

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selexipag (Uptravi®)

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	22
2.4 Referenzliste für Modul 2	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Auflistung der in Deutschland erhältlichen Arzneimittel zur Behandlung der PAH.....	12
Tabelle 2-4: Bindungsaffinitäten von Selexipag, ACT-333679, Iloprost und Treprostinil für den humanen Prostanoid-Rezeptor	14
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	21
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Verstoffwechslung von Selexipag	7
Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Selexipag im Vergleich zu den Prostanoiden	8
Abbildung 2-3: Selexipag reduziert die Hypertrophie der Gefäßwand in pulmonalen Arterien von MCT-induzierten Ratten	9
Abbildung 2-4: Überblick über Signaltransduktionswege, die an der Pathophysiologie der PAH beteiligt sind	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ATC-Code	anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
cAMP	cyclisches Adenosin-Monophosphat
CCB	Kalziumkanalantagonist (calcium channel blocker)
CES1	Carboxylesterase 1
cGMP	cyclisches Guanosin-Monophosphat
CHO	Chinese hamster ovarial (Zellen)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ED ₅₀	mittlere effektive Dosis
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society for Cardiology
ET	Endothelin
i. v.	intravenös
IP-Rezeptor	Prostacyclin-Rezeptor
KG	Körpergewicht
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck (mean arterial pressure)
MCT	Monocrotalin
PDE-5(-I)	Phosphodiesterase-5(-Inhibitor)
PGI ₂	Prostacyclin (alternativ: Prostaglandin I ₂)
PZN	Pharmazentralnummer
s. c.	subkutan
sGC	lösliche Guanylatcyclase (soluble guanylate cyclase)
sGCS	Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (soluble guanylate cyclase stimulator)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selexipag
Handelsname:	Uptravi®
ATC-Code:	B01AC27

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11579339	EU/1/15/1083/001	200 µg	10 Filmtabletten in Blisterpackung
11579227	EU/1/15/1083/002	200 µg	60 Filmtabletten in Blisterpackung
11579233	EU/1/15/1083/003	200 µg	140 Filmtabletten in Blisterpackung (Titrationspackung) ¹
11579256	EU/1/15/1083/004	400 µg	60 Filmtabletten in Blisterpackung
11579262	EU/1/15/1083/005	600 µg	60 Filmtabletten in Blisterpackung
11579279	EU/1/15/1083/006	800 µg	60 Filmtabletten in Blisterpackung
11579285	EU/1/15/1083/007	1.000 µg	60 Filmtabletten in Blisterpackung
11579291	EU/1/15/1083/008	1.200 µg	60 Filmtabletten in Blisterpackung
11579316	EU/1/15/1083/009	1.400 µg	60 Filmtabletten in Blisterpackung
11579322	EU/1/15/1083/010	1.600 µg	60 Filmtabletten in Blisterpackung
¹) Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist die Titrationspackung mit 140 Filmtabletten kommerziell noch nicht verfügbar. Ein Antrag zur Feststellung neuer Messzahlen für neue Wirkstoffe oder neue Darreichungsformen wurde beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) gestellt und infolgedessen bewilligt. Die neuen Messzahlen treten am 01.07.2016 in Kraft, zeitgleich erfolgt auch die Markteinführung der Titrationspackung mit 140 Filmtabletten.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Entwicklung von Selexipag, einem oralen selektiven IP-Prostacyclin-Rezeptor¹-Agonisten, begann mit der Entdeckung seines aktiven Metaboliten MRE-269 (später bezeichnet als ACT-333679) durch Nippon Shinyaku Co., Ltd. während der Suche nach einem optimierten Thrombozytenaggregationshemmer [1]. Aus der Überlegung heraus, dass die hohe Rate und zum Teil starke Intensität der Nebenwirkungen der Prostacycline durch eine rasche Anflutung und einen raschen Anstieg der Plasmakonzentrationen mitbedingt ist, wurde daraufhin – aufbauend auf der Struktur von ACT-333679 – die „Parent“-Substanz Selexipag (NS 304, später bezeichnet als ACT-293987) synthetisiert. Nach oraler Gabe von

¹ Der IP-Prostacyclin-Rezeptor wird auch als IP-Rezeptor oder als Prostacyclin-Rezeptor bezeichnet.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Selexipag zeigte sich im Tierversuch – später auch bestätigt in klinischen Studien – neben einer guten biologischen Verfügbarkeit eine lange Halbwertszeit, die eine zweimal tägliche orale Einnahme erlaubt, ohne dabei eine ausgeprägte Fluktuation der Tal- und Spitzenspiegel des aktiven Metaboliten zu zeigen [1].

Im April 2008 hat Actelion von Nippon Shinyaku die Lizenz zur weltweiten Entwicklung und Vermarktung von Selexipag außerhalb von Japan übernommen.

Sowohl Selexipag als auch ACT-333679 sind potente und hochselektive Agonisten des IP-Rezeptors, wobei die Stimulation durch den aktiven Metaboliten 37-fach stärker ist als durch Selexipag selbst [2]. Die Umwandlung von Selexipag in ACT-333679 erfolgt im Organismus, die dafür notwendige Hydrolyse wird durch die Carboxylesterase 1 vermittelt (vgl. Abbildung 2-1) [2].

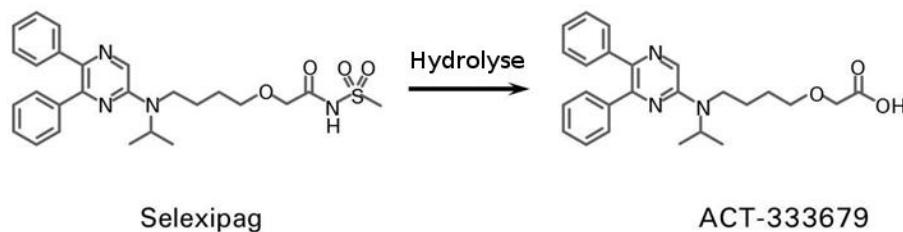


Abbildung 2-1: Verstoffwechselung von Selexipag

Selexipag ist ein neuartiges Diphenylpyrazin-Derivat, das sich trotz ähnlicher Funktion strukturell und pharmakologisch von Prostacyclin (Prostaglandin I₂, PGI₂) und seinen Analoga unterscheidet (vgl. Abbildung 2-2). Es wird daher auch als Nicht-Prostanoid bezeichnet. Wie in Untersuchungen mit CHO(*Chinese hamster ovari*al)-Zellen, die den humanen IP-Rezeptor auf ihrer Oberfläche exprimieren, gezeigt werden konnte, führt die Stimulation des IP-Rezeptors zu einer Erhöhung des intrazellulären cAMP(cyclisches Adenosin-Monophosphat)-Spiegels [1]. Zu den physiologischen Effekten der Aktivierung des IP-Rezeptors durch Selexipag gehören insbesondere die Relaxation glatter Muskelzellen und damit einhergehend die Vasodilatation pulmonaler Arterien, die Inhibition der Proliferation glatter Muskelzellen sowie in unterschiedlichem Ausmaß der Thrombozytenaggregation [2-4].

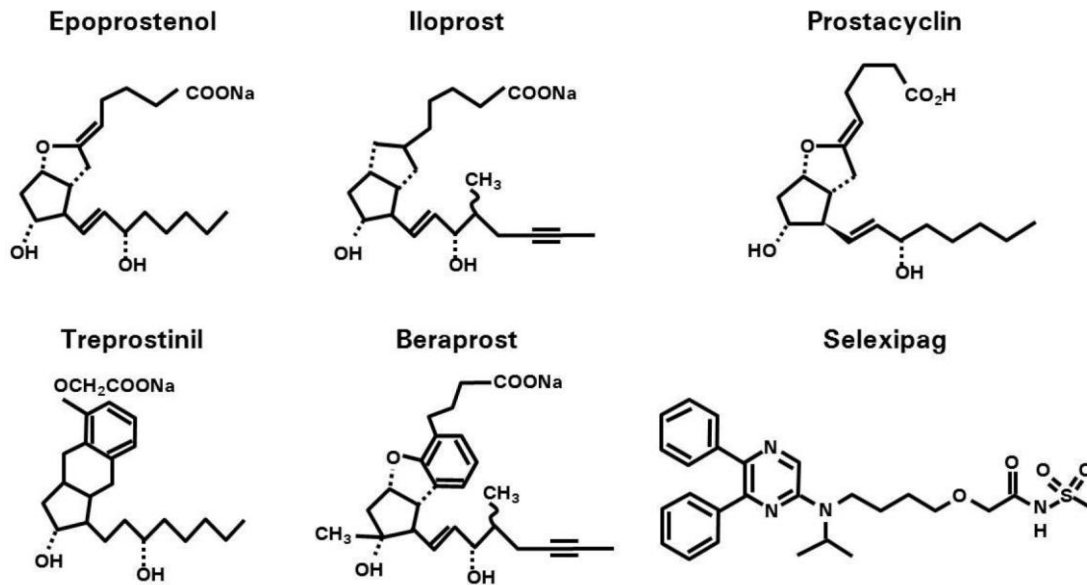


Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Selexipag im Vergleich zu den Prostanoiden

Im Gegensatz zu den Prostanoiden besitzen Selexipag und sein aktiver Metabolit ACT-333679 eine hohe Selektivität für den IP-Rezeptor und aktivieren andere humane Prostanoid-Rezeptoren gar nicht oder nur mit sehr geringer Potenz. So ist beispielsweise die anhand der mittleren effektiven Dosis ED_{50} bestimmte Potenz von ACT-333679 für den IP-Rezeptor mehr als 140-fach höher als für andere Prostanoid-Rezeptoren (vgl. auch den Abschnitt zum Vergleich der Wirkmechanismen auf S. 13 ff.).

Die Wirksamkeit von Selexipag konnte auch in PAH-Tiermodellen, wie dem Monocrotalin (MCT)-Rattenmodell, gezeigt werden. Die orale Verabreichung von Selexipag führte in diesem Tiermodell zu einer signifikanten Reduktion des rechtsventrikulären systolischen Drucks und der Rechtsherz-Hypertrophie [5]. Im Gegensatz dazu wurde durch die Verabreichung von Beraprost im gleichen Tiermodell zwar auch eine Verminderung des rechtsventrikulären systolischen Drucks erreicht, ein signifikanter inhibitorischer Effekt auf die Rechtsherz-Hypertrophie konnte aber nicht beobachtet werden [5]. Gleichzeitig verminderte Selexipag im MCT-Rattenmodell auch die in der Gefäßwand der pulmonalen Arterien auftretende Hypertrophie (vgl. Abbildung 2-3) [5]. Dies deutet darauf hin, dass es unter Selexipag zu einer Reduktion der pathologischen Gefäßwandveränderungen kommt.

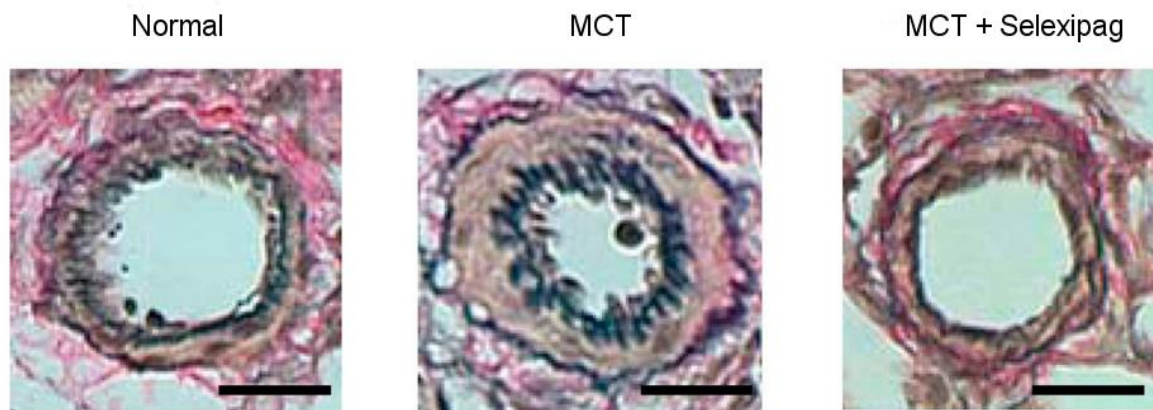


Abbildung 2-3: Selexipag reduziert die Hypertrophie der Gefäßwand in pulmonalen Arterien von MCT-induzierten Ratten

Repräsentative mikroskopische Aufnahme des Querschnitts von peripheren pulmonalen Arterien. Selexipag wurde zuvor MCT-behandelten Ratten über 19 Tage oral in einer Dosis von 1 mg/kg KG zweimal täglich zugeführt. Balken = 25 µm

Von den Prostanoiden ist bekannt, dass die chronische Anwendung – zumindest *in vitro* – zu einer Tachyphylaxie mit Desensibilisierung des IP-Rezeptors führen kann [6, 7], was mit einer Internalisierung und Sequestrierung des Rezeptors von der Zelloberfläche assoziiert ist [8]. Diese Desensibilisierung des Rezeptors ist eine mögliche Erklärung für die beobachtete Wirkverminderung der Prostanoiden über die Zeit [3, 9].

Für Selexipag konnte tierexperimentell (Messung des femoralen arteriellen Blutflusses bei Ratten) gezeigt werden, dass die wiederholte Anwendung von Selexipag nicht mit einer solchen Abschwächung des Therapieeffekts verbunden ist. So erhöhte sich der femorale Blutfluss nach intraduodener Anwendung von Selexipag bei Ratten, die bis zu 4 Wochen mit 3 mg/kg KG Selexipag zweimal täglich vorbehandelt wurden, im gleichen Maß wie bei nicht vorbehandelten Ratten [1]. In einer weiteren Studie wurde der Einfluss von Selexipag auf den mittleren arteriellen Blutdruck (*mean arterial pressure*, MAP) und die Herzfrequenz bei spontan hypertensiven Ratten mithilfe eines implantierten Telemetriesystems untersucht [10]. Hierbei zeigte sich, dass auch die wiederholte Gabe von Selexipag im Verlauf mehrerer Tage einen gleichbleibenden Effekt auf den MAP hatte. Im Gegensatz dazu führte die Infusion einer äquieffektiven Treprostinil-Dosis im gleichen Tiermodell lediglich zu einer transienten Reduktion des MAP, der trotz weiterhin im Plasma vorhandener Wirkstoffdosis bereits innerhalb von 36 Stunden Werte erreichte, wie sie vor der Verabreichung gemessen wurden [10]. Aufgrund dieser Daten ist davon auszugehen, dass die wiederholte Anwendung von Selexipag nicht zu einer Tachyphylaxie führt. Dieser Umstand eröffnet die Möglichkeit einer Behandlung ohne oder zumindest mit deutlich weniger häufiger Dosis-Eskalation zur Erhaltung einer gleichbleibenden Wirksamkeit.

In der praktischen Anwendung wird Selexipag beginnend mit einer Anfangsdosis von 200 µg zweimal täglich so lange in wöchentlichen Schritten aufdosiert, bis nicht mehr tolerierbare Nebenwirkungen auftreten oder die Maximaldosis von 1.600 µg zweimal täglich erreicht ist

[2]. Die optimale Erhaltungsdosis ist dann die maximale Dosierung, die vom Patienten gerade noch vertragen wird. Als Grund für diese patientenindividuellen Unterschiede in der optimalen Erhaltungsdosis werden deutliche Unterschiede in der Stärke der Expression des IP-Rezeptors vermutet [2].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bestimmung der möglichen Therapiealternativen aus Leitlinien

Selexipag ist zugelassen zur Langzeittherapie erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) in den WHO-/NYHA-Klassen II–III, entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist, oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen [2].

Im Krankheitsbild der PAH kommen laut Empfehlungen der europäischen Leitlinienkonferenz von European Respiratory Society (ERS) und European Society for Cardiology (ESC) Arzneimittel der folgenden Wirkstoffgruppen zum Einsatz [11]:

- Prostanoiden
- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I), Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGCS)

Die Empfehlungen der europäischen Leitlinienkonferenz decken sich im Wesentlichen mit den Empfehlungen des 5. PH-Weltsymposiums (Nizza 2013) [12]. Unterschiede zwischen den Empfehlungen/Leitlinien bestehen insbesondere darin, dass die neueren ESC-/ERS-Leitlinien aufgrund der zwischenzeitlich neu gewonnenen Evidenz die initiale Kombinationstherapie bei Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko mit höherem Evidenz- und Empfehlungsgrad bewertet hat. Eine Kommentierung und Ergänzung der Empfehlungen des 5. PH-Weltsymposiums für den deutschen Versorgungskontext liegt publiziert in Form der Ergebnisse der DACH-Konferenz 2014 vor [13].

Wie in Abbildung 2-4 gezeigt ist, wirken die verschiedenen Wirkstoffgruppen auf unterschiedliche Signaltransduktionswege der Zellen des Endothels, der glatten Muskulatur und des umliegenden Gewebes der Lunge (nähere Informationen zur Pathophysiologie finden sich in Abschnitt 3.2.1). ERA (z.B. Macitentan) blockieren die Aktivierung des Endothelin-Rezeptor-Signalweges, der Vasokonstriktion, verstärkte Proliferation der glatten Muskelzellen, Inflammation und Fibrose induziert [14, 15]. Die PDE-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil) führen zu einer Verstärkung des vasodilatatorischen, antiproliferativen und antikoagulativen Effekts des Signalmoleküls Stickstoffmonoxid (NO), indem sie die

Phosphodiesterase-5-vermittelte Degradation eines entscheidenden Second-Messenger-Moleküls dieses Signalweges, des cyclischen Guanosin-Monophosphats (cGMP), inhibieren [16]. Der NO-Signalweg ist ebenfalls Angriffsziel der Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase, deren einziger bisher zugelassener Vertreter Riociguat ist. Im Gegensatz zu den PDE-5-Inhibitoren hemmt Riociguat jedoch nicht den Abbau von cGMP, sondern stimuliert stattdessen die Synthese dieses Second-Messenger-Moleküls [17]. Ein weiterer beschriebener Signaltransduktionsweg, der Prostacyclin-Weg, lässt sich durch Prostacycline wie z. B. Epoprostenol oder Prostacyclin-Analoga wie Iloprost oder Treprostinil aktivieren und führt über die Aktivierung des IP-Rezeptors zur Induktion der Produktion des Second Messengers cyclisches Adenosin-Monophosphat (cAMP) und damit zur Entspannung der glatten Muskulatur, zur Inhibition der Zellproliferation der glatten Muskulatur und zur Hemmung der Plättchenaggregation [16]. Auf diesen Signalweg wirkt auch Selexipag, dessen Wirkmechanismus im vorherigen Abschnitt ausführlich beschrieben wurde.

Eine detaillierte Beschreibung des Behandlungsschemas der PAH nach den aktuellen Empfehlungen relevanter Leitlinien findet sich in Abschnitt 3.2 dieses Nutzendossiers.

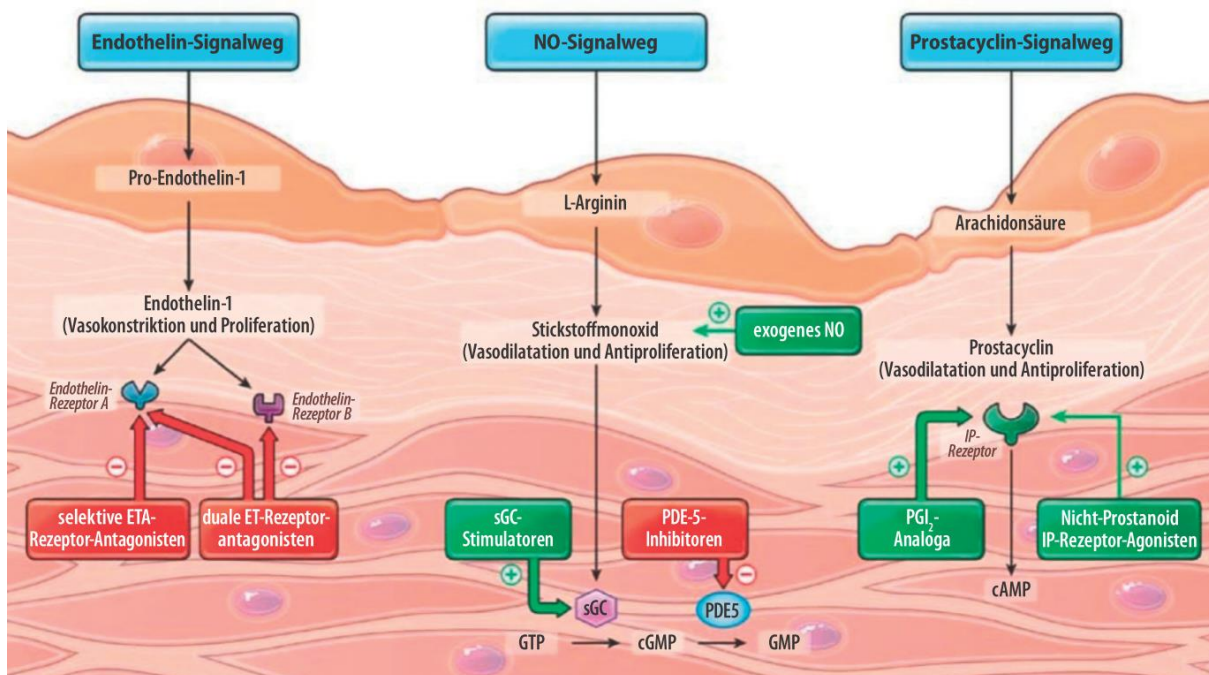


Abbildung 2-4: Überblick über Signaltransduktionswege, die an der Pathophysiologie der PAH beteiligt sind

Pluszeichen bedeuten einen aktivierenden Effekt, Minuszeichen einen inhibierenden Effekt. Quelle: übersetzt aus Humbert et al. 2014 [18]. cAMP – cyclisches Adenosin-Monophosphat, cGMP – cyclisches Guanosin-Monophosphat, ERA – Endothelin-Rezeptor-Antagonist, PDE-5 – Phosphodiesterase-5, sGC – lösliche Guanylatcyclase, PGI₂ – Prostaglandin I₂ (Prostacyclin), IP-Rezeptor – Prostacyclin-Rezeptor

In Deutschland zugelassene Therapiealternativen

Im Folgenden werden die Wirkstoffe beschrieben, die in Deutschland zur Behandlung der PAH zugelassen sind. Es ist wichtig dabei festzuhalten, dass nicht alle diese Wirkstoffe als

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Behandlungsoption im Rahmen der vom G-BA für Selexipag festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuell optimierte Therapie“ infrage kommen. Nähere Erläuterungen zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie finden sich in Abschnitt 3.1 dieses Nutzendossiers.

Die folgende Tabelle 2-3 enthält die in Deutschland vermarkteten Arzneimittel, die zur Behandlung der PAH zugelassen sind. Im Vergleich zu den in der ESC-/ERS-Leitlinie aufgeführten Empfehlungen ergeben sich gewisse Unterschiede. So sind die Wirkstoffe Iloprost und Treprostinil in Deutschland nur zur inhalativen bzw. zur intravenösen oder subkutanen Anwendung zugelassen. Das Prostanoid Beraprost ist in Deutschland (und auch in Europa) in keiner Darreichungsform zugelassen [19].

Tabelle 2-3: Auflistung der in Deutschland erhältlichen Arzneimittel zur Behandlung der PAH

Markenname	Fach-information	Hersteller	Wirkstoff
<i>Prostacyclin und Prostacyclin-Analoga (Prostanoide)</i>			
Ventavis®	[20]	Bayer Vital	Iloprost zur Inhalation
Remodulin®	[21]	OMT	Treprostinil s. c. / i. v. ¹
Epoprostenol-Rotexmedica	[22]	Panmedica	Epoprostenol i. v. ²
<i>Endothelin-Rezeptor-Antagonisten</i>			
Opsumit®	[14]	Actelion	Macitentan ^{2,3}
Tracleer®	[23]	Actelion	Bosentan
Volibris®	[24]	GlaxoSmithKline	Ambrisentan
<i>Phosphodiesterase-5-Inhibitoren</i>			
Revatio®	[25]	Pfizer	Sildenafil
Adcirca®	[26]	GlaxoSmithKline	Tadalafil
<i>Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase</i>			
Adempas®	[17]	Bayer Vital	Riociguat ³
<p>¹⁾ Laut Fachinformation sind beide Darreichungsformen zugelassen, die subkutane Darreichungsform ist jedoch zu bevorzugen.</p> <p>²⁾ Macitentan und Epoprostenol i. v. sind neben Selexipag die einzigen Wirkstoffe, deren Anwendungsgebiet die Langzeittherapie umschließt.</p> <p>³⁾ Macitentan, Ambrisentan und Riociguat sind neben Selexipag die einzigen Wirkstoffe, deren Anwendungsgebiet die Kombinationstherapie umschließt.</p> <p>Quelle: <u>AMIS-Datenbank</u></p>			

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der einzelnen Wirkstoffe vorgestellt und schließlich die Unterschiede im Wirkmechanismus und in den physikochemischen Eigenschaften gegenüber Selexipag dargestellt.

Prostacyclin und Prostacyclin-Analoga (Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil)

Aus der Wirkstoffgruppe der Prostanoiden sind in Deutschland derzeit die Wirkstoffe (bzw. Darreichungsformen) Epoprostenol i. v., Treprostinil s.c.² sowie Iloprost zur Inhalation zugelassen. Diese Prostanoiden unterscheiden sich zwar strukturell und pharmakologisch deutlich von dem Nicht-Prostanoid Selexipag, sind jedoch mit diesem insofern funktionell verwandt, als dass auch sie aktivierend auf den IP-Rezeptor wirken und infolgedessen im pulmonalen Kreislauf zur Vasodilatation und zur Anti-Proliferation führen [20-22]. Weitere pharmakologische Wirkungen der Prostacycline und synthetischer Prostacyclin-Analoga sind die Hemmung der Aggregation, Adhäsion und Freisetzungsreaktion der Thrombozyten [21].

Im Gegensatz zu Selexipag sind die Prostacyclin-Analoga Iloprost und Treprostinil jedoch keine selektiven IP-Rezeptor-Agonisten, sondern binden (mit unterschiedlicher Affinität) auch an andere Rezeptoren der Prostanoid-Rezeptor-Familie. Dies zeigt unter anderem ein Vergleich der Potenz der einzelnen Wirkstoffe, bestimmt anhand der mittleren effektiven Dosis ED₅₀ (vgl. Tabelle 2-4). In diesem Vergleich zeigt sich, dass Selexipag und sein aktiver Metabolit den IP-Rezeptor mit hoher Potenz aktiviert, während die übrigen Prostanoid-Rezeptoren nicht oder nur mit äußerst geringer Potenz aktiviert werden (die Potenz des aktiven Metaboliten ACT-333679 für den IP-Rezeptor ist etwa 140-fach höher als für die übrigen Prostanoid-Rezeptoren). Im Gegensatz dazu werden durch die Prostanoiden Iloprost und Treprostinil nicht nur der IP-Rezeptor, sondern beispielsweise auch die Prostanoid-Rezeptoren EP₁ und EP₃ mit zum Teil vergleichbarer Potenz aktiviert. Die Aktivierung des EP₃-Rezeptors durch Treprostinil konnte im Rattenmodell bestätigt werden [27].

² Laut Fachinformation ist auch die i. v. Darreichungsform zugelassen, die subkutane Darreichungsform ist jedoch zu bevorzugen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Bindungsaffinitäten von Selexipag, ACT-333679, Iloprost und Treprostinil für den humanen Prostanoid-Rezeptor

Wirkstoff	Mittlere effektive Dosis (ED ₅₀ [nmol/l])							
	IP	EP ₁	EP ₂	EP ₃	EP ₄	DP	FP	TP
Selexipag	680	>10.000	>10.000	>7200	>10.000	>10.000	>10.000	>10.000
ACT-333679	14	>10.000	>10.000	5.000	>10.000	2.000	>10.000	>10.000
Beraprost	6,8	>8.200	>10.000	15	>10.000	>10.000	>10.000	>10.000
Treprostinil	12	1.100	340	110	>10.000	52	>10.000	>10.000
Iloprost	2	18	>10.000	14	>10.000	>10.000	3.600	>10.000

Hohe Werte der mittleren effektiven Dosis entsprechen einer niedrigen Potenz, niedrige Werte einer hohen Potenz.

Es wurden folgende funktionalen Assays zur Bestimmung der ED₅₀ angewandt:
 IP, EP₂, EP₄, DP: Aktivierung der cAMP-Synthese
 EP₃: Inhibition der Forskolin-induzierten cAMP-Synthese
 EP₁, FP, TP: Aktivierung der intrazellulären Calcium-Freisetzung
 Quelle: Gatfield et al. 2016 [28]

Die fehlende Selektivität der Prostacyclin-Analoga für den IP-Rezeptor kann ungewollte Nebenwirkungen auslösen bzw. deren Schwere und/oder Dauer negativ beeinflussen. Die Aktivierung der EP₁- und EP₃-Rezeptoren durch nicht-selektive Prostacyclin-Analoga kann u.a. eine Kontraktion der glatten Muskulatur im Magen auslösen [27], was zu Abdominalschmerzen oder Bauchkrämpfen – häufigen Nebenwirkungen der Prostanoidtherapie – führen kann. Versuche, die mit dem Magenfundus von Ratten durchgeführt wurden, konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass Selexipag und ACT-333679 im Gegensatz zu Iloprost und Treprostinil³ nicht zu einer Kontraktion der Magenmuskulatur führen [27]. Durch die gleichzeitige Verabreichung eines EP₃-Antagonisten konnten hierbei die Iloprost- und Treprostinil-induzierten Kontraktionen signifikant reduziert werden. Bei Iloprost war dies zusätzlich auch durch einen EP₁-Antagonisten möglich. Weiterhin kann die fehlende Selektivität auch zu einer Einschränkung der Wirksamkeit der Prostacyclin-Analoga führen. So vermitteln EP₁ und EP₃ beispielsweise eine arterielle und venöse Vasokonstriktion und damit die entgegengesetzte Wirkung zur IP-Rezeptor-vermittelten Vasodilatation [29, 30]. Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung des EP₃-Rezeptors auch tatsächlich zur negativen Beeinflussung und Aufhebung der IP-Rezeptor-vermittelten Vasodilatation führen kann [31].

Eine weitere Eigenschaft der Prostanoiden, die ihre Anwendbarkeit in der Langzeitbehandlung einschränken kann, ist das Auftreten von Tachyphylaxie, d.h. die zunehmende Wirkminderung im Sinne einer Toleranzentwicklung mit zunehmender Behandlungszeit. Die

³ Iloprost löst in konzentrationsabhängiger Weise Kontraktionen aus, bei Treprostinil wurden Kontraktionen nur mit der höchsten getesteten Konzentration beobachtet.

Mechanismen, die hierzu führen, sind bisher nicht vollständig aufgeklärt, aber es wird allgemein davon ausgegangen, dass die Internalisierung und Sequestrierung des IP-Rezeptors aufgrund wiederholter Stimulation durch einen Agonisten hierfür verantwortlich ist [6-8]. In der Praxis führt dies oft dazu, dass die Prostanoid-Dosierung wiederholt gesteigert werden muss, um einen optimalen Effekt zu erhalten [22]. Bei Epoprostenol z.B. werden auf diese Weise ausgehend von einer Startdosis von 2 ng/kg KG/min [22] Dosierungen von 16 ng/kg KG/min [32] oder mehr [33] erreicht. Die Urheber der Leitlinie von ESC und ERS gehen in diesem Zusammenhang davon aus, dass der Großteil der Patienten mit Dosierungen von 20-40 ng/kg KG/min behandelt wird [11]. Im Gegensatz dazu ist nach bisherigen Erkenntnissen bei Selexipag nicht von einer relevanten Tachyphylaxie auszugehen (vgl. den Abschnitt zu Tachyphylaxie bei Selexipag auf S. 9).

Schließlich ist auch die Art und Weise, in der die in Deutschland verfügbaren Prostanoiden verabreicht werden müssen, mit Problemen und Limitationen verbunden. So erfordert die Anwendung des Prostacyclins Epoprostenol, das wegen seiner kurzen Halbwertszeit von 2–6 Minuten (unter physiologischen Bedingungen [22]) kontinuierlich i.v. zugeführt werden muss, die Implantation eines zentralen Venenkatheters, der mit einer stets zu tragenden Pumpe verbunden ist. Zudem sollte die verwendete Epoprostenol-Lösung anhaltend möglichst auf 2–8°C gekühlt werden, da die maximale Verabreichungszeit der Lösung bei Zimmertemperatur ansonsten auf 12 Stunden sinkt [22]. Aufgrund dieser Bedingungen erweist sich die Verabreichung von Epoprostenol letztlich als kompliziert und belastend für den Patienten, sie verursacht zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem und ist mit zum Teil lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie Katheterinfektionen oder Katheter-assoziiertes Sepsis verbunden [3, 34]. Überdies kann es durch Versagen der Pumpe oder Ablösung des zentralen Venenkatheters zu einer lebensbedrohlichen Unterbrechung der Infusion kommen [34].

Für die intravenöse Darreichungsform von Treprostinil gelten ähnliche Einschränkungen, wie sie auch für Epoprostenol beschrieben wurden. Im Gegensatz zu Epoprostenol steht für die Anwendung von Treprostinil i.v. jedoch eine implantierbare Pumpe zur Verfügung, die für eine etwas einfachere und weniger komplikationsreiche Anwendung sorgt. Dennoch ist auch Treprostinil i.v. mit dem Auftreten von Infektionen der Blutbahn verbunden [21, 35]. Zudem ist Treprostinil i.v. gemäß aktueller Fachinformation insbesondere denjenigen Patienten vorbehalten, die eine Unverträglichkeit gegenüber der subkutanen Darreichung aufweisen und für die die Risiken einer intravenösen Anwendung – hier ist insbesondere die Möglichkeit einer Infektion des Blutkreislaufs ausgehend von der zentralvenösen Injektionsstelle zu nennen – als vertretbar scheinen [21]. Stattdessen sollte bevorzugt die subkutane Infusion von Treprostinil durchgeführt werden, bei der ebenfalls eine tragbare Pumpe zum Einsatz kommt. Bei der Anwendung von Treprostinil kann es wie auch bei der Anwendung von Epoprostenol aufgrund des Versagens der Pumpe zu lebensbedrohlichen Unterbrechungen der Infusion kommen. Bei der subkutanen Infusion treten zudem sehr häufig zum Teil nicht-tolerierbare Schmerzen an der Infusionsstelle auf [21, 36].

Eine Alternative zur parenteralen Infusion stellt die Inhalation dar, jedoch ist von den derzeit verfügbaren Prostanoiden in Deutschland nur Iloprost zur inhalativen Anwendung zugelassen [20]. Aufgrund seiner relativ kurzen Halbwertszeit muss Iloprost 6–9-mal täglich inhaliert werden, wobei für jede Inhalation ein Zeitaufwand von etwa 4-10 Minuten angesetzt werden muss [20]. Hinzu kommt die Zeit, die für die Vorbereitung des Inhalators und den anschließenden Reinigungsvorgang aufgewendet werden muss, so dass die Gesamtzeit, die je Inhalation aufgebracht werden muss, etwa 15-30 Minuten beträgt. Entsprechend ist die inhalative Anwendung von Iloprost für den Patienten sehr zeitaufwendig. Zudem ist auch die inhalative Anwendung nicht komplikationslos, da es aufgrund der Ablagerung des Wirkstoff-Aerosols im Inhalator zu größeren und möglicherweise variablen Unterschieden zwischen vorbereiteter und tatsächlich inhalierter Dosierung kommen kann [37]. Weiterhin haben auch die Tröpfchengröße und die Aerosolkonzentration einen bedeutenden Einfluss auf den Ablagerungsort in den Atemwegen und damit auch auf die Aufnahme in die pulmonalen Gefäße [37].

In der Gesamtschau zeigt sich also, dass die derzeit in Deutschland verfügbaren Prostanoiden mit einer Reihe von Einschränkungen versehen sind. Hierzu gehören u. a. die fehlende Selektivität für den IP-Rezeptor und die Komplikationen und Erschwernisse, die sich aus der intravenösen, subkutanen oder inhalativen Anwendung ergeben. Selexipag, das die genannten Einschränkungen nicht aufweist, besitzt im Vergleich zu den Prostanoiden daher das Potential verbesserter Wirksamkeit bei gleichzeitig ebenfalls verbesserter Prostacyclin-spezifischer Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Zulassung von Selexipag erstreckt sich auf Patienten, bei denen aufgrund des Fortschreitens ihrer Erkrankung der Bedarf nach einer weiteren Behandlungsoption besteht, die aber entweder bereits mit einer Kombination aus ERA und PDE-5-I behandelt werden oder die für eine (zusätzliche) Therapie mit den beiden Wirkstoffen nicht infrage kommen (vgl. Abschnitt 3.1). Insofern besitzt die Zielpopulation von Selexipag in der klinischen Praxis eine gewisse Überdeckung mit der Zielpopulation von Iloprost zur Inhalation. Aufgrund der unkomplizierten oralen Anwendung und der dargestellten Vorteile ist jedoch davon auszugehen, dass Selexipag i. d. R. bereits früher, d. h. bereits bei einer Verschlechterung der Patienten in die WHO-/NYHA-Klasse III oder bei zwar in der WHO/NYHA-Klasse III stabilen, aber letztlich nicht zufriedenstellend therapierten Patienten zum Einsatz kommt.

Die parenteralen Prostanoiden Epoprostenol und Treprostinil werden im Vergleich zu Selexipag und Iloprost derzeit i. d. R. erst bei Patienten in der schwereren WHO-/NYHA-Klasse IV eingesetzt. Sie sind damit keine Alternative zur Selexipag-Therapie, sondern kommen erst in einem späteren Therapieschritt zum Einsatz (vgl. auch den Abschnitt zur Kombinationstherapie auf S. 19 ff. und die Konkretisierung der zVT in Abschnitt 3.1).

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)

Derzeit sind drei Arzneimittel aus der Klasse der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) zur Behandlung der PAH zugelassen: Ambrisentan, Bosentan und Macitentan. Aus dieser

Gruppe ist Macitentan das bisher einzige Arzneimittel, bei dem die Langzeitwirksamkeit nachgewiesen wurde und dessen Zusatznutzen bereits durch den G-BA bewertet ist [14, 38].

ERA verhindern die Bindung von Endothelin-1 (ET-1) an seine Rezeptoren (ET_A und ET_B). Unter den bekannten Vasokonstriktoren ist ET-1 einer der wirkungsvollsten und ist in der PAH u. a. für umfangreiche Umbauprozesse der Gefäße und des Interstitiums der Lunge verantwortlich [39]. Zusammen mit ET-1 sind die ET-1-Rezeptorsubtypen ET_A und ET_B entscheidend an der Pathophysiologie der PAH beteiligt [15, 40-43]. Obwohl diese beiden Rezeptorsubtypen unter physiologischen Bedingungen gegenläufige Funktionen erfüllen, lösen sie unter den pathologischen Bedingungen der PAH einen vasokonstriktiven Effekt aus [44]. Zudem vermittelt das ET-System in der PAH eine Reihe weiterer schädlicher Wirkungen wie z. B. Fibrose, Zellproliferation, Herzhypertrophie und Inflammation [14].

Ambrisentan ist ein oral wirksamer, zur Klasse der Propionsäure gehörender ERA, der hochselektiv für den ET_A-Rezeptorsubtyp ist (4.000-fach selektiver für ET_A als für ET_B, bei gleichzeitig nanomolarer Dissoziationskonstante) [24]. Durch Blockade dieses Rezeptorsubtyps, der vorwiegend auf den glatten Muskelzellen der Gefäße und den Myozyten des Herzens lokalisiert ist, wird laut Fachinformation von Volibris® die Endothelin-vermittelte Aktivierung der entsprechenden Second-Messenger-Systeme und damit die Vasokonstriktion und Proliferation der glatten Muskulatur verhindert [24]. Untersuchungen von Opitz et al. und Gregan et al. haben jedoch beschrieben, dass die beiden Rezeptorsubtypen, obwohl sie physiologisch gegensätzliche Funktionen erfüllen (ET_A: Vasokonstriktion, ET_B: Vasodilatation), auf der Oberfläche der Endothelzellen konstitutive Heterodimere bilden können und dass beide, ET_A und ET_B, insbesondere unter pathologischen Bedingungen auf diese Weise einen vasokonstriktiven Effekt hervorrufen [44, 45]. Wie außerdem gezeigt werden konnte, findet zwischen ET_A- und ET_B-Rezeptor eine Wechselwirkung statt, wodurch die selektive Inhibition eines Rezeptorsubtyps durch den jeweils anderen ausgeglichen werden kann [15, 46-48]. Folglich ist die selektive Antagonisierung nur eines der beiden Subtypen, wie sie bei Ambrisentan erreicht wird, möglicherweise nicht ausreichend, um die negativen Effekte von ET-1 auf Fibrose, Proliferation, Inflammation und Vasokonstriktion vollständig zu vermeiden [40, 41, 46, 48, 49].

Im Gegensatz zu Ambrisentan handelt es sich bei Macitentan und Bosentan um duale ERA, d. h. sie verhindern die Bindung von ET-1 an beide Rezeptorsubtypen, ET_A und ET_B [14, 23]. Die Affinität von Bosentan für den ET_A-Rezeptor ist hierbei leicht höher als für den ET_B-Rezeptor; dennoch befinden sich beide Dissoziationskonstanten im nanomolaren Bereich (ET_A: K_i = 4,1–43 nM, ET_B: K_i = 38–730 nM) [23]. Ebenso ist auch die Affinität von Macitentan für den ET_A-Rezeptor etwa 100-fach höher als für den ET_B-Rezeptor [14]. Die Affinitäten bei beiden Wirkstoffe unterscheiden sich aber nicht so stark voneinander, wie dies beim ET_A-selektiven Rezeptor-Antagonisten Ambrisentan der Fall ist [24].

Im Vergleich zu Bosentan und Ambrisentan besitzt Macitentan eine mindestens 15-fach längere Rezeptorbindung. Aufgrund dieser vorteilhaften Dissoziationskinetik mit verzögerter Dissoziation wird unter *In-vivo*-Bedingungen, d. h. unter ständig schwankenden ET-1-Konzentrationen, eine sehr viel effizientere Blockierung der ET-1-Bindung erreicht, als es

durch Bosentan oder Ambrisentan möglich ist [50]. Weiterhin wird durch die modifizierten physikochemischen Eigenschaften von Macitentan, insbesondere durch die verbesserte Lipophilie eine gegenüber Ambrisentan und Bosentan weitaus bessere Penetration des Zielgewebes erreicht [51, 52].

Dass die beschriebenen Modifikationen der physikochemischen Eigenschaften von Macitentan auch tatsächlich zu einer Verbesserung der Durchdringung des Zielgewebes führen, demonstrieren *In-vivo*-Experimente, in denen die Lokalisation von radioaktiv markiertem ^{14}C -Macitentan mit ^{14}C -Bosentan in einem Rattenmodell der PAH verglichen wurde [53]. Hierbei zeigte sich, dass Macitentan sehr viel stärker im Lungenparenchym angereichert wurde als Bosentan.

Selexipag unterscheidet sich von den ERA hauptsächlich durch die Signalkaskade, auf die die jeweiligen Wirkstoffe einwirken. Während die ERA einen inhibitorischen Effekt auf den Endothelin-Signalweg haben und damit indirekt eine Vasodilatation der pulmonalen Gefäße erreichen, bewirkt Selexipag durch die Aktivierung des Prostacyclin-Signalwegs einen solchen Effekt auf direkte Weise. Aufgrund der Definition des Anwendungsgebietes von Selexipag sind die ERA nicht als Therapiealternative zu Selexipag anzusehen, sondern werden ausschließlich in Kombination mit diesem Wirkstoff angewendet.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)

Ähnlich wie bei den bisher beschriebenen Wirkstoffklassen ist auch bei den Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I) der Ansatzpunkt für die pharmakologische Wirkung in den Signaltransduktionswegen der glatten Muskulatur zu finden. Wie bei den ERA unterscheidet sich Selexipag von den PDE-5-I insbesondere in der spezifischen Signalkaskade, auf die es einwirkt. Während Selexipag über den IP-Rezeptor die Synthese des Second Messengers cAMP aktiviert, sind Sildenafil und Tadalafil starke und selektive Inhibitoren der Phosphodiesterase-5 [25, 26]. Diese ist wiederum in spezifischer Weise für die Degradation des Second Messengers cGMP verantwortlich [25, 26]. Ein verminderter Abbau von cGMP führt letztlich zu einer Verlängerung der Wirkung der NO-induzierten Signalkaskade, was wiederum eine Relaxation der glatten Muskulatur und damit eine verstärkte Vasodilatation und Antiproliferation zur Folge hat (vergleiche auch Abbildung 2-4 auf S. 11) [11, 25, 26]. PDE-5 wird im Körper außer von den glatten Muskelzellen des *Corpus cavernosum* des Penis überwiegend von denen der Lungengefäße exprimiert.

Selexipag unterscheidet sich von den PDE-5-I hauptsächlich durch die Signalkaskade, auf die die jeweiligen Wirkstoffe einwirken. Während die PDE-5-I auf die NO-induzierte Signalkaskade Einfluss nehmen und dadurch eine Vasodilatation erreichen, aktiviert Selexipag den Prostacyclin-Signalweg und erreicht einen vasodilatatorischen und antiproliferativen Effekt auf diese Weise. Aufgrund der Definition des Anwendungsgebietes von Selexipag sind die PDE-5-I nicht als Therapiealternative zu Selexipag anzusehen, sondern werden ausschließlich in Kombination mit diesem Wirkstoff angewendet.

Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat)

Bisher einziger Vertreter in der Wirkstoffgruppe der Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGCS) ist das 2014 zugelassene Riociguat. Der Zusatznutzen von Riociguat wurde im Oktober 2014 durch den G-BA bewertet [54].

Der Wirkmechanismus von Riociguat ist mit dem der PDE-5-I insofern eng verwandt, als beide Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen letztlich eine Erhöhung der intrazellulären cGMP-Spiegel zum Ziel haben (vgl. auch Abbildung 2-4 auf S. 11). Während dies bei den PDE-5-I jedoch über die Inhibition der Degradation von cGMP erreicht wird, stimuliert Riociguat dessen Synthese direkt durch Interaktion mit der löslichen Guanylatcyclase (sGC) [17, 55]. Riociguat weist einen dualen Wirkmechanismus auf: Zum einen stabilisiert es die Bindung zwischen sGC und seinem Liganden Stickstoffmonoxid (NO) und erhöht dadurch die Empfindlichkeit der sGC für NO, zum anderen stimuliert Riociguat die sGC aber auch direkt und unabhängig von NO [17, 55].

Selexipag unterscheidet sich von den sGCS hauptsächlich durch die Signalkaskade, auf die die jeweiligen Wirkstoffe einwirken. Während die sGCS auf die NO-induzierte Signalkaskade Einfluss nehmen und dadurch eine Vasodilatation erreichen, aktiviert Selexipag den Prostacyclin-Signalweg und erreicht auf diese Weise einen vasodilatatorischen und antiproliferativen Effekt. Riociguat wurde vom G-BA explizit als Therapieoption von der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuell optimierte Therapie“ ausgenommen. Aufgrund dessen kann Riociguat – zumindest im Rahmen dieser Nutzenbewertung – nicht als Therapiealternative von Selexipag angesehen werden.

Kombinationstherapie

Bei der PAH handelt es sich um eine komplexe, progressive Erkrankung, die durch eine Vielzahl unterschiedlicher genetischer oder umweltbedingter Risikofaktoren gekennzeichnet ist. An der Entstehung der PAH sind viele unterschiedliche Signalwege beteiligt, von denen die drei am besten charakterisierten Wege der Endothelin-, der NO- und der Prostacyclin-Signalweg sind (vgl. Abschnitt 3.2.1) [56]. Alle derzeitigen Therapieoptionen zielen jeweils auf einen dieser drei Signalwege ab, sodass die Kombination zweier oder mehrerer dieser Wirkstoffklassen eine wichtige Option für die Therapie dieser nach wie vor nicht heilbaren Erkrankung darstellt [57-59].

Neben dem Netto-Effekt, der durch die Beeinflussung zweier an der Pathogenese beteiligter Signalwege entsteht, ist auch von einem zusätzlichen synergistischen Effekt beispielsweise durch die Kombination eines ERAs mit einem PDE-5-I auszugehen. Durch die antagonistische Wirkung eines ERAs wie Macitentan wird u. a. auch die suppressive Wirkung von ET-1 auf die NO-Produktion inhibiert und somit die analoge Wirkung eines gleichzeitig eingesetzten PDE-5-I verstärkt [60]. Ebenso ist auch die Kombination eines Prostanoids mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I möglich, da die drei genannten Wirkstoffe zwar in der Summe ähnliche Effekte vermitteln, dies aber über die Beeinflussung voneinander unabhängiger Wirkziele erreichen. Aufgrund der Einschränkungen und Komplikationen im Zusammenhang insbesondere mit den parenteral zu verabreichenden Prostanoiden werden

Kombinationen mit diesen Wirkstoffen jedoch oft erst bei Patienten mit hohem Risiko, d. h. in der WHO-/NYHA-Klasse IV eingesetzt (vgl. den Abschnitt zum Wirkmechanismus der Prostanoiden auf S. 13 ff. und Abschnitt 3.2).

Eine Kombinationstherapie empfiehlt sich insbesondere bei denjenigen Patienten, bei denen ein Niedrig-Risiko-Status (üblicherweise bedeutet dies eine Verbesserung oder eine Stabilisierung in die WHO-/NYHA-Klasse II) – das vorrangige Ziel der PAH-Therapie – durch eine Monotherapie nicht erreicht wird [11]. Man unterscheidet im Krankheitsbild der PAH zwischen der zielorientierten sequentiellen Kombinationstherapie, in der eine bereits bestehende Therapie mit Arzneimitteln aus anderen Wirkstoffklassen ergänzt wird, und der initialen Kombinationstherapie, in der therapienaive Patienten von Beginn an mit zwei oder mehr Wirkstoffen behandelt werden [57]. Auch wenn die Anwendung der Kombinationstherapie bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie nach aktuellen Therapieempfehlungen Konsens zu sein scheint [11-13], so besteht ein Problem jedoch darin, dass von den derzeit zugelassenen Arzneimitteln nur für Macitentan, Ambrisentan und Riociguat klinische Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für die Effektivität der Kombinationstherapie vorliegt [14, 17, 61, 62]. Von diesen ist jedoch nur Macitentan für die Langzeitbehandlung von PAH-Patienten zugelassen [14]. Es besteht in der PAH daher ein dringender therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln, die in Langzeitstudien ihre Wirksamkeit und Sicherheit in der Kombinationstherapie mit Wirkstoffen aus anderen Wirkstoffklassen dokumentiert haben.

Durch die Ergebnisse der GRIPHON-Studie, in der die Patienten über einen Zeitraum von im Mittel 71–76 Wochen beobachtet wurden und in der etwa 80 % der Patienten zum Beginn der Studie bereits mit einem ERA, einem PDE-5-I oder einer Kombination⁴ aus beiden behandelt wurden (vgl. Abschnitt 4.3.1.2), konnte Selexipag seine Sicherheit und Wirksamkeit in der Langzeittherapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen unter Beweis stellen.

Selexipag ist im Vergleich zu Iloprost aufgrund der oralen Darreichungsform einfacher in der Anwendung und vermeidet damit auch die spezifischen Probleme, die bei der inhalativen Anwendung eines Wirkstoffs entstehen. Aufgrund der hohen Selektivität für den IP-Prostacyclin-Rezeptor besitzt Selexipag zudem das Potential verbesserter Wirksamkeit bei gleichzeitig ebenfalls verbesserter Prostacyclin-spezifischer Sicherheit und Verträglichkeit. Infolgedessen ist davon auszugehen, dass Selexipag bereits dann eingesetzt wird, wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Iloprost noch negativ ist. In dieser Therapiesituation, d. h. nach einer Verschlechterung der Patienten in die WHO-/NYHA-Klasse III oder bei zwar in der WHO/NYHA-Klasse III stabilen, aber letztlich nicht zufriedenstellend therapierten Patienten, ist in der derzeitigen klinischen Praxis ein abwartendes Vorgehen bis zur weiteren Verschlechterung der Erkrankung üblich. Verschlechtern sich Patienten anschließend weiter nach WHO-/NYHA-Klasse IV, wäre eine weitere Intensivierung der Therapie durch einen Wechsel auf i. v. oder s. c. Prostanoiden möglich.

⁴ Etwa 30 % der Patienten wurden überdies bereits mit einer Kombination aus ERA und PDE-5-I behandelt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs- erteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Uptravi ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen.</p> <p>Die Wirksamkeit wurde bei PAH, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Abschnitt 5.1</u></p> <p>[...] Die idiopathische/erbliche PAH war in der Studienpopulation die häufigste PAH-Ätiologie (58 %), gefolgt von PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (29 %), PAH in Assoziation mit einfachen korrigierten angeborenen Herzfehlern (10 %) sowie PAH in Assoziation mit anderen Ätiologien (Arzneimittel und Toxine [2 %] und HIV [1 %]). [...]</p>	nein	12. Mai 2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation von Uptravi® mit Stand vom Mai 2016 entnommen [2].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel entstammen größtenteils internen Informationen von Actelion. Der ATC-Code wurde dem aktuell gültigen ATC/DDD-Index der WHO entnommen (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Selexipag wurden die Fachinformation von Uptravi[®] sowie verschiedene Fachartikel herangezogen. Die Identifikation der Fachartikel erfolgte entweder durch Freitextsuche bei MEDLINE (www.pubmed.com), aus Actelion-internen Datenbanken oder aus anderen Fachartikeln (z.B. Reviews). Üblicherweise bei MEDLINE verwendete Suchbegriffe waren der Name des Wirkstoffs, meist in Kombination mit weiteren themenspezifischen Suchbegriffen wie z.B. „mode of action“ oder „mechanism of action“. Der Suchzeitraum erstreckte sich überwiegend von Januar bis Februar 2015.

Zur Bestimmung anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel im Krankheitsbild der PAH wurde in zwei Schritten vorgegangen. Im ersten Schritt wurden die aktuellen Therapieempfehlungen des 5. PH-Weltsymposiums in Nizza 2013 und die Leitlinie der European Respiratory Society und der European Society of Cardiology aus 2015 ausgewertet, um die in diesem Anwendungsgebiet empfohlenen Wirkstoffe zu bestimmen. Anschließend erfolgte ein Abgleich der identifizierten Wirkstoffe mit der Arzneimittel-Informationssystem-(AMIS)-Datenbank auf www.pharmnet-bund.de zur Bestimmung des Zulassungsstatus der empfohlenen Arzneimittel in Deutschland.

Die Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe wurden soweit möglich über ROTE LISTE[®] (www.rote-liste.de) oder alternativ über pharmazie.com (www.pharmazie.com) recherchiert. Waren mehrere zugelassene Präparate mit dem gleichen Wirkstoff verfügbar, so wurde eine Fachinformation beispielhaft ausgewählt.

Die Informationsbeschaffung zur Beschreibung der Wirkmechanismen der einzelnen Wirkstoffe und die Abgrenzung zu Selexipag erfolgten analog zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Selexipag. Zusätzlich wurde auch auf die Informationen zurückgegriffen, die zur Erstellung von Modul 2 des Nutzendossiers von Macitentan recherchiert worden waren.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet von Uptravi[®] und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation entnommen.

Angaben zu weiteren bereits zugelassenen Anwendungsgebieten von Selexipag wurden nicht recherchiert, da es sich um die Erstzulassung von Selexipag handelt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kuwano K, Hashino A, Asaki T, Hamamoto T, Yamada T, Okubo K, et al. (2007): 2-[4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy]-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*; 322(3):1181-8.

2. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Uptravi® Filmtabletten. Fachinformation. Stand: Mai 2016.
3. Mubarak KK (2010): A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine*; 104(1):9-21.
4. Galiè N, Manes A, Branzi A (2003): Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory medicine : drugs, devices, and other interventions*; 2(2):123-37.
5. Kuwano K, Hashino A, Noda K, Kosugi K, Kuwabara K (2008): A long-acting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, 2-{4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form, {4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acetic acid (MRE-269), on rat pulmonary artery. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*; 326(3):691-9.
6. Nilius SM, Hasse A, Kuger P, Schror K, Meyer-Kirchrath J (2000): Agonist-induced long-term desensitization of the human prostacyclin receptor. *FEBS letters*; 484(3):211-6.
7. Sobolewski A, Jourdan KB, Upton PD, Long L, Morrell NW (2004): Mechanism of cicaprost-induced desensitization in rat pulmonary artery smooth muscle cells involves a PKA-mediated inhibition of adenylyl cyclase. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*; 287(2):L352-9.
8. Smyth EM, Austin SC, Reilly MP, FitzGerald GA (2000): Internalization and sequestration of the human prostacyclin receptor. *The Journal of biological chemistry*; 275(41):32037-45.
9. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S (1998): Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*; 338(5):273-7.
10. Morrison K, Wanner D, Gatfield J, Gnerre C, Hess P, Clozel M (2015): Repeated oral administration of the selective prostacyclin receptor agonist selexipag does not cause tachyphylaxis. Konferenzbeitrag für ACC, San Diego 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3658/presentation/34385>.
11. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. (2016): 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*; 37(1):67-119.
12. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. (2013): Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 62(25, Supplement):D60-D72.
13. Klose H, Opitz C, Bremer H, Ewert R, Bonderman D, Rosenkranz S, et al. (2014): Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*; 139 Suppl 4:S142-50.
14. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Opsumit® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Dupuis J, Hoepfer MM (2008): Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 31(2):407-15.
16. Agarwal R, Gombert-Maitland M (2011): Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension. *American heart journal*; 162(2):201-13.
17. MSD Sharp & Dohme GmbH (2014): Adempas[®] 2,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G (2014): Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*; 130(24):2189-208.
19. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, et al. (2011): Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International journal of cardiology*; 154 Suppl 1:S20-33.
20. Bayer Vital GmbH (2003): Ventavis[®] 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. OMT Med GmbH & Co. KG (2012): REMODULIN 10 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung; Fachinformation. Stand: August 2014 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Panmedica (2011): Epoprostenol-Rotexmedica 1,5 mg; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2002): Tracleer[®] 62,5 mg / 125 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Volibris[®] 5 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Pfizer (2005): Revatio[®] 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Adcirca[®] 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2013 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Morrison K, Ernst R, Hess P, Studer R, Clozel M (2010): Selexipag: a selective prostacyclin receptor agonist that does not affect rat gastric function. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*; 335(1):249-55.
28. Gatfield J, Menyhart K, Tunis M, Studer R, Ferrari G, Nayler O (2016): Selectivity of the selexipag active metabolite ACT-333679 for the IP receptor avoids DP1/EP2-mediated inhibition of natural killer cell responses in vitro. Konferenzbeitrag für ATS, San Francisco 2016.
29. Norel X (2007): Prostanoid receptors in the human vascular wall. *TheScientificWorldJournal*; 7:1359-74.
30. Wilson RJ, Giles H (2005): Piglet saphenous vein contains multiple relaxatory prostanoid receptors: evidence for EP4, EP2, DP and IP receptor subtypes. *British journal of pharmacology*; 144(3):405-15.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

31. Jones RL, Qian YM, Wise H, Wong HN, Lam WL, Chan HW, et al. (1997): Relaxant actions of nonprostanoid prostacyclin mimetics on human pulmonary artery. *Journal of cardiovascular pharmacology*; 29(4):525-35.
32. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. (2014): Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 43(6):1691-7.
33. Akagi S, Nakamura K, Miyaji K, Ogawa A, Kusano KF, Ito H, et al. (2010): Marked hemodynamic improvements by high-dose epoprostenol therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*; 74(10):2200-5.
34. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G (2004): Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*; 351(14):1425-36.
35. Kallen AJ, Lederman E, Balaji A, Trevino I, Petersen EE, Shoulson R, et al. (2008): Bloodstream infections in patients given treatment with intravenous prostanoids. *Infection control and hospital epidemiology*; 29(4):342-9.
36. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. (2002): Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 165(6):800-4.
37. Olschewski H, Rohde B, Behr J, Ewert R, Gessler T, Ghofrani HA, et al. (2003): Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices, in severe pulmonary hypertension. *Chest*; 124(4):1294-304.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Macitentan. [Zugriff: 28.11.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2030/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_BAnz.pdf.
39. Dupuis J (2007): Endothelin: setting the scene in PAH. *Eur Respir Rev*; 16(102):3-7.
40. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, Polak JM, Yacoub MH, Morrell NW, et al. (2002): ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 165(3):398-405.
41. Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclawiw M, Cannon RO, 3rd, Panza JA (1999): Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension*; 33(2):753-8.
42. Clozel M, Gray GA, Breu V, Löffler BM, Osterwalder R (1992): The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*; 186(2):867-73.
43. Filep JG, Fournier A, Foldes-Filep E (1995): Acute pro-inflammatory actions of endothelin-1 in the guinea-pig lung: involvement of ETA and ETB receptors. *British journal of pharmacology*; 115(2):227-36.
44. Gregan B, Schaefer M, Rosenthal W, Oksche A (2004): Fluorescence resonance energy transfer analysis reveals the existence of endothelin-A and endothelin-B receptor homodimers. *Journal of cardiovascular pharmacology*; 44 Suppl 1:S30-3.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

45. Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D (2008): Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *European heart journal*; 29(16):1936-48.
46. Sauvageau S, Thorin E, Caron A, Dupuis J (2007): Endothelin-1-induced pulmonary vasoreactivity is regulated by ET(A) and ET(B) receptor interactions. *Journal of vascular research*; 44(5):375-81.
47. Clozel M, Flores S (2006): Endothelin receptors as drug targets in chronic cardiovascular diseases: the rationale for dual antagonism. *Drug Development Research*; 67(11):825-34.
48. Clozel M, Gray GA (1995): Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? *Journal of cardiovascular pharmacology*; 26 Suppl 3:S262-4.
49. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. (2001): Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *The Journal of investigative dermatology*; 116(3):417-25.
50. Gatfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T, Clozel M, Nayler O (2012): Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PloS one*; 7(10):e47662.
51. Bolli MH, Boss C, Binkert C, Buchmann S, Bur D, Hess P, et al. (2012): The discovery of N-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-p ropylsulfamide (Macitentan), an orally active, potent dual endothelin receptor antagonist. *Journal of medicinal chemistry*; 55(17):7849-61.
52. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, Fischli W, Gatfield J, Treiber A, et al. (2008): Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*; 327(3):736-45.
53. Iglarz M, Landskroner K, Rey M, Wanner D, Hess P, Clozel M (2011): Optimization of tissue-targeting properties of macitentan, a new dual endothelin receptor antagonist, improves its efficacy in a model of pulmonary fibrosis associated with pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 183:A6445.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Riociguat. [Zugriff: 28.11.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf.
55. Bayer Vital GmbH (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Riociguat (Adempas®) - Modul 2. [Zugriff: 04.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-488/2014-04-24_Modul2_Riociguat.pdf.
56. Galiè N, Palazzini M, Manes A (2010): Pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a clarification is needed. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 36(5):986-90.
57. Ghofrani HA, Humbert M (2014): The role of combination therapy in managing pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*; 23(134):469-75.
58. Pugh ME, Hemnes AR, Robbins IM (2013): Combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Clinics in chest medicine*; 34(4):841-55.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

59. Buckley MS, Staib RL, Wicks LM (2013): Combination therapy in the management of pulmonary arterial hypertension. *International journal of clinical practice Supplement*; (179):13-23.
60. Benza RL, Park MH, Keogh A, Girgis RE (2007): Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*; 26(5):437-46.
61. Galiè N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. (2015): Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England journal of medicine*; 373(9):834-44.
62. GlaxoSmithKline, Gilead Sciences (2010): 112565 - A Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01178073). Stand des Eintrags: 09.04.2015. [Zugriff: 05.05.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178073>