

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Macitentan (Opsumit<sup>®</sup>)*

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.10.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	19
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	20

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 in Deutschland erhältlicher Arzneimittel zur Behandlung der PAH.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	18
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	19

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Überblick über Signaltransduktionswege, die an der Pathophysiologie der PAH beteiligt sind .....	9
Abbildung 2-2: Verteilungskoeffizienten der verschiedenen ERAs .....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSEP	Bile salt export pump
cAMP	Cyclisches Adenosin-Monophosphat
CCB	Kalziumkanalantagonist (calcium channel blocker)
CES1	Carboxylesterase 1
cGMP	Cyclisches Guanosin-Monophosphat
CHO	Chinese hamster ovarial (Zellen)
ED <sub>50</sub>	Mittlere effektive Dosis
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society for Cardiology
ET	Endothelin
i. v.	Intravenös
IP-Rezeptor	Prostacyclin-Rezeptor
KG	Körpergewicht
MCT	Monocrotalin
PDE-5(-I)	Phosphodiesterase-5(-Inhibitor)
PGI <sub>2</sub>	Prostacyclin (alternativ: Prostaglandin I <sub>2</sub> )
PZN	Pharmazentralnummer
s. c.	subkutan
sGC	Lösliche Guanylatcyclase (soluble guanylate cyclase)
sGCS	Lösliche-Guanylatcyclase-Stimulator (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

<b>Wirkstoff:</b>	Macitentan
<b>Handelsname:</b>	Opsumit®
<b>ATC-Code:</b>	C02KX04

*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.*

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10131105	EU/1/13/893/002	Filmtablette à 10 mg	30 Filmtabletten in Blisterpackung
10131111	EU/1/13/893/001	Filmtablette à 10 mg	15 Filmtabletten in Blisterpackung (Klinikpackung)

### 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.*

Macitentan (Actelion-1, ACT-064992 oder [N-[5-(4-Bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)-pyrimidin-4-yl]-N-propylaminosulfonamid]) ist ein neuartiger, dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA), der die Bindung von Endothelin-1 (ET-1) an seine Rezeptoren (ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub>) verhindert [1]. ET-1 ist unter den bekannten Vasokonstriktoren einer der wirkungsvollsten und ist bei der PAH u. a. verantwortlich für umfangreiche Umbauprozesse der Gefäße und des Interstitiums der Lunge [2]. Zusammen mit ET-1 sind die ET-1-Rezeptorsubtypen ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub> entscheidend an der Pathophysiologie der PAH beteiligt [3-7]. Obwohl diese beiden Rezeptorsubtypen unter physiologischen Bedingungen gegenläufige Funktionen erfüllen, lösen sie unter den pathologischen Bedingungen der PAH einen insgesamt vasokonstriktiven Effekt aus [8]. Zudem vermittelt das ET-System in der PAH eine Reihe weiterer schädlicher Wirkungen wie z. B. Fibrose, Zellproliferation, Herzhypertrophie und Inflammation [1].

Macitentan ist das Ergebnis eines umfangreichen medizinisch-chemischen Entwicklungsprogrammes mit dem Ziel der Identifikation eines neuen ERA, um einen bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf in der Therapie der PAH zu befriedigen (ausführlich beschrieben in Clozel 2016 [9] und Abschnitt 3.2.2 dieses Nutzendossiers). Wie im folgenden Abschnitt dieses Dossiers näher erläutert, unterscheidet sich Macitentan hierbei in entscheidenden Aspekten von den sonstigen in der Therapie der PAH zugelassenen ERA, namentlich dem dualen ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub>-Rezeptor-Antagonisten Bosentan und dem selektiven ET<sub>A</sub>-Rezeptor-Antagonisten Ambrisentan [9, 10].

In diesem oben genannten zielgerichteten Entwicklungsprogramm wurde Macitentan aus einer großen Anzahl weiterer Substanzen aufgrund seiner günstigen Eigenschaften selektiert, die im Folgenden dargestellt sind. Als dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist ist Macitentan in der Lage, beide ET-Rezeptoren (ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub>) mit hoher Potenz zu blockieren, und führt somit zu einer vollständigeren Inhibition der schädlichen Wirkung des ET-1 auf Fibrose, Vasokonstriktion, Zellhypertrophie und Inflammation, als sie durch selektive Blockade nur einer der beiden ET-Rezeptorsubtypen erreicht werden kann [3, 4, 9, 11-13]. Aufgrund seiner einzigartigen Bindungskinetik mit hoher Affinität zu beiden ET-Rezeptorsubtypen und einer

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

langsamen Dissoziationskinetik erhält Macitentan auch in Anwesenheit hoher ET-1-Konzentrationen eine starke Rezeptorblockade aufrecht [9, 10, 14, 15].

Im weiteren Verlauf der Entwicklung wurden die physikochemischen Eigenschaften von Macitentan dahingehend optimiert, seine lipophile Affinität zu steigern und damit indirekt auch die Fähigkeit dieses Moleküls zu verbessern, die Gewebe zu erreichen, in denen das ET-System bei der PAH seine nachteiligen Effekte bewirkt [9, 10].

*In vivo* wird Macitentan hauptsächlich zu einem pharmakologisch wirksamen Metaboliten, dem ACT-132577, verstoffwechselt. Sowohl durch Macitentan als auch durch seinen Metaboliten konnte in antagonistischer Weise die spezifische Bindung von ET-1 an die Zellmembran ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptor-überexprimierender Zellen verhindert und die ET-1-induzierte Calcium-Mobilisierung in verschiedenen natürlichen Zelllinien unterbunden werden. Die inhibitorischen Konstanten lagen hierbei im nanomolaren Bereich [14]. Weiterhin konnten in funktionalen Versuchsanordnungen die ET-1-induzierte Kontraktion in isolierten und von Endothel befreiten Ratten-Aorten (ET<sub>A</sub>-Rezeptoren) sowie die Sarafotoxin-S6c-induzierte Kontraktion in isolierten Ratten-Tracheen (ET<sub>B</sub>-Rezeptoren) durch Macitentan und ACT-132577 inhibiert werden [14]. Schließlich verhinderte in Rattenmodellen der Einsatz von Macitentan bei pulmonalem Bluthochdruck sowohl den Anstieg des pulmonalen Blutdrucks als auch die rechtsventrikuläre Hypertrophie und steigerte die Überlebensraten erheblich [14].

*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**

Macitentan ist zugelassen zur Langzeittherapie erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) in den WHO-/NYHA-Klassen II bis III [16]. 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 [17]:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I)
- Prostanoid
- Lösliche-Guanylatcyclase-Stimulatoren (sGCS)
- Nicht-Prostanoid IP-Rezeptor-Agonisten



Die Empfehlungen der europäischen Leitlinienkonferenz decken sich im Wesentlichen mit den Empfehlungen des 5. PH-Weltsymposiums (Nizza 2013) [18]. Unterschiede zwischen den Empfehlungen/Leitlinien bestehen insbesondere darin, dass die 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 [17, 18]. 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 [19].

Wie in Abbildung 2-1 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 letztlich Vasokonstriktion, verstärkte Proliferation der glatten Muskelzellen, Inflammation und Fibrose induziert [1, 5]. Die PDE-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil) wiederum 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 [20]. 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 [21]. 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, Inhibition der Zellproliferation der glatten Muskulatur und Hemmung der Plättchenaggregation [20]. Auf diesen Signalweg wirkt auch Selexipag, ein kürzlich für die Langzeittherapie der PAH zugelassener Wirkstoff. Im Gegensatz zu den Prostanoiden handelt es sich bei Selexipag um einen Nicht-Prostanoid IP-Rezeptor-Agonisten, der den IP-Prostacyclin-Rezeptor mit hoher Affinität und hoher Selektivität aktiviert, nicht aber andere Mitglieder aus der Familie der Prostanoid-Rezeptoren.

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

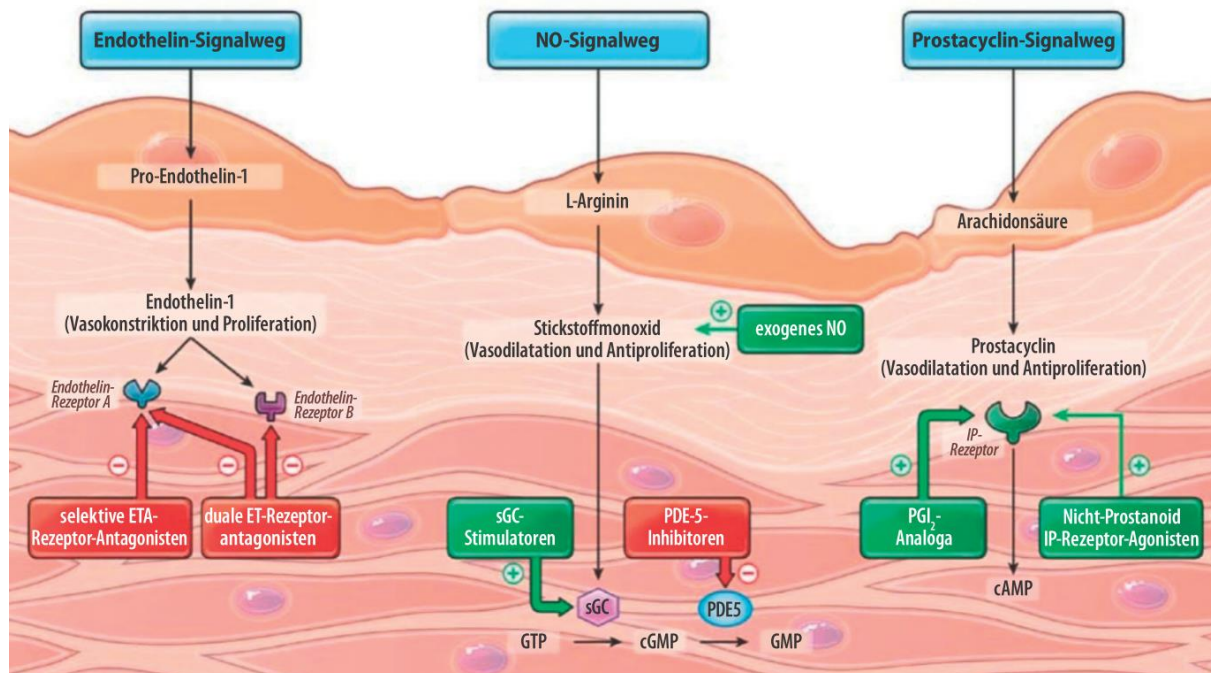


Abbildung 2-1: Überblick über Signaltransduktionswege, die an der Pathophysiologie der PAH beteiligt sind

Pluszeichen bedeuten einen aktivierenden Effekt, Minuszeichen einen inhibierenden Effekt. Quelle: Übersetzt aus Humbert et al. 2014 [22]. cAMP – cyclisches Adenosin-Monophosphat, cGMP – cyclisches Guanosin-Monophosphat, ERA – Endothelin-Rezeptor-Antagonist, PDE-5i – Phosphodiesterase-5-Inhibitor, sGC – lösliche Guanylatcyclase, PGI<sub>2</sub> – Prostaglandin I<sub>2</sub> (Prostacyclin), IP-Rezeptor – Prostacyclin-Rezeptor

### In Deutschland zugelassene Therapiealternativen

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 [23].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Markenname	Fach-information <sup>4</sup>	Hersteller	Wirkstoff
<i>Endothelin-Rezeptor-Antagonisten</i>			
Opsumit <sup>®</sup>	[1]	Actelion	Macitentan <sup>2,3</sup>
Tracleer <sup>®</sup>	[24]	Actelion	Bosentan
Volibris <sup>®</sup>	[25]	GlaxoSmithKline	Ambrisentan <sup>3</sup>
<i>Phosphodiesterase-5-Inhibitoren</i>			
Revatio <sup>®</sup> / Sildenafil ratiopharm <sup>®</sup> PAH	[26]	Pfizer	Sildenafil
Adcirca <sup>®</sup>	[27]	GlaxoSmithKline	Tadalafil
<i>Lösliche-Guanylatcyclase-Stimulatoren</i>			
Adempas <sup>®</sup>	[21]	MSD	Riociguat <sup>3</sup>
<i>Prostacyclin und Prostacyclin-Analoga (Prostanoide)</i>			
Ventavis <sup>®</sup>	[28]	Bayer Vital	Iloprost zur Inhalation
Remodulin <sup>®</sup>	[29]	OMT	Treprostinil s. c. / i. v. <sup>1</sup>
Epoprostenol- Rotexmedica	[30]	Panmedica	Epoprostenol i. v. <sup>2</sup>
<i>IP-Rezeptor-Agonisten</i>			
Uptravi <sup>®</sup>	[16]	Actelion	Selexipag <sup>2,3</sup>
<p><sup>1)</sup> Laut Fachinformation sind beide Darreichungsformen zugelassen, die subkutane Darreichungsform ist jedoch zu bevorzugen.</p> <p><sup>2)</sup> Macitentan, Selexipag und Epoprostenol i. v. sind die einzigen Wirkstoffe, deren Anwendungsgebiet die Langzeittherapie umschließt.</p> <p><sup>3)</sup> Macitentan, Selexipag, Ambrisentan und Riociguat sind die einzigen Wirkstoffe, deren Anwendungsgebiet die Kombinationstherapie umschließt.</p> <p><sup>4)</sup> Sind mehrere Fachinformationen für einen Wirkstoff verfügbar, wurde eine Fachinformation beispielhaft ausgewählt.</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 Macitentan dargestellt.

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

Neben Macitentan sind aus der Klasse der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) derzeit zwei weitere Arzneimittel zur Behandlung der PAH zugelassen: Bosentan und Ambrisentan. Aus der Gruppe der ERA ist Macitentan das bisher einzige Arzneimittel, bei dem die Langzeitwirksamkeit nachgewiesen wurde und dessen Zusatznutzen bereits durch den G-BA bewertet ist [1, 31].

Ambrisentan ist ein oral wirksamer, zur Klasse der Propionsäure gehörender ERA, bei dem es sich im Gegensatz zu Macitentan (und auch zu Bosentan) jedoch nicht um einen dualen ET-Rezeptorantagonisten handelt. Vielmehr ist Ambrisentan hochselektiv für den ET<sub>A</sub>-Rezeptorsubtyp (4.000-fach selektiver für ET<sub>A</sub> verglichen mit ET<sub>B</sub>, bei gleichzeitig nanomolarer Dissoziationskonstante) [25]. Durch Blockade dieses Rezeptorsubtyps, der vorwiegend auf den glatten Muskelzellen der Gefäße und den Myozyten des Herzens lokalisiert ist, wird laut Fachinformation von Volibris<sup>®</sup> die endothelinvermittelte Aktivierung der entsprechenden Second-Messenger-Systeme und damit die Vasokonstriktion und Proliferation der glatten Muskulatur verhindert [25]. Untersuchungen von Opitz et al. und Gregan et al. haben jedoch beschrieben, dass die beiden Rezeptorsubtypen, obwohl sie physiologisch gegensätzliche Funktionen erfüllen (ET<sub>A</sub>: Vasokonstriktion, ET<sub>B</sub>: Vasodilatation), auf der Oberfläche der Endothelzellen konstitutive Heterodimere bilden können und dass beide, ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub>, insbesondere unter pathologischen Bedingungen auf diese Weise einen vasokonstriktiven Effekt hervorrufen [8, 32]. Wie außerdem gezeigt werden konnte, findet zwischen ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptor eine Wechselwirkung statt, wodurch die selektive Inhibition eines Rezeptorsubtyps durch den jeweils anderen ausgeglichen werden kann [5, 12, 13, 33]. Folglich ist die selektive Antagonisierung nur einer der beiden Subtypen, wie sie bei Ambrisentan erreicht wird, nicht ausreichend, um die negativen Effekte von ET-1 auf Fibrose, Proliferation, Inflammation und Vasokonstriktion vollständig zu vermeiden [3, 4, 11-13].

Im Gegensatz zu Ambrisentan handelt es sich bei Bosentan – ebenso wie bei Macitentan – um einen dualen ERA, d. h. er verhindert die Bindung von ET-1 an beide Rezeptorsubtypen ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub> [1, 24]. Die Affinität von Bosentan für den ET<sub>A</sub>-Rezeptor ist hierbei leicht höher als für den ET<sub>B</sub>-Rezeptor; dennoch befinden sich beide Dissoziationskonstanten im nanomolaren Bereich (ET<sub>A</sub>: K<sub>i</sub> = 4,1–43 nM, ET<sub>B</sub>: K<sub>i</sub> = 38–730 nM [24]) und unterscheiden sich nicht so stark voneinander, wie dies beim ET<sub>A</sub>-selektiven Rezeptor-Antagonisten Ambrisentan der Fall ist [25].

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 [15].

Darüber hinaus verursacht Macitentan – anders als z. B. Bosentan, das den Gallensäure-Exporter BSEP hemmt – keine Inhibition des Gallensalzexports, wodurch eine schädliche

Wirkung auf die Gallensalzhomöostase und die Leber möglicherweise vermieden wird. Wie auch die Ergebnisse der SERAPHIN-Studie (siehe Modul 4) bestätigen, ist daher nach derzeitigem Kenntnisstand davon auszugehen, dass Macitentan im Gegensatz zu anderen ERAs keinerlei toxischen Effekte auf die Leber hat [34, 35].

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 [10, 14]. Der Verteilungskoeffizient, ein Parameter, der die lipophilen Eigenschaften eines Moleküls anhand seiner Verteilung zwischen wässriger und organischer Phase beschreibt, ermöglicht es, die optimierte Durchdringung des Zielgewebes im Vergleich zu den beiden anderen ERAs zu charakterisieren. Wie in Abbildung 2-2 dargestellt, ist der Verteilungskoeffizient von Macitentan 40-fach höher als der von Bosentan und sogar 2.000-fach höher als der von Ambrisentan [14].

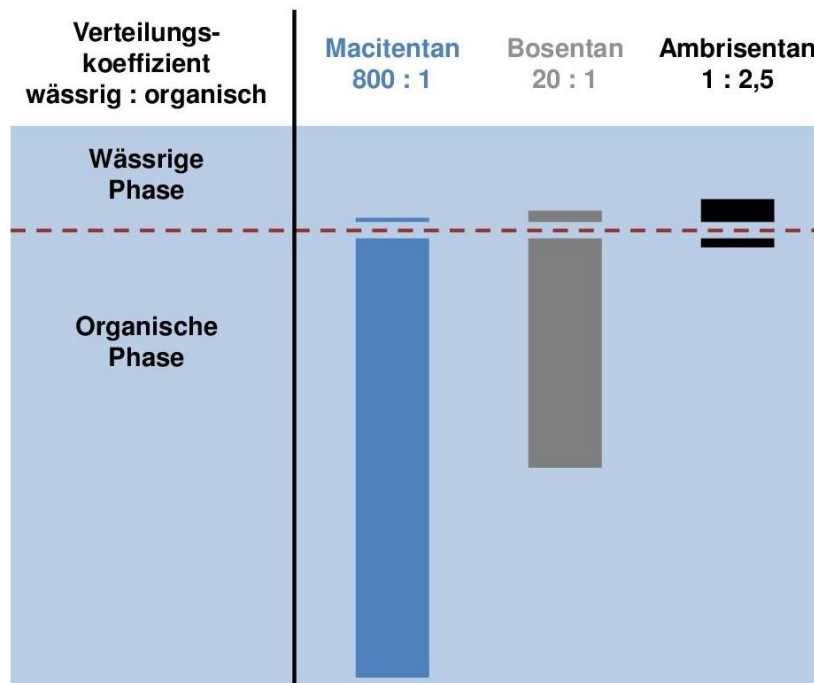


Abbildung 2-2: Verteilungskoeffizienten der verschiedenen ERAs

Quelle: Nach Iglarz *et al.* 2008 [14]

Eine weitere wichtige Eigenschaft, die die Penetration des Zielgewebes entscheidend begünstigen kann, wird beschrieben durch den Anteil der Substanz, der in wässriger Lösung und bei physiologischem pH (d. h. pH 7,4) in nicht-ionisierter Form vorliegt. Dies liegt darin begründet, dass geladene Moleküle nicht oder nur sehr schwer die Zellmembranen der Endothelzellen überqueren können. Im Falle von Macitentan ist der Anteil des Moleküls, der bei pH 7,4 in ungeladener Form vorliegt, 6-fach höher als für Bosentan und sogar 600-fach höher als bei Ambrisentan [14].

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  $^{14}\text{C}$ -Macitentan mit  $^{14}\text{C}$ -Bosentan in einem Rattenmodell der PAH verglichen wurde [36]. Hierbei zeigte sich, dass Macitentan sehr viel stärker im Lungenparenchym angereichert wurde als Bosentan.

Zusammengenommen ermöglichen die Eigenschaften von Macitentan, das erkrankte Zielgewebe in der Lunge sehr viel effektiver zu erreichen, als dies bisherige Therapien mit ähnlichem Wirkmechanismus können. In Verbindung mit der dualen Affinität für beide ET-1-Rezeptorsubtypen und der lang anhaltenden Rezeptorbindung ermöglicht Macitentan eine entscheidende Verbesserung in der Behandlung der PAH.

### **Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)**

Ähnlich wie bei den ERA ist auch bei den Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I) der Ansatzpunkt für die pharmakologische Wirkung in den Signaltransduktionswegen der glatten Muskulatur zu finden. Beide Wirkstoffgruppen unterscheiden sich jedoch in der spezifischen Signalkaskade, auf die sie einwirken. Während die ERA in den ET-1-Signalweg eingreifen (und somit letztlich u. a. die Vasokonstriktion verhindern), sind Sildenafil und Tadalafil starke und selektive Inhibitoren der Phosphodiesterase-5 [26, 27]. Diese ist wiederum in spezifischer Weise für die Degradation des Second Messengers cGMP verantwortlich [26, 27]. Ein dermaßen 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 zur Folge hat (vergleiche auch Abbildung 2-1). PDE-5 wird im Körper neben den glatten Muskelzellen des *Corpus cavernosum* des Penis überwiegend von den glatten Muskelzellen der Lungengefäße exprimiert.

Macitentan 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, inhibiert Macitentan den Endothelin-Signalweg und verhindert somit die Vasokonstriktion durch das pathophysiologisch fehlregulierte Endothelin-System.

### **Lösliche-Guanylatcyclase-Stimulatoren (Riociguat)**

Bisher einziger Vertreter in der Wirkstoffgruppe der Lösliche-Guanylatcyclase-Stimulatoren (sGCS) ist das 2014 zugelassene Riociguat. Der Zusatznutzen von Riociguat wurde im Oktober 2014 durch den G-BA bereits bewertet [37].

Der Wirkmechanismus von Riociguat ist mit dem der PDE-5-I insofern eng verwandt, als dass beide Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen letztlich eine Erhöhung der intrazellulären cGMP-Spiegel zum Ziel haben (vgl. auch Abbildung 2-1). Während dies bei den PDE-5-I jedoch über die Inhibition der Degradation von cGMP erreicht wird, stimuliert Riociguat die Synthese desselben direkt durch Interaktion mit der löslichen Guanylatcyclase (sGC) [21, 38]. Riociguat weist an dieser Stelle 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 [21, 38].

Macitentan 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, inhibiert Macitentan den Endothelin-Signalweg und verhindert somit die Vasokonstriktion durch das pathophysiologisch fehlregulierte Endothelin-System.

### **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.<sup>1</sup> sowie Iloprost zur Inhalation zugelassen. Die Prostanoiden wirken aktivierend auf den IP-Prostacyclin-Rezeptor und führen infolgedessen zur Vasodilatation im pulmonalen Kreislauf und zur Anti-Proliferation [28-30]. Weitere pharmakologische Wirkungen der Prostacycline und synthetischer Prostacyclin-Analoga sind die Hemmung der Aggregation, Adhäsion und Freisetzung von Thrombozyten [29].

Im Gegensatz zu dem im nächsten Abschnitt beschriebenen Selexipag sind die Prostacyclin-Analoga Iloprost und Treprostinil darüber hinaus jedoch keine selektiven IP-Rezeptor-Agonisten, sondern binden (mit unterschiedlicher Affinität) auch an andere Rezeptoren der Prostanoid-Rezeptor-Familie [39]. Die fehlende Selektivität der Prostacyclin-Analoga für den IP-Rezeptor kann zu einer Einschränkung ihrer Wirksamkeit führen. So vermitteln die Prostanoid-Rezeptoren EP<sub>1</sub> und EP<sub>3</sub> beispielsweise eine arterielle und venöse Vasokonstriktion und damit die entgegen gesetzte Wirkung zur IP-Rezeptor-vermittelten Vasodilatation [40, 41]. Weiterhin kann die fehlende Selektivität auch ungewollte Nebenwirkungen auslösen bzw. deren Schwere und/oder Dauer negativ beeinflussen. Die Aktivierung der EP<sub>1</sub>- und EP<sub>3</sub>-Rezeptoren durch nicht-selektive Prostacyclin-Analoga kann u.a. eine Kontraktion der glatten Muskulatur im Magen auslösen [42], was zu Abdominalschmerzen oder Bauchkrämpfen – häufigen Nebenwirkungen der Prostanoidtherapie – führen kann.

Eine weitere Eigenschaft der Prostanoiden, die ihre Anwendbarkeit in der Langzeitbehandlung erschweren kann, ist das Auftreten von Tachyphylaxie, d.h. die zunehmende Wirkminderung im Sinne einer Toleranzentwicklung mit zunehmender Behandlungszeit. Die 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 [43-45]. In der Praxis führt dies oft dazu, dass die Prostanoid-Dosierung wiederholt gesteigert werden muss, um einen optimalen Effekt zu erhalten, was gleichzeitig zur Folge hat, dass aufgrund der höheren Dosierungen auch zwangsläufig das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen

---

<sup>1</sup> Laut Fachinformation ist auch die i.v. Darreichungsform zugelassen, die subkutane Darreichungsform ist jedoch zu bevorzugen.

steigt [30]. Bei Epoprostenol z. B. werden ausgehend von einer Startdosis von 2 ng/kg KG/min [30] aufgrund der wiederholten Dosissteigerung als Folge der Tachyphylaxie Dosierungen von 16 ng/kg KG/min [46] oder mehr [47] erreicht.

Schließlich ist auch die Art und Weise, in der die in Deutschland verfügbaren Prostanoiden verabreicht werden müssen, mit Problemen und Limitationen verbunden. Mit Ausnahme von Iloprost, das täglich in 6-9 etwa 15-minütigen Anwendungen inhalativ verabreicht wird, müssen die weiteren Prostanoiden Epoprostenol und Treprostinil dauerhaft entweder i. v. oder s. c. infundiert werden [29, 30]. Für diese Art der Anwendung ist eine dauerhaft zu tragende Pumpe und im Fall der intravenösen Darreichungsform ein zentraler Venenkatheter notwendig [29, 30], die die Anwendung der Prostanoiden sehr komplex gestalten und zudem das Risiko einer Katheter-assoziierten Sepsis in sich bergen [48-50]. Bei der subkutanen Infusion, die eine Alternative für die Verabreichung von Treprostinil darstellt, treten zudem sehr häufig, zum Teil nicht tolerierbare Schmerzen an der Infusionsstelle auf [29, 51].

Eine Alternative zur parenteralen Infusion stellt die Inhalation dar, jedoch ist von den derzeit verfügbaren Prostanoiden in Deutschland nur Iloprost zur inhalativen Anwendung zugelassen [28]. Aufgrund seiner relativ kurzen Halbwertszeit muss Iloprost 6-9 mal täglich inhaliert werden, was mit einer Dauer von etwa 4-10 Minuten je Inhalation einen großen Zeitaufwand für den Patienten darstellt [28]. Zudem ist auch die inhalative Anwendung nicht komplikationslos, da es aufgrund der Ablagerung des Wirkstoffs-Aerosols im Inhalator zu größeren und möglicherweise variablen Unterschieden zwischen vorbereiteter und tatsächlich inhaliertem Dosierung kommen kann [52]. 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 [52].

Die Prostanoiden werden daher i. d. R. (insbesondere in Deutschland [23, 53]) erst in einem späteren Stadium der Erkrankung oder oft gar nicht eingesetzt.

Macitentan unterscheidet sich von den Prostanoiden hauptsächlich durch die Signalkaskade, auf die die jeweiligen Wirkstoffe einwirken. Während die Prostanoiden auf die Prostacyclin-induzierte Signalkaskade Einfluss nehmen und dadurch eine Vasodilatation erreichen, inhibiert Macitentan den Endothelin-Signalweg und verhindert somit die Vasokonstriktion durch das pathophysiologisch fehlregulierte Endothelin-System.

### **Nicht-Prostanoid IP-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)**

Bisher einziger Vertreter der Wirkstoffgruppe der Nicht-Prostanoid IP-Rezeptor-Agonisten ist das 2016 zugelassene Selexipag. Der Zusatznutzen von Selexipag wird derzeit vom G-BA bewertet.

Selexipag ist ein neuartiges Diphenylpyrazin-Derivat, das sich trotz ähnlicher Funktion strukturell und pharmakologisch stark von den Prostanoiden unterscheidet [16]. Es wird daher auch als Nicht-Prostanoid bezeichnet. Wie in Untersuchungen mit CHO (*Chinese hamster ovarial*)-Zellen, die den humanen IP-Rezeptor auf ihrer Oberfläche exprimieren, gezeigt werden konnte, führt die Stimulation des IP-Rezeptors zu einer konzentrationsabhängigen



Erhöhung des intrazellulären cAMP (cyclisches Adenosin-Monophosphat)-Spiegels [54]. 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 [16, 49, 55].

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. Die eingeschränkte Wirksamkeit bzw. ungewollte Nebenwirkungen, die durch die Aktivierung anderer Prostanoid-Rezeptoren als dem IP-Rezeptor ausgelöst werden, werden bei der Anwendung von Selexipag vermieden (vgl. den vorangegangenen Abschnitt zu den Prostanoiden).

Durch die einfache und unkomplizierte Anwendung als zweimal täglich oral einzunehmende Tablette vermeidet Selexipag zudem die Komplikationen und Probleme, die mit der Darreichung der Prostanoiden üblicherweise einhergehen.

Macitentan unterscheidet sich von Selexipag hauptsächlich durch die Signalkaskade, auf die die jeweiligen Wirkstoffe einwirken. Während Selexipag den IP-Prostacyclin-Rezeptor aktiviert und dadurch eine Vasodilatation erreicht, inhibiert Macitentan den Endothelin-Signalweg und verhindert somit die Vasokonstriktion durch das pathophysiologisch fehlregulierte Endothelin-System.

### **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]. Die derzeitigen Therapieoptionen zielen jeweils auf einen dieser Signalwege ab, so dass 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 Effekt durch die Beeinflussung zweier an der Pathogenese beteiligter Signalwege ist auch von einem zusätzlichen synergistischen Effekt beispielsweise durch die Kombination eines ERAs mit einem PDE-5-I auszugehen, da durch die antagonistische Wirkung eines ERAs wie Macitentan 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 wird [60]. Ebenso ist auch die Kombination von Selexipag mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I möglich, da die drei genannten Wirkstoffe zwar in der Summe ähnliche Effekt 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. 14ff).

Eine Kombinationstherapie empfiehlt sich insbesondere bei denjenigen Patienten, bei denen eine Verbesserung (oder eine Stabilisierung) in die WHO-/NYHA-Klassen I oder II – das allgemeine Ziel der PAH-Therapie – durch eine Monotherapie nicht erreicht wird [61]. 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 therapie-naive Patienten von Beginn an mit zwei oder mehr Wirkstoffen behandelt werden [57]. Historisch gesehen basieren in der PAH beide Herangehensweisen zunächst nur auf Erfahrungen aus der klinischen Praxis und auf Meinungen von Experten. In den vergangenen Jahren entstand jedoch zunehmend Evidenz auf Grundlage von Langzeitstudien oder Meta-Analysen, die die Vorteile insbesondere der sequentiellen Kombinationstherapie nachweisen [57]. Angesichts der progressiven Natur der PAH stellt auch die initiale Kombinationstherapie eine Option für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung dar. Dies konnte in nicht-kontrollierten Studien für die initiale Zweifach-Kombination sowie auch für die initiale Dreifach-Kombination gezeigt werden und wird auch durch die Ergebnisse der kürzlich abgeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studie AMBITION gestützt [46, 62-64]. Die Leitlinien von ESC und ERS sehen die initiale Kombinationstherapie aufgrund dessen auch für Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko als gleichberechtigte Alternative zur Monotherapie [17]. Dies entspricht im Wesentlichen auch den Empfehlungen des 5. PH-Weltsymposiums in Nizza 2013, in denen die initiale Kombinationstherapie neben der sequentiellen Kombinationstherapie im Vergleich zu früheren Empfehlungen deutlich aufgewertet wurde [18].

Auch wenn die Anwendung der Kombinationstherapie bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie nach aktuellen Therapieempfehlungen Konsens zu sein scheint [17-19], so besteht ein Problem jedoch darin, dass von den derzeit zugelassenen Arzneimitteln nur für Macitentan, Ambrisentan, Selexipag und Riociguat positive klinische Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für die Kombinationstherapie vorliegt [1, 16, 21, 62, 64]. Von diesen sind nur Macitentan und Selexipag für die Langzeitbehandlung von PAH-Patienten zugelassen [1]. Es besteht in der PAH daher ein dringender therapeutischer Bedarf nach Arzneimitteln, die in Langzeitstudien ihre Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Kombinationstherapie mit Wirkstoffen aus anderen Wirkstoffklassen dokumentiert haben.

Die Kombination aus Selexipag und Macitentan ist folglich die einzige mögliche Kombination derzeit zugelassener Arzneimittel, in der für beide Wirkstoffe durch die Zulassung bestätigt klinisch belastbare Langzeitdaten aus RCT zur Kombinationstherapie vorliegen.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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 <sup>a</sup>
<p>Opsumit, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III.</p> <p>Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PAH nachgewiesen einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Abschnitt 5.1</u></p> <p>[...] Die idiopathische oder erbliche PAH war in der SERAPHIN-Population die häufigste PAH-Ätiologie (57 %), gefolgt von einer PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (31 %), PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern (8 %) sowie einer PAH in Assoziation mit anderen Ätiologien (Medikamente und Toxine [3 %] und HIV [1 %]). [...]</p>	ja	Dezember 2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation von Opsumit<sup>®</sup> mit Stand vom August 2015 entnommen [1].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	–

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.*

ATC-Code, Pharmazentralnummer, Zulassungsnummer und Packungsgröße für Macitentan wurden der Fachinformation von Opsumit<sup>®</sup> entnommen bzw. über ROTE LISTE<sup>®</sup> ([www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de)) oder alternativ über pharmazie.com ([www.pharmazie.com](http://www.pharmazie.com)) recherchiert.

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Macitentan wurde die Fachinformation von Opsumit<sup>®</sup> sowie verschiedene Fachartikel herangezogen. Die Identifikation der Fachartikel erfolgte entweder durch Freitextsuche bei MEDLINE ([www.pubmed.com](http://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 November bis Dezember 2015.

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

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](http://www.pharmnet-bund.de) zur Bestimmung des Zulassungsstatus der empfohlenen Arzneimittel in Deutschland.

Die Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe wurden soweit möglich über ROTE LISTE<sup>®</sup> ([www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de)) oder alternativ über [pharmazie.com](http://pharmazie.com) ([www.pharmazie.com](http://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 Macitentan erfolgte analog zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Macitentan. Zusätzlich wurde auch auf die Informationen zurückgegriffen, die bereits zur ersten Einreichung von Macitentan und für Modul 2 des Nutzendossiers von Selexipag (Uptravi<sup>®</sup>) recherchiert worden waren.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet von Opsumit<sup>®</sup> und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation entnommen.

Angaben zu weiteren bereits zugelassenen Anwendungsgebieten von Macitentan wurden nicht recherchiert, da Macitentan bisher ausschließlich in der PAH zugelassen wurde.

## 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. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Opsumit<sup>®</sup> 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Dupuis J (2007): Endothelin: setting the scene in PAH. Eur Respir Rev; 16(102):3-7.
3. 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.
4. 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.

5. 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.
6. Clozel M, Gray GA, Breu V, Loffler BM, Osterwalder R (1992): The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*; 186(2):867-73.
7. 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.
8. 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.
9. Clozel M (2016): Endothelin research and the discovery of macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*:ajpregu 00475 2015.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Clozel M, Gray GA (1995): Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? *Journal of cardiovascular pharmacology*; 26 Suppl 3:S262-4.
14. 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.
15. 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.
16. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Upravi<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. 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.
18. 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.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

19. 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.
20. Agarwal R, Gombert-Maitland M (2011): Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension. American heart journal; 162(2):201-13.
21. MSD Sharp & Dohme GmbH (2014): Adempas<sup>®</sup> 2,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. 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.
23. 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.
24. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2002): Tracleer<sup>®</sup> 62,5 mg / 125 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Volibris<sup>®</sup> 5 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Pfizer (2005): Revatio<sup>®</sup> 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Adcirca<sup>®</sup> 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2013 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Bayer Vital GmbH (2003): Ventavis<sup>®</sup> 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. OMT Med GmbH & Co. KG (2012): Remodulin 10 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung; Fachinformation. Stand: August 2014 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Panmedica (2011): Epoprostenol-Rotexmedica 1,5 mg; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2030/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_BAnz.pdf).
32. 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.
33. 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.

34. Sidharta PN, van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J (2011): Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist. *European journal of clinical pharmacology*; 67(10):977-84.
35. Fattinger K, Funk C, Pantze M, Weber C, Reichen J, Stieger B, et al. (2001): The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics*; 69(4):223-31.
36. 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.
37. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf).
38. Bayer Vital GmbH (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Riociguat (Adempas<sup>®</sup>) - Modul 2. [Zugriff: 04.02.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-488/2014-04-24\\_Modul2\\_Riociguat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-488/2014-04-24_Modul2_Riociguat.pdf).
39. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selexipag (Uptravi<sup>®</sup>) - Modul 2.
40. Norel X (2007): Prostanoid receptors in the human vascular wall. *TheScientificWorldJournal*; 7:1359-74.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G (2004): Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*; 351(14):1425-36.
  49. Mubarak KK (2010): A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine*; 104(1):9-21.
  50. 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.
  51. 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.
  52. 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.
  53. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, et al. (2010): [Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. (Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH): Empfehlungen der Kolner Konsensus-Konferenz 2010.). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*; 135 Suppl 3:S87-101.
  54. 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.
  55. Galie 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.
  56. Galie 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.
  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. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. (2009): Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*; 54(1 Suppl):S78-84.
  62. GlaxoSmithKline, Gilead Sciences (2010): 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>
63. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, Jais X, Montani D, Humbert M, et al. (2012): Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*; 31(2):150-8.
64. 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.