libero, ma anche a quello legato alla protrombinasi e a quello già associato al trombo, senza la necessità dell'antitrombina come cofattore, svolgendo in questo modo la sua attività anticoagulante.

Il metabolismo epatico del farmaco, che consiste nell'inattivazione della molecola di Rivaroxaban, rappresenta la principale forma di eliminazione del farmaco (54% circa), ed è la risultante dell'attività dei citocromi P450 CYP3A/CYP3A5 (18% circa) e CYP2J2 (14% circa), di processi idrolitici (14% circa) o di altre vie metaboliche non caratterizzate (8% circa).

Il significativo contributo del fegato all'eliminazione di rivaroxaban è inoltre confermato dall'aumento che si osserva in pazienti con ridotta funzionalità epatica (Child-Pugh: B/C).

La quota di farmaco immodificata rimanente viene escreta per via renale per il 36% circa o si ritrova nelle feci per il 7% (non è chiaro se provenga da escrezione epatica o semplicemente non venga assorbita).

L'escrezione renale avviene sia per filtrazione glomerulare sia per secrezione attiva ad opera della glicoproteina-P (P-gp) e della BreastCancer-ResistanceProtein (BCRP).

Per questo motivo i pazienti con funzionalità renale ridotta sono stati valutati attentamente nello studio dal punto di vista farmacocinetico e questo ha permesso di identificare un dosaggio specifico per i soggetti con insufficienza renale moderata (CrCl < 50 > 30 mL/min).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'assorbimento della formulazione 10 mg è completo, con una biodisponibilità dell'80–100%, non è influenzato dall'eventuale assunzione di cibo, antiacidi o ranitidina, mentre a dosaggi più elevati il grado di assorbimento risulta essere influenzato dall'assunzione di cibo.

L'inizio del meccanismo d'azione è rapido con una concentrazione plasmatica efficace già dopo 30 minuti circa, concentrazioni massime 2-4 ore dopo l'assunzione, emivita di 7-11 ore.

L'elevato legame alle proteine (92-95%) rende il farmaco non dializzabile. Il volume di distribuzione è di circa 50 L con una distribuzione limitata al letto vascolare e agli spazi interstiziali.

L'impiego del farmaco non richiede il monitoraggio dei parametri della coagulazione e delle piastrine.

Per quanto riguarda le possibili interazioni farmacologiche vanno segnalate soprattutto quelle contro i forti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp. Tra questi si annoverano gli azoli antimicotici (tranne il fluconazolo che ha un effetto minore) e gli inibitori delle proteasi dell'HIV, come il ritonavir. L'uso concomitante di questi farmaci è pertanto controindicato perché possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante: ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico.

Altri farmaci, tra cui i potenti induttori del CYP3A4, come rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o iperico, possono essere somministrati, ma con cautela, data la possibile riduzione dell'AUC di Rivaroxaban

Insufficienza renale

Non sono necessari adattamenti posologici nei pazienti con lieve insufficienza renale (clearance della creatinina 50 - 80 ml/min) o moderata insufficienza renale (clearance della creatinina 30 -49 ml/min).

I limitati dati clinici relativi ai pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina 15 - 29 ml/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa in questa popolazione di pazienti. Pertanto, Rivaroxaban deve essere usato con cautela in questi pazienti. Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min.

Insufficienza epatica

Rivaroxaban è controindicato nei pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo. Rivaroxaban può essere usato con cautela nei pazienti con cirrosi e moderata insufficienza epatica (Child Pugh B), se questa non è associata a coagulopatia

Non sono necessari adattamenti posologici nei pazienti con altre patologie epatiche.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, la valutazione clinica del rivaroxaban si basa principalmente su un ampio studio pivotal, randomizzato in doppio cieco, di non inferiorità *versus* warfarin, lo studio ROCKET AF. Non sono stati fatti trial *versus* antiaggreganti piastrinici.

Nello studio ROCKET AF, 14.264 pazienti sono stati assegnati a Xarelto 20 mg una volta al giorno (15 mg una volta al giorno nei pazienti con clearance della creatinina di 30 - 49 ml/min), oppure a warfarin titolato a un valore target di INR di 2,5 (intervallo terapeutico compreso tra 2,0 e 3,0 (Rivaroxaban = 7.131, Warfarin = 7.133).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il tempo mediano di trattamento è stato di 19 mesi e la durata complessiva massima del trattamento è stata di 41 mesi. L'età mediana era pari a 73 anni e il 43% dei soggetti reclutati aveva un'età uguale o superiore a 75 anni.

La presenza di comorbidità era notevole in quanto molti pazienti presentavano ipertensione (90%), scompenso cardiaco (62,5%), diabete (40,0%), pregresso *ictus*, TIA o embolismo sistemico non-SNC (54,8%).

Si trattava quindi di una popolazione giudicata ad alto rischio (il 90% dei soggetti aveva ad alto rischio, CHADS2 >2 e il CHADS2 pari a 3,48).

Oltre un terzo dei pazienti non aveva mai assunto dicumarolici mentre i soggetti in terapia antiaggregante erano, nei gruppi randomizzati a Rivaroxaban e warfarin, rispettivamente, il 36,3% e 36,7% all'arruolamento e il 34,9% e 36,2% nel corso dello studio.

I pazienti in trattamento con warfarin avevano un TTR (Time in Therapeutic Range) pari al 55% (media) e 58% (mediana; *range* interquartile 43–71%). Questi valori sono assolutamente giustificabili considerando il profilo di rischio della popolazione arruolata e in particolare l'elevata incidenza di scompenso cardiaco che è notoriamente causa di instabilità dei valori dell'INR nei pazienti con warfarin.

Nel ROCKET-AF sono stati arruolati inoltre numerosi pazienti provenienti da Paesi a basso reddito e sono stati inclusi nell'endpoint primario eventi tromboembolici accaduti fino a 30 giorni dopo la sospensione del farmaco in studio.

Rivaroxaban si è dimostrato non inferiore al warfarin per l'endpoint primario composito di ictus ed embolia sistemica non a carico del SNC. Nella popolazione "per-protocol" in trattamento l'ictus o l'embolia sistemica sono state osservate in 188 pazienti in trattamento con rivaroxaban (1,71% per anno) ed in 241 pazienti in trattamento con warfarin (2,16% per anno) (HR 0,79; IC 95%, 0,66–0,96; $p < 0,001$ per non-inferiorità).

Fra tutti i pazienti randomizzati analizzati secondo l'approccio "intention-to-treat" gli eventi primari si sono verificati in 269 pazienti trattati con rivaroxaban (2,12% per anno) ed in 306 pazienti trattati con warfarin (2,42% per anno) (HR 0,88; IC 95%, 0,74–1,03; $p < 0,001$ per non-inferiorità; $p = 0,117$ per superiorità).

Nei pazienti trattati con warfarin i valori di INR erano all'interno dell'intervallo terapeutico (da 2,0 a 3,0) in media per il 55% delle volte (mediana, 58%; intervallo interquartile, da 43 a 71). L'effetto di rivaroxaban non differiva in funzione del livello di TTR del centro (Time in Target INR Range da 2,0 a 3,0) nei quartili di uguali dimensioni ($p = 0,74$ per interazione). All'interno del quartile più alto in base al centro, il rapporto di rischio di rivaroxaban nei confronti di warfarin era 0,74 (IC 95%, da 0,49 a 1,12).

I tassi di incidenza per il principale endpoint di sicurezza (eventi emorragici maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti) erano simili nei due gruppi di trattamento.

In particolare, a fronte di un aumento significativo dei tassi di riduzione dell'emoglobina (HR 1,22; IC95% 1,03–1,44; $p = 0,02$) e delle trasfusioni necessarie (HR 1,25; IC95% 1,01–1,55; $p = 0,04$), probabilmente dovuti a un aumento delle emorragie gastrointestinali (3,15% vs 2,16%), nel braccio Rivaroxaban si è ottenuta una riduzione significativa degli eventi emorragici in organi critici (HR 0,69; IC95% 0,53–0,91; $p < 0,01$) o potenzialmente fatali.

Degna di nota è la riduzione statisticamente significativa di emorragie intracraniche (HR 0,67; IC95% 0,47–0,93; $p = 0,02$). Non sono risultate alterazioni epatiche né differenze nell'incidenza di reazioni avverse.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna
Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -
Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459
Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il rivaroxaban è un inibitore diretto e altamente selettivo del fattore Xa. L'inibizione del Fattore Xa interrompe le vie intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione e inibisce sia la formazione di trombina, sia lo sviluppo di trombi. Rivaroxaban non inibisce la trombina (Fattore II attivato) e non è stato dimostrato alcun effetto sulle piastrine.

Nell'unico studio di confronto che è stato effettuato, ROCKET AF, Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno nella prevenzione dell'ictus ed eventi tromboembolici, non è inferiore a warfarin, con un tasso simile di sanguinamenti maggiori. Sembra inoltre essere associato a un minor rischio di emorragie intracraniche ma un più alto tasso di sanguinamenti gastrointestinali; non sono stati riportati gravi eventi avversi.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno nella prevenzione dell'ictus ed eventi tromboembolici, non è inferiore a warfarin, con un tasso simile di sanguinamento maggiore. Sembra inoltre essere associato a un minor rischio di emorragie intracraniche ma un più alto tasso di sanguinamenti gastrointestinali.

Dimostra alcuni importanti vantaggi farmacologici/farmacodinamici, fra i quali vanno ricordati l'effetto anticoagulante prevedibile e il fatto che non necessita di monitoraggio dell'anticoagulazione né di frequenti aggiustamenti di dosaggio. Sono da considerare inoltre la possibilità di una singola somministrazione giornaliera, un'elevata biodisponibilità, un'ampia finestra terapeutica, una breve emivita, il ristretto numero di farmaci con cui ha una interazione farmacologica e una buona tollerabilità.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

XARELTO 20 mg – compressa rivestita con film – uso orale – blister (PP/ALU) – 28 compresse, Classe di rimborsabilità: «A»:

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 64,96;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 107,21;

Prezzo al pubblico per un anno: € 1340,12;

Il costo annuale della terapia a base di warfarin (DDD7,5 mg) è pari ad € 40, ed in base a dati derivati dal controllo terapeutico di qualità FCSA 2010, per il monitoraggio INR è stato calcolato in Italia un costo totale di 151 €/anno per paziente sottoposto ad AVK. Il costo totale della terapia con warfarin è quindi pari a € 190/anno

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

MOTIVAZIONI

L'efficacia di rivaroxaban è non inferiore a warfarin, con un tasso simile di sanguinamento maggiore. Sembra essere associato a un minor rischio di emorragie intracraniche ma un più alto tasso di sanguinamenti gastrointestinali. Presenta interazione farmacologica con un ristretto numero di farmaci e una buona tollerabilità.

9. BIBLIOGRAFIA

- Xarelto®. Scheda tecnica
- .RCP Xarelto, 2011
- Kreutz R. Fundam Clin Pharmacol 2012; 26(1): 27-32
- Weinz C, et al. Drug Metab Dispos 2009; 37(5): 1056-1064
- CHMP Assessment Report for Xarelto, EMEA/543519/2008
- Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. Clin Pharmacokinet 2011; 50(10): 675-86.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J 2011; 32(19): 2387-94.
- Kubitzka, et al. Effect of Food, an Antacid, and the H2 Antagonist Ranitidine on the Absorption of BAY 59-7939 (Rivaroxaban), an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, in Healthy Subjects; J Clin Pharmacol 2006 46: 549; DOI: 10.1177/0091270006286904
- Dialogo sui Farmaci, 2009; 5: 2-8
- Dialogo sui Farmaci, 2012; 4: 160-168
- NDA 202439. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC). 8 September 2011
- QJPH - 2013, Volume 2, Number 7: 21-49
- Eerenberg ES, et al. Circulation 2011; 124(14): 1573-1579
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365 (10): 883-891. Supplementary appendix
- Mahaffey KW, Wojdyla D, Hankey GJ, et al. Clinical Outcomes with Rivaroxaban in patients transitioned from vitamin K antagonist therapy. Annals of Internal Medicine 2013; 158: 861-868
- Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. J Am Coll Cardiol 2013; 61(19): 1998-2006
- Halperin JL, Wojdyla D, Piccini JP, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin Among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the ROCKET-AF Trial. Stroke 2012; 43: A148

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- Halperin JL, Bloomgarden Z, Hellkamp A, et al. Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Diabetes: A Subgroup Analysis of the ROCKET AF Trial. *Circulation* 2012; 126: A15544
- VanDiepen S, Hellkamp AS, Patel MR, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients with Heart Failure and Non-Valvular Atrial Fibrillation: Insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013. DOI:
- Breithardt G, Berkowitz S, Baumgartner H, et al. For the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation and Significant Valvular Lesions: Comparison of the Effects of Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial. *JACC* 2013; 61(10): E339