Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Macitentan (Opsumit®)

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.10.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **12**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **14**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 15
4.2 Methodik 24
4.2.1 Fragestellung 24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 29
4.2.3 Informationsbeschaffung 33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 39
4.2.5.3 Meta-Analysen 55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 67
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 80
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT 82
4.3.1.3.1.1 Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis – RCT 83
4.3.1.3.1.2 Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH 94
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Tod (EOT) 102

4.3.1.3.1.4 Zeit bis zum Tod (EOS) ... 109
4.3.1.3.1.5 Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH ... 115
4.3.1.3.1.6 Symptome der PAH ... 121
4.3.1.3.1.7 Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse ... 125
4.3.1.3.1.8 Veränderung der 6-MWD ... 130
4.3.1.3.1.9 Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36) ... 142
4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse ... 152
4.3.1.3.1.11 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 163
4.3.1.3.1.12 Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ... 171
4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ... 178
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 189
4.3.1.3.2.1 Zeit bis zum ersten Morbiditäts-/Mortalitätsereignis ... 191
4.3.1.3.2.2 Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH ... 192
4.3.1.3.2.3 Zeit bis zum Tod (EOT) ... 193
4.3.1.3.2.4 Zeit bis zum Tod (EOS) ... 194
4.3.1.3.2.5 Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH ... 195
4.3.1.3.2.6 Symptome der PAH ... 196
4.3.1.3.2.7 Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse ... 198
4.3.1.3.2.8 Veränderung der 6-MWD ... 199
4.3.1.3.2.9 Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36) ... 200
4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse ... 202
4.3.1.3.2.11 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 204
4.3.1.3.2.12 Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ... 205
4.3.1.3.2.13 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ... 206
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 211
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 218
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 218
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 218
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 219
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 220
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 221
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 222
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 223
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 223
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 223
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 226
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 226
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 226
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 227
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 228
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 228
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 229

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 229
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 229
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 230
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 230
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 230
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 231
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 231
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 232
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 232
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 239
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 244
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 245
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 245
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 245
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 246
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 246
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 247
4.7 Referenzliste ... 247
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 257
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 264
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 266
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 268
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 620
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 640

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Auflistung in Deutschland erhältlicher Arzneimittel zur Behandlung der PAH 26
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen .. 32
Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen . 32
Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte in SERAPHIN 43
Tabelle 4-5: 6-MWD - Zeitpunkt der Messung und Ersetzungsstrategien in verschiedenen PAH-Studien 50
Tabelle 4-6: Funktionsklassen der pulmonalen Hypertonie nach WHO/NYHA 51
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ 83
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ 88
Tabelle 4-20: Analyse der naiven Raten für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ (einschließlich Einzelkomponenten) 90

Tabelle 4-21: Analyse der naiven Raten der Einzelbestandteile der Komponente „Andere Verschlechterung der PAH“ des Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ 92
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ 94
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ 99
Tabelle 4-26: Analyse der naiven Raten für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der PAH“ (einschließlich Einzelkomponenten) 100
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod (EOT)“ 102
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Tod (EOT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod (EOT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (EOT)“ 106
Tabelle 4-31: Analyse der naiven Raten für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (EOT)“ 107
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod (EOS)“ 109
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Tod (EOS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod (EOS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum CEC-bestätigten Tod wegen PAH (EOT)“ 112
Tabelle 4-36: Analyse der naiven Raten für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (EOS)“ 113
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ . 115
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-40: Analyse der naiven Raten für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ 119
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Symptome der PAH“ 121
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Symptome der PAH“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Symptome der PAH“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse“ 125
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der WHO-/ NYHA-Klasse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Veränderung der WHO/NYHA-Klasse“ 128
Tabelle 4-48: Analyse des Endpunkts „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse“ zu anderen Zeitpunkten als dem für die Hauptanalyse verwendeten 128
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Veränderung der 6-MWD“ 130
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der 6-MWD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Veränderung der 6-MWD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Veränderung der 6-MWD“ 135
Tabelle 4-53: Analyse des Endpunkts „Veränderung der 6-MWD“ zu anderen Zeitpunkten als dem für die Hauptanalyse verwendeten 136
Tabelle 4-54: Analyse des Endpunkts „Veränderung der 6-MWD“ – „*Repeated Measures“*-Analyse 137
Tabelle 4-55: Analyse des Endpunkts „Veränderung der 6-MWD“ – Anteil der Patienten, die eine 6-MWD ≥380 m erreichten oder erhielten 139
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)“ 142
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-59: „Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)“ – Auswertung der Einzeldimensionen 146
Tabelle 4-60: Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der SF-36-Summenscores um mindestens 3 Punkte 149
Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ 152
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts in SERAPHIN 157

Tabelle 4-65: Auflistung der unerwünschten Ereignisse nach bevorzugter Bezeichnung (MedDRA Version 15), die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren 159
Tabelle 4-66: Auflistung der unerwünschten Ereignisse nach System-Organ-Klasse (MedDRA Version 15) 161
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 163
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-70: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts in SERAPHIN 167
Tabelle 4-71: Auflistung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach bevorzugter Bezeichnung (MedDRA Version 15), die bei mindestens 3 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren 168
Tabelle 4-72: Auflistung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach System-Organ-Klasse (MedDRA Version 15) 169
Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ 171
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-76: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts in SERAPHIN 174
Tabelle 4-77: Auflistung der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach bevorzugter Bezeichnung des zugrundeliegenden unerwünschten Ereignisses (MedDRA Version 16), die bei mindestens 3 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren (gesamte Behandlungsphase) 175
Tabelle 4-78: Auflistung der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach System-Organ-Klasse (MedDRA Version 15) 176
Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ 178
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181
Tabelle 4-82: Inzidenz präspezifizierter therapiebedingter Abweichungen im Leberfunktionstest bis EOT plus 28 Tage 186
Tabelle 4-83: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Indirekter Vergleich 219

Tabelle 4-84: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Indirekter Vergleich 219
Tabelle 4-85: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Indirekter Vergleich 221
Tabelle 4-86: Studienpool – Indirekter Vergleich 222
Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 223
Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 224
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 224
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 225
Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 225
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 227
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 228
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 228
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 230
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 244
Tabelle 4-97: Liste der eingeschlossenen Studien 247
Tabelle 4-98 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in MEDLINE 258
Tabelle 4-99 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in EMBASE . 260
Tabelle 4-100 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“ 262
Tabelle 4-101 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov 264
Tabelle 4-102 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR 264
Tabelle 4-103 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP 265
Tabelle 4-104 (Anhang): Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund 265
Tabelle 4-105 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266
Tabelle 4-106 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 267
Tabelle 4-107 (Anhang): Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in clinicaltrials.gov) 269

Tabelle 4-108 (Anhang): Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in EU-CTR) 374
Tabelle 4-109 (Anhang): Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in WHO ICTRP) 410
Tabelle 4-110 (Anhang): Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in PharmNet.Bund) 608
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AC-055-302 – SERAPHIN 621
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AC-055-A302 – SERAPHIN 641

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Grafischer Vergleich der „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ in den beiden RCT SERAPHIN und COMPASS-2 22
Abbildung 4-2: Zusammensetzung des kombinierten Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ in SERAPHIN 46
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Abbildung 4-4: Studiendesign SERAPHIN 77
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ 87
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierungen wegen PAH“ 98
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UEs mit tödlichem Ausgang“ 106
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod (EOS)“ 112
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ 118
Abbildung 4-10: Adjustierte mittlere Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6, aufgeteilt nach WHO-/NYHA-Klasse 133
Abbildung 4-11: Adjustierte Mittelwerte der Veränderung der 6-MWD vom Basiswert in den Untersuchungen bis Monat 12 138
Abbildung 4-12: Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (nach SF-36) vom Basiswert bis Monat 6 148
Abbildung 4-13: Vergleich des Behandlungseffektes im SF-36 mit und ohne Imputation ... 150
Abbildung 4-14: Zeit bis zum ersten Ödem-assoziierten UE bis EOT plus 28 Tage 182
Abbildung 4-15: Zeit bis zum ersten UE, das mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert ist, bis EOT plus 28 Tage 183
Abbildung 4-16: Veränderung der Hämoglobinkonzentration vom Basiswert in SERAPHIN 184
Abbildung 4-17: Zeit bis zum ersten UE, das mit einer abnormen Leberfunktion assoziiert ist, bis EOT plus 28 Tage 185
Abbildung 4-18: Zeit bis zum ersten Hypotonie-assoziierten UE bis EOT plus 28 Tage 187
Abbildung 4-19: Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 191
Abbildung 4-20: Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 192
Abbildung 4-21: Zeit bis zum Tod (EOT) – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 193
Abbildung 4-22: Zeit bis zum Tod (EOS) – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 194

Abbildung 4-23: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 195
Abbildung 4-24: Symptome der PAH – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 196
Abbildung 4-25: Veränderung der WHO/NYHA-Klasse – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 198
Abbildung 4-26: Veränderung der 6-MWD – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 199
Abbildung 4-27: Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36, PCS) – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 200
Abbildung 4-28: Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36, MCS) – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 201
Abbildung 4-29: Unerwünschte Ereignisse – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 202
Abbildung 4-30: Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 203
Abbildung 4-31: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 204
Abbildung 4-32: Therapieabbrüche wegen unerwünschte Ereignisse – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 205
Abbildung 4-33: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödeme – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 206
Abbildung 4-34: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verringerung des Hämoglobins – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 208
Abbildung 4-35: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen und abnorme Leberfunktion – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 209
Abbildung 4-36: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypotonie – Forest-Plot der Subgruppenanalysen 210
Abbildung 4-37: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Indirekter Vergleich 220
Abbildung 4-38: Grafischer Vergleich der „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ in den beiden RCT SERAPHIN und COMPASS-2 243
Abbildung 4-39: Patientenfluss in SERAPHIN 639

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%-P.	Prozentpunkte
6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke
6-MWT	6-Minuten-Gehtest
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body mass index
CAMPHOR	Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review
CEC	Critical Event Committee
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Prüfbogen (case report form)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EOS	Studienende (end-of-study)
EOT	Behandlungsende (end-of-treatment)
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
GRIPHON	Prostacyclin (PGI_2) receptor agonist in pulmonary arterial hypertension
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (left ventricular end diastolic pressure)
M/M-Ereignis	Ereignis des primären Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mPAP	mittlerer pulmonal arterieller Druck (mean pulmonary arterial pressure)

MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NT-pro-BNP	N-terminal pro-B type natriuretic peptide
OR	Odds Ratio
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PCWP	Pulmonaler Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)
PDE-5(-I)	Phosphodiesterase-5(-Inhibitor)
PGSA	Patient Global Self-Assessment
PH	Pulmonale Hypertonie
PIT	Patientenindividuelle Therapie
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance)
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	(absolute) Risikodifferenz
RR	Risk Ratio
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SERAPHIN	Study with endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension to improve clinical outcome
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System-Organ-Klasse (system organ class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TBIL	Gesamtbilirubin (total bilirubin)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTCW	Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (time to clinical worsening)
ULN	Obergrenze des Normbereiches (upper limit of normal)
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Macitentan in der Langzeitbehandlung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-/NYHA-Klassen II bis III gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“ (im Folgenden verkürzt zu „patientenindividuelle Therapie“).

Darüberhinaus erfolgt eine Darstellung des medizinischen Nutzens von Macitentan anhand der randomisierten, kontrollierten Studie (*randomized controlled trial*, RCT) SERAPHIN.

Es werden ausschließlich patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung herangezogen. Diese sind in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurden Studien im RCT-Design, sofern sie ganz oder teilweise in der oben aufgeführten Indikation von Macitentan durchgeführt wurden und Macitentan in der zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich (in Mono- oder Kombinationstherapie) verabreicht wurde.

Für die Bewertung des Zusatznutzens musste in der Studie zudem ein Vergleich mit der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuelle Therapie“ (PIT) vorgenommen worden sein. Die Wirkstoffe der PIT finden sich in Tabelle 4-1.

Neben der Möglichkeit eines direkten Vergleichs zum Nachweis des Zusatznutzens wurde auch die Durchführung eines indirekten Vergleichs geprüft. Im Gegensatz zum direkten Vergleich war eine Studie auch dann für den indirekten Vergleich potentiell relevant, wenn entweder nur das Einschlusskriterium zur Intervention oder nur das Kriterium zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt war. Der indirekte Vergleich konnte aber nur durchgeführt werden, wenn sich auch ein gemeinsamer Brückenkomparator definieren ließ.

Um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden, musste in relevanten Studien mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt erhoben worden sein. Aufgrund des Anwendungsgebietes, das sich auf die Langzeitbehandlung der PAH erstreckt, musste die Studiendauer nutzenbewertungsrelevanter Studien in Anlehnung an die EMA-Leitlinie zur klinischen Erprobung medizinischer Produkte in der PAH zudem mindestens 6 Monate betragen. Schließlich mussten auch noch die Hinweise 2 und 3 der zVT-Festlegung des G-BA erfüllt sein (Anwendung als Monotherapie oder sequentielle Kombinationstherapie; Therapieregime in Interventions- und Vergleichsarm vergleichbar).

Ausgeschlossen wurden Studien, sofern sie die genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, keine Volltextpublikation[1] zu der Studie vorlag oder die Publikation in einer anderen Sprache als deutsch oder englisch verfasst war.

Datenquellen

Die Darstellung des medizinischen Nutzens von Macitentan erfolgt im vorliegenden Nutzendossier anhand der pivotalen Zulassungsstudie SERAPHIN. Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multizentrische, doppelt verblindete, placebokontrollierte und ereignisgetriebene[2] Studie im Parallelgruppendesign, in der 742 Patienten über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren beobachtet wurden und in der zum ersten Mal ein rein aus klinisch relevanten Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen zusammengesetzter Kombinationsendpunkt Verwendung fand.

Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der „patientenindividuellen Therapie“ konnten weder für den direkten noch für den indirekten Vergleich RCT identifiziert werden, in denen die vom G-BA definierte zVT vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet ist. Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Macitentan gegenüber der vom G-BA definierten zVT „patientenindividuelle Therapie“ ist somit aufgrund der nicht ausreichenden Datengrundlage nicht möglich.

Dennoch ergeben sich verschiedene qualitative Vorteile von Macitentan, die einen Zusatznutzen grundsätzlich begründen und die in den folgenden Abschnitten ausführlich beschrieben werden.

Außerhalb der eigentlichen Bewertung des Zusatznutzens wurde zudem die Durchführbarkeit indirekter Vergleiche von Macitentan und einzelner Bestandteile der patientenindividuellen Therapie geprüft. Diese Überprüfung kam zu dem Schluss, dass ausschließlich die Studie COMPASS-2 die Grundvoraussetzungen für einen adjustierten indirekten Vergleich im Anwendungsgebiet von Macitentan erfüllt. Letztlich erweisen sich aber die Unterschiede bezüglich verwendeter Endpunkte, Design der Studie und Charakteristika der eingeschlossenen Patienten zwischen SERAPHIN und COMPASS-2 als zu groß, um einen adjustierten indirekten Vergleich tatsächlich durchführen zu können (die Gründe hierfür sind ausführlich in Abschnitt 4.4.1 beschrieben).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für die eingeschlossenen Studien einzeln beschrieben und bewertet. Die Bewertung der Aspekte erfolgt getrennt auf Ebene der

[1] Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister.

[2] In einer ereignisgetriebenen Studie werden die Ereignisse in den Behandlungsgruppen gezählt, bis eine vordefinierte Anzahl an Ereignissen (SERAPHIN: 285) erreicht wird. Entsprechend kann zuvor keine Studiendauer festgelegt werden. Eine ereignisgetriebene Studie wird als positiv angesehen, wenn die statistische Testung einer neuen Therapie gegenüber einem Komparator die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses signifikant verlängert bzw. das zugehörige Risiko für das Eintreten des Ereignisses signifikant vermindert.

einzelnen RCT sowie für jeden Endpunkt getrennt. Die Ergebnisse wurden in den im Dossier vorgegebenen Bewertungsbögen dokumentiert.

Bei der einzigen zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Macitentan eingeschlossenen Studie SERAPHIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT). Sie entspricht daher dem höchsten Evidenzgrad der Evidenzklassifizierung nach § 5 Nr. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus weist die Studie sowohl endpunktübergreifend als auch bei allen patientenrelevanten Endpunkten (mit Ausnahme der Analyse der Todesfälle und der Analyse der unerwünschten Ereignisse) ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Die Ergebnisse der Studie SERAPHIN werden zu den in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkten detailliert dargestellt. Als Datengrundlage dienen insbesondere der Studienbericht samt Appendices sowie weitere Analysen, die post-hoc für das vorliegende Nutzendossier durchgeführt wurden.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren wurden ergänzend zu den Ergebnissen der gesamten Studie auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Geschlecht, PAH-spezifischer Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung, geographische Region, WHO-/ NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung und Alter zum Zeitpunkt des Screenings durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Macitentan (SERAPHIN)

Die Darstellung des des medizinischen Nutzens von Macitentan erfolgt anhand der placebokontrollierten Studie SERAPHIN. Entsprechend der Zulassung von Macitentan wird die Darstellung auf den Vergleich mit 10 mg Macitentan beschränkt.

Gegenüber Placebo führte Macitentan zu einer deutlichen Verringerung des Risikos des Auftretens eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses um 45 % (HR [97,5% KI]: 0,55 [0,39; 0,76], p<0,0001).

Weiterhin wurde das Risiko eines Todesfalles oder einer Hospitalisierung wegen PAH um 50 % reduziert (HR [97,5% KI]: 0,50 [0,34; 0,75], p<0,0001). Gleichsam führte Macitentan zu einer beträchtlichen Reduktion des Risikos mindestens einer Hospitalisierung wegen PAH bis EOT (HR [95% KI]: 0,48 [0,34; 0,70], p<0,0001).

Gegenüber der Placebo-Gruppe war in der Macitentan-Gruppe die Wahrscheinlichkeit, sich bis Monat 6 um eine WHO-/NYHA-Klasse zu verbessern, deutlich höher (RR [97,5% KI]: 1,74 [1,10; 2,74]).

Der Anteil der Patienten in SERAPHIN, bei denen mindestens ein Symptom der PAH (nach Definition des G-BA) beobachtet wurde, war wiederum in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen (RR [95% KI]: 0,92 [0,73; 1,15]). Hierbei ist anzumerken, dass die gewählte Analyse-Methode letztlich aber nur zuverlässig eine Verschlechterung der Symptomatik

detektieren kann, während eine Verbesserung besser direkt beim Patienten (bspw. über eine Fragebogen erhoben werden sollte).

Die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen anhand der Veränderung der 6-Minuten-Gehdistanz (6-MWD), verbesserte sich in der Macitentan-Gruppe innerhalb der ersten 6 Monate des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant im Mittel [97,5% KI) um 22,8 m [4,0 m; 41,5 m]; die Analysen des Gesamtbehandlungseffekts bis Monat 12 (MW [95% KI]: 25 m [14 m; 37 m] und der Anteil der Patienten mit einer 6-MWD ≥380 m zeigen weiterhin, dass die im Vergleich zu Placebo bessere körperliche Leistungsfähigkeit auch über den Zeitraum von 6 Monaten hinaus, d. h. längerfristig erhalten werden kann.

Die Lebensqualität (gemessen anhand des SF-36, normbasierte Scores) verbesserte sich gegenüber Placebo in der Macitentan-Gruppe vom Basiswert bis Monat 6 in der körperlichen Summenskala um 3,0 Punkte [97,5% KI: 1,3; 4,7] und in der psychischen Summenskala um 3,4 Punkte [0,9; 5,9], und damit in klinisch relevantem Ausmaß.

Trotz insgesamt niedriger Todesfallrate zeigte sich in der Macitentan-Gruppe ein Trend zur Verringerung des Risikos eines Todesfalles jeglicher Ursache sowohl bis zum Ende der Behandlung (EOT: HR [97,5% KI]: 0,64 [0,29; 1,42]) als auch bis zum Ende der Studie (EOS: HR [97,5% KI]: 0,77 [0,46; 1,28]).

Macitentan erwies sich in SERAPHIN als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel mit einem gegenüber Placebo vergleichbaren relativen Risiko sowohl für das Auftreten unerwünschter Ereignisse (RR [95% KI]: 0,98 [0,94; 1,02]) als auch für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (RR [95% KI]: 0,86 [0,50; 1,43]). Für das Auftreten schwerer (RR [95% KI]: 0,77 [0,61; 0,99]) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (RR [95% KI]: 0,82 [0,68; 0,99]) führte der Einsatz von Macitentan sogar zu einer Verringerung des relativen Risikos im Vergleich zu Placebo.

Für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Ödemen wurde in beiden Therapiearmen ein ausgeglichenes Risiko beobachtet (RR [95% KI]: 1,03 [0,71; 1,49]), bei UE im Zusammenhang mit Leberfunktionsstörungen und abnormer Leberfunktion wurde sogar ein im Macitentan-Arm reduziertes Risiko beobachtet (RR [95% KI]: 0,60 [0,32; 1,00]). Diese beiden Beobachtungen sind insofern bemerkenswert, als das Ödeme und Leberfunktions-störungen bisher als Klasseneffekt der ERA angesehen wurden, sie im Zusammenhang mit der Macitentan-Behandlung aber offensichtlich nicht aufzutreten scheinen.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Macitentan

Macitentan ist zugelassen zur Langzeitbehandlung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-/NYHA-Klassen II bis III. Der G-BA hatte für die durch dieses Anwendungsgebiet umschlossene Zielpopulation eine „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Infolgedessen hat Actelion im Rahmen des Nutzendossiers eine systematische Literatur- und Studienregisterrecherche

durchgeführt, um geeignete Studien für einen direkten oder einen indirekten Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens von Macitentan zu identifizieren.

Diese Recherche ergab, dass keine der ganz oder teilweise im Anwendungsgebiet von Macitentan durchgeführten Studien die vom G-BA festgelegte zVT vollständig – oder auch nur annäherungsweise – abbilden. Aufgrund dessen ist die Quantifizierung des Zusatznutzens von Macitentan anhand der vorhandenen Evidenz nicht möglich. Ebenso sind auch die Planung und Durchführung einer RCT zum direkten Vergleich von Macitentan und der zVT PIT, sowie die Durchführung indirekter Vergleiche gegenüber einzelnen Komponenten der PIT nicht möglich. Die Gründe hierfür sind ausführlich in Abschnitt 4.4.1 beschrieben.

Dennoch ergeben sich verschiedene qualitative Vorteile von Macitentan, die einen Zusatznutzen grundsätzlich begründen und die im folgenden Abschnitt ausführlich beschrieben werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben konnten im Rahmen der vorgeschriebenen Informationsbeschaffung für dieses Dossier keine Studien identifiziert werden, in denen die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet ist. Infolgedessen ist ein direkter oder ein indirekter Vergleich von Macitentan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PIT auf Grundlage von RCT nicht möglich.

Unabhängig davon belegen die im Dossier dargestellten Daten der pivotalen Zulassungsstudie SERAPHIN eindeutig, dass Macitentan klinisch sowie patientenrelevante Vorteile gegenüber den anderen im Markt befindlichen Produkten aufweist (einen Überblick über die Ergebnisse der Studie gibt auch die Publikation von Clozel aus 2016 [1]). Insbesondere führt die Behandlung mit Macitentan zu den folgenden klinisch-relevanten Verbesserungen gegenüber Placebo:

- Macitentan verringert das Risiko für das Auftreten eines kombinierten Morbiditäts-/ Mortalitätsereignis gegenüber Placebo in klinisch und patientenrelevantem Maße deutlich. Der Therapieeffekt ist hierbei unabhängig von einer bestehenden PAH-spezifischen Therapie, der WHO-/NYHA-Klasse zu Beginn der Studie oder weiteren möglichen Einflussfaktoren. Die besondere Relevanz dieses Ergebnisses ergibt sich aus verschiedenen Untersuchungen, in denen ein Zusammenhang zwischen verhinderten Morbiditätsereignissen und verbessertem Überleben nachgewiesen wurde [2, 3].
- Weiterhin wurde auch das Risiko der stationären Aufnahme aufgrund PAH-bedingter Komplikationen durch die Macitentan-Behandlung deutlich reduziert.
- Macitentan verbessert zudem die Symptomatik der PAH-Patienten in klinisch relevantem Ausmaß, erkennbar an der Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse und an der Verbesserung der 6-MWD in Monat 6 im Vergleich zum Beginn der Studie.

- Wie die Daten des SF-36-Fragebogens nach Monat 6 zeigen, war die allgemeine Lebensqualität bei den Macitentan-behandelten PAH-Patienten deutlich höher als bei den Placebo-behandelten Patienten. Macitentan vermindert zudem das relative Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 3 Punkte.

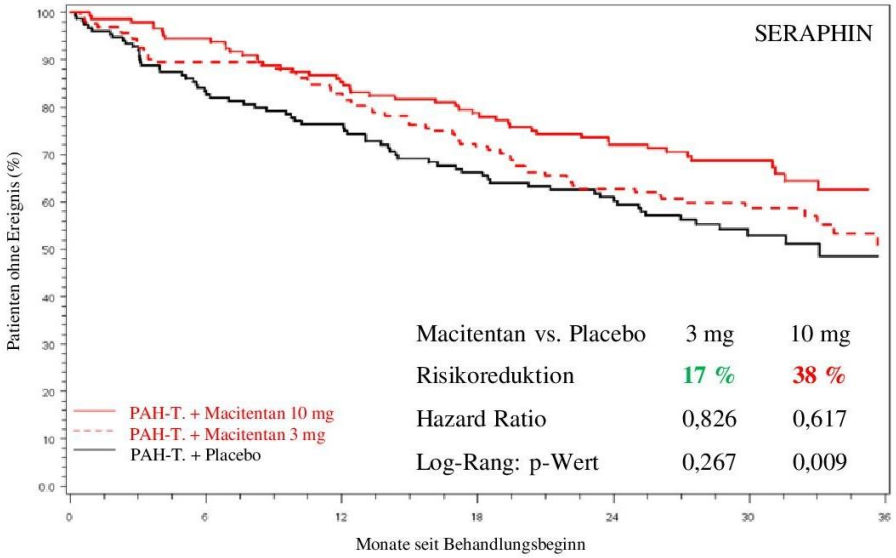
Macitentan weist klinisch und patientenrelevante Vorteile gegenüber einzelnen Komponenten der zVT auf, die in der Folge einen Zusatznutzen eindeutig begründen:

1. Bisher wurden Ödeme als Klasseneffekt der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten angesehen [4-6]. In SERAPHIN war das Risiko der Patienten für Ödem-assoziierte unerwünschte Ereignisse unter Macitentan jedoch nicht höher als unter Placebo (Macitentan: 20,7% vs. Placebo: 20,1%). Im Vergleich zur Therapie mit Ambrisentan, bei der in der AMBITION-Studie eine Zunahme der Ödemrate insbesondere auch nach Kombination mit einem PDE-5-I beobachtet wurde (Ambrisentan: 33%; Tadalafil: 28%; Ambrisentan + Tadalafil: 45%) [7], war das Risiko einer Ödembildung bei vorbehandelten Patienten (überwiegend PDE-5-I) in Macitentan in beiden Behandlungsgruppen weiterhin vergleichbar bzw. sogar niedriger (Macitentan: 21,4%, Placebo: 26,8%; siehe auch die entsprechende Subgruppenanalyse in Abschnitt 4.3.1.3.2.13). Nach allen vorliegenden Informationen ist also davon auszugehen, dass Macitentan diesen Klasseneffekt der ERA nicht teilt, was einem Zusatznutzen von Macitentan entspricht.
2. In der Vergangenheit waren im Zusammenhang mit der ERA-Behandlung häufig Veränderungen der Leberfunktionswerte beobachtet worden, die auf eine abnorme Leberfunktion oder einen Leberschaden hinweisen können [5, 6, 8]. Dementsprechend wurden in SERAPHIN Ereignisse, die auf eine solche abnorme Leberfunktion oder einen Leberschaden hinweisen, als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ausgewertet. Hierbei stellte sich heraus, dass unter Macitentan ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten entsprechender UE beobachtet wurde als unter Placebo. Aufgrund der Daten aus SERAPHIN ist daher nicht davon auszugehen, dass das Risiko abnormer Leberfunktion oder eines Leberschadens, das üblicherweise mit der ERA-Behandlung assoziiert wird, in gleichem Maße auch bei der Behandlung mit Macitentan besteht.
3. Eine Möglichkeit, die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Macitentan mit früheren Ergebnissen zur Wirksamkeit anderer PAH-spezifischer Arzneimittel in Relation zu setzen, ergibt sich durch den grafischen Vergleich der Studienergebnisse von SERAPHIN und COMPASS-2 (vgl. Abbildung 4-1). Bei COMPASS-2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, ereignisgetriebene Studie zum Vergleich der sequentiellen Kombinationstherapie von Bosentan mit Sildenafil gegenüber Placebo + Sildenafil [9]. In COMPASS-2 wurde mit 17% eine vergleichsweise geringfügige Reduktion des Risikos für das Auftreten eines M/M-Ereignisses von Bosentan + Sildenafil gegenüber Placebo + Sildenafil erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war dabei statistisch nicht signifikant.

Vergleicht man die Ergebnisse aus COMPASS-2 mit den Ergebnissen der Patienten mit PAH-spezifischer Begleittherapie in SERAPHIN (hauptsächlich PDE-5-I), erweist sich die in COMPASS-2 beobachtete Risikoreduktion durch Bosentan von 17 % als vergleichbar zur Risikoreduktion, die durch die subtherapeutische und daher letztlich nicht zugelassene Dosierung von 3 mg Macitentan erreicht wurde.

Im Gegensatz dazu verringert sich das Risiko der Patienten, die in SERAPHIN zusätzlich zur PAH-spezifischen Begleittherapie mit 10 mg Macitentan behandelt wurden, gegenüber der entsprechenden Placebo-Gruppe mit 38 % deutlich und in klinisch relevantem Ausmaß. Anhand der Kurven des Kaplan-Meier-Graphen ist ersichtlich, dass sich der Therapieeffekt frühzeitig einstellt und über den gesamten Studienverlauf erhalten bleibt.

Zusammengefasst zeigt Macitentan somit in SERAPHIN eine deutlich stärkere Reduktion des relativen Risikos für das Auftreten eines M/M-Ereignisses gegenüber Placebo (38 %), als sie zwischen Bosentan und Placebo in einer vergleichbaren Patientenpopulation in COMPASS-2 beobachtet wurde (17 %). Die Risikoreduktion durch Bosentan entspricht dabei der Risikoreduktion, die in SERAPHIN durch die subtherapeutische und letztlich nicht zugelassene Dosierung mit 3 mg Macitentan erreicht wurde.



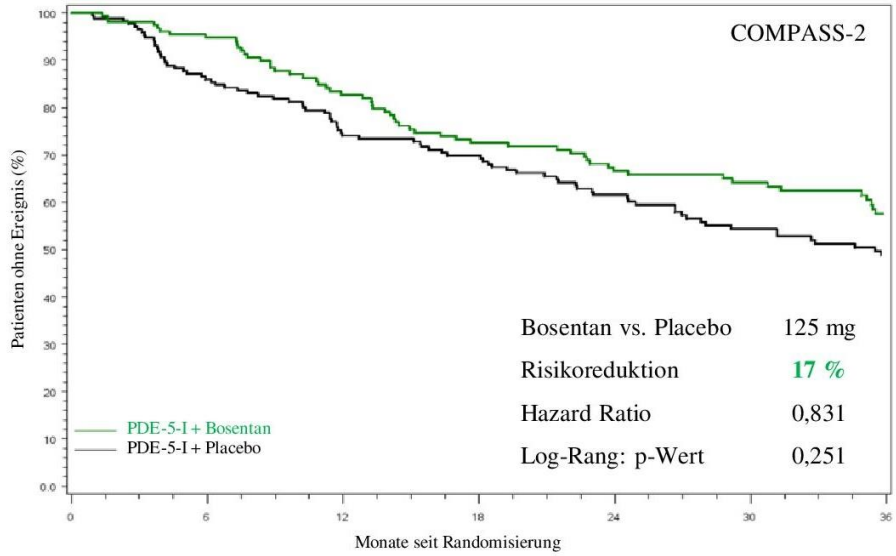


Abbildung 4-1: Grafischer Vergleich der „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ in den beiden RCT SERAPHIN und COMPASS-2
Zur besseren Vergleichbarkeit sind für SERAPHIN nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, die zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung mit PAH-spezifischer Begleittherapie behandelt wurden. Der Großteil der Patienten (ca. 96 %) wurde hierbei mit einem PDE-5-I als PAH-spezifische Begleittherapie behandelt. Für den Vergleich der Studiendaten ist zu beachten, dass in Bezug auf die Operationalisierung des Endpunkts Unterschiede zwischen den Studien bestehen. Quelle der Daten: Studienbericht von SERAPHIN, McLaughlin et al. 2015 [9] für COMPASS-2. PAH-T. – PAH-spezifische Begleittherapie, PDE-5-I – Phosphodiesterase-5-Inhibitor

Neben den hier angeführten Anhaltspunkten für den Zusatznutzen von Macitentan, unterstreicht der Umstand, dass Macitentan bereits in einem Zeitraum von etwa 2,5 Jahren nach Markteinführung die gesetzlich definierte Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro erreicht hat, eindrücklich, dass Macitentan auch in der klinischen Praxis ein patientenrelevanter

Zusatznutzen beigemessen wird. Deutlich erkennbar wird dies an der Tatsache, dass Macitentan in dem genannten Zeitraum einen Marktanteil am Gesamt-ERA-Markt von 36 % erreicht hat, und damit einen sehr viel höheren Anteil als Ambrisentan (18 %) und einen fast so hohen Anteil wie das bereits 2002 eingeführte Bosentan (47 %) (Angaben aus IMS® LRx, Stand: Juni 2016, vgl. Modul 3.3.6).

Zusammengefasst zeigen die dargestellten Argumente, dass ein Zusatznutzen von Macitentan gegenüber einzelnen Komponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patienten-individuelle Therapie“ vorhanden ist. Da keine RCT vorliegen, die die vom G-BA definierte zVT vollständig oder auch nur annäherungsweise abbilden, und damit weder direkte noch indirekte Vergleiche möglich sind, lässt die wissenschaftliche Datengrundlage derzeit eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu. Ebenso sind auch Planung und Durchführung einer RCT zum direkten Vergleich von Macitentan mit der zVT PIT sowie indirekte Vergleiche gegenüber einzelnen Komponenten der zVT nicht möglich (vgl. Abschnitt 4.4.1). Das Ausmaß des bestehenden Zusatznutzens von Macitentan in der Zielpopulation ist damit gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV mit „nicht quantifizierbar“ anzunehmen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Macitentan in der Langzeitbehandlung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-/NYHA-Klassen II bis III gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“ (im Folgenden verkürzt zu „patientenindividuelle Therapie“).

Darüberhinaus erfolgt eine eine Darstellung des medizinischen Nutzens von Macitentan anhand der randomisierten, kontrollierten Studie (*randomized controlled trial*, RCT) SERAPHIN.

Patientenpopulation, Intervention und Vergleichstherapie werden im Folgenden näher erläutert, ebenso die Art der vorgelegten Nachweise und die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet.

Patientenpopulation

Die Fachinformation zu Opsumit® [10] definiert das Anwendungsgebiet von Macitentan folgendermaßen:

„*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.*“

Hieraus lässt sich die folgende Patientenpopulation ableiten:

„Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II und III, in Mono- oder Kombinationstherapie“

Intervention

Die vorgelegte Nutzenbewertung erfolgt für den Wirkstoff Macitentan (Opsumit®). Opsumit® ist zugelassen als Monotherapie und in Kombination anderen PAH-spezifischen Arzneimitteln [10]. Opsumit® wird einmal täglich in einer Dosierung von 10 mg Macitentan angewandt.

Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Macitentan ist laut Definition des G-BA [11]

„*eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.*“

Es sind zudem folgende Hinweise zur zVT zu beachten:

1. „*Es wird vorausgesetzt, dass die Patienten in der vorliegenden Therapiesituation entweder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Calciumkanalblocker angesprochen haben oder nicht vasoreaktiv waren.“*
2. „*Es wird davon ausgegangen, dass für therapienaive Patienten eine Kombinations-therapie in der Regel nicht angezeigt ist.*“
3. „*Es wird vorausgesetzt, dass im lnterventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden.*“
4. „*Der Wirkstoff Riociguat wird aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen und ist von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgenommen.“*

Die Arzneimittel, die im Rahmen der zVT von Macitentan berücksichtigt werden müssen, ergeben sich im ersten Schritt aus allen im Erkrankungsbild der PAH zugelassenen Wirkstoffe. Die Wirkstoffe, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers eine solche Zulassung besaßen und auf dem deutschen Markt verfügbar waren, sind in der folgenden Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Auflistung in Deutschland erhältlicher Arzneimittel zur Behandlung der PAH

Markenname	**Fach-information[4]**	**Hersteller**	**Wirkstoff**
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten			
Opsumit®	[10]	Actelion	Macitentan[2,3]
Tracleer®	[6]	Actelion	Bosentan
Volibris®	[5]	GlaxoSmithKline	Ambrisentan[3]
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren			
Revatio®/ Sildenafil ratiopharm® PAH	[12]	Pfizer	Sildenafil
Adcirca®	[13]	GlaxoSmithKline	Tadalafil
Lösliche-Guanylatcyclase-Stimulatoren			
Adempas®	[14]	MSD	Riociguat[3]
Prostacyclin und Prostacyclin-Analoga (Prostanoide)			
Ventavis®	[15]	Bayer Vital	Iloprost zur Inhalation
Remodulin®	[16]	OMT	Treprostinil s. c. / i. v.[1]
Epoprostenol-Rotexmedica	[17]	Panmedica	Epoprostenol i. v.[2]
IP-Rezeptor-Agonisten			
Uptravi®	[18]	Actelion	Selexipag[2,3]

[1]) Laut Fachinformation sind beide Darreichungsformen zugelassen, die subkutane Darreichungsform ist jedoch zu bevorzugen.

[2]) Macitentan, Selexipag und Epoprostenol i. v. sind die einzigen Wirkstoffe, deren Anwendungsgebiet die Langzeittherapie umschließt.

[3]) Macitentan, Selexipag, Ambrisentan und Riociguat sind die einzigen Wirkstoffe, deren Anwendungsgebiet die Kombinationstherapie umschließt.

[4]) Sind mehrere Fachinformationen für einen Wirkstoff verfügbar, wurde eine Fach-information beispielhaft ausgewählt.

Quelle: AMIS-Datenbank

Mit Ausnahme von Riociguat und Selexipag sind alle in der Tabelle genannten Wirkstoffe als mögliche Komponenten im Rahmen der zVT „patientenindividuelle Therapie“ (PIT) zu berücksichtigen. Der Ausschluss von Riociguat aus der PIT begründet sich auf den Hinweis des G-BA, der diesen Wirkstoff aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit als noch nicht

ausreichend in der praktischen Anwendung bewährt ansieht. Es sei an dieser Stelle noch einmal daran erinnert, dass Actelion den Ausschluss von Riociguat aus der patienten-individuellen Therapie als nicht nachvollziehbar ansieht (vergleiche auch Abschnitt 3.1 des Dossiers).

Bei Selexipag ist die Anwendung als Alternative zu Macitentan durch dessen Zulassung ausgeschlossen. Wie bereits im Nutzendossier von Selexipag beschrieben (Nutzenbewertung begonnen am 15.06.2016), beschränkt das Anwendungsgebiet von Selexipag dessen Anwendung auf Therapiesituationen, in denen die Patienten bereits mit einer Kombination aus ERA und PDE-5-I behandelt werden oder die für eine (zusätzliche) Therapie mit ERA oder PDE-5-I nicht infrage kommen [18]. Insofern stellt Selexipag keine mögliche Alternative zu Macitentan im Rahmen der zVT PIT dar. Unabhängig davon ist auch Selexipag aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht ausreichend in der praktischen Anwendung bewährt und kann daher auch aus dem gleichen Grund wie Riociguat nicht als möglicher Bestandteil der PIT berücksichtigt werden.

Patientenrelevante Endpunkte

Im Beratungsgespräch zu Macitentan am 14.12.2015 hatte der G-BA folgende Endpunkte genannt, die er insbesondere als patientenrelevant im Anwendungsgebiet betrachtet [11]:

- Mortalität
- Morbidität, bei der vorliegenden Indikation z. B.
    - Dyspnoe
    - Körperliche Funktionsfähigkeit bzw. Belastbarkeit
    - Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen
- (gesundheitsbezogene) Lebensqualität
    - Die Verwendung sowohl eines krankheitsspezifischen als auch eines generischen Fragebogens (bevorzugt SF-36) zur Lebensqualität wird empfohlen.
- Nebenwirkungen:
    - Unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Krankheitskonzepten/Organ-systemen und Schweregrad
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
    - Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Darüber hinaus hatte der G-BA im Beratungsgespräch zu Macitentan vom 02.12.2012 [19] auch noch die Symptome der PAH (Luftnot/Dyspnoe, körperliche Leistungseinschränkung, Schwindel, Synkopen, Müdigkeit und Ödeme) als patientenrelevanten Endpunkt benannt.

Die folgende Auflistung zeigt in einer Übersicht die zur Nutzenbewertung von Macitentan herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sowie ihre Zuordnung zu den Endpunkt-kategorien Morbidität („Verbesserung des Gesundheitszustands“, „Verkürzung der Krank-

heitsdauer“), Mortalität („Verlängerung des Überlebens“), Lebensqualität („Verbesserung der Lebensqualität“) und Nebenwirkungen („Verringerung von Nebenwirkungen“) gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA:

- Mortalität/Morbidität (Kombinationsendpunkte):
    - Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis (zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes vgl. auch Abschnitt 4.2.5 bzw. Tabelle 4-16)
    - Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH
- Mortalität:
    - Zeit bis zum Tod (EOT)
    - Zeit bis zum Tod (EOS)
- Morbidität:
    - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH
    - Symptome der PAH[3]
    - Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse
    - Veränderung der 6-MWD
- Lebensqualität:
    - Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)
- Nebenwirkungen:
    - Unerwünschte Ereignisse
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
    - Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
    - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
        - Ödeme
        - Verringerung des Hämoglobins
    - Leberstörungen und abnorme Leberfunktion
    - Hypotonie

[3] Der Endpunkt wurde post-hoc auf Grundlage der Beratungsgespräche zu Macitentan [20] bzw. Selexipag [19] eingeführt. Als Symptome der PAH wurden die bevorzugten Bezeichnungen (*preferred terms*, PT) der unerwünschten Ereignisse ausgewertet, die den folgenden PAH-Symptomen zuzuordnen sind: Dyspnoe, Synkope, Ödeme, Schwindel, Müdigkeit

Art der vorgelegten Nachweise/Studiendesign

Die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention liefern randomisierte kontrollierte Studien (RCT) [21]. Neben dem Nachweis eines Zusatznutzens im direkten Vergleich mit der zVT, bietet ein über einen gemeinsamen Brückenkomparator adjustierter indirekter Vergleich auf Grundlage von RCTs (beispielsweise mit dem Verfahren nach Bucher [22]) die Möglichkeit zum Nachweis eines Zusatznutzens bei immer noch vergleichsweise hohem Evidenzgrad.

Im Rahmen dieses Nutzendossiers wurde daher die Durchführbarkeit von direkten und adjustierten indirekten Vergleichen von Macitentan gegenüber der zVT geprüft. Hierbei zu beachten ist, dass die EMA in ihrer Leitlinie zur klinischen Erprobung medizinischer Produkte in der PAH beschreibt, dass neue Produkte, bei denen das beabsichtigte Anwendungsgebiet die Langzeitverbesserung von Morbidität und Mortalität des Patienten beinhalten soll, über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten durchgeführt werden sollen [23]. Da das Anwendungsgebiet von Macitentan die Langzeitbehandlung der PAH umfasst und es sich zudem bei der PAH um eine chronische, bislang unheilbare Erkrankung handelt, werden daher nur Studien mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten eingeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Population

Die Studienpopulation für das Anwendungsgebiet wird gemäß der Fachinformation von Opsumit® [18] wie folgt bestimmt:

„Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II und III, in Mono- oder Kombinationstherapie“

Intervention

Eingeschlossen wurden Studien nur dann, wenn Behandlungsmodus und Dosierung von Macitentan den Angaben in der Fachinformation von Opsumit® entsprachen [10].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Macitentan ist die patienten-individuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.

Die Arzneimittel, die im Rahmen der zVT PIT im Erkrankungsgebiet der PAH zugelassen sind und in Deutschland vertrieben werden, sind in Tabelle 4-1 aufgeführt.

Im Beratungsgespräch zu Macitentan [11] hatte der G-BA die zVT im Anwendungsgebiet durch verschiedene Hinweise noch näher konkretisiert. Einer dieser Hinweise beschreibt, dass der Wirkstoff Riociguat aufgrund seiner vergleichsweise kurzen Marktverfügbarkeit vom G-BA als noch nicht ausreichend in der praktischen Anwendung bewährt angesehen wird und daher aus der zVT PIT ausgeschlossen ist. Aus dem gleichen Grund, und auch weil die Zulassung von Selexipag eine Anwendung als Alternative zu Macitentan ausschließt, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auch der Wirkstoff Selexipag nicht als mögliche Komponente der zVT berücksichtigt.

Weiterhin konkretisiert der G-BA die zVT in einem weiteren Hinweis dahingehend, dass „*vorausgesetzt [wird], dass die Patienten in der vorliegenden Therapiesituation entweder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Calciumkanalblocker angesprochen haben oder nicht vasoreaktiv waren.*“ Im Beratungsgespräch wurde der Hinweis auf Nachfrage von Actelion durch den G-BA näher erläutert. Demnach handele es sich bei dem Hinweis nicht um eine Voraussetzung, die im Studiendesign einer relevanten Studie abgebildet sein müsse, sondern die zVT wurde vielmehr dahingehend konkretisiert, dass Calciumkanalblocker nicht als mögliche Komparatoren im Rahmen der PIT infrage kommen. Der G-BA erklärt weiterhin, dass die Therapiesituation, in der PAH-spezifische Arzneimittel (wie z. B. ERA, PDE-5-I, Prostanoide) zur Anwendung kommen, „*der Therapiesituation von Patienten [entspricht], die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Calciumkanalblockern angesprochen haben oder nicht vasoreaktiv sind*“. Therapiearme, in denen Calciumkanalblocker als Intervention oder Vergleichstherapie untersucht wurden, wurden daher aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Es sollten nur solche Studien im direkten Vergleich berücksichtigt werden, bei denen auch gleichzeitig das Einschlusskriterium zur Intervention erfüllt war. Zum Einschluss von Studien in den indirekten Vergleich war es zunächst ausreichend, wenn eines der beiden Kriterien erfüllt war. Ein indirekter Vergleich wurde aber nur dann durchgeführt, wenn sich auch ein gemeinsamer Brückenkomparator definieren ließ.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Nutzenbewertung von Macitentan erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte. Um in den Studienpool zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Macitentan

eingeschlossen werden zu können, musste eine fragliche Studie mindestens einen in der Indikation PAH als patientenrelevant anzusehenden Endpunkt untersucht haben. Hierzu gehören insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 genannten Endpunkte.

Studiendesign

Die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention liefern randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) [21]. Das vorliegende Dossier verwendet ausschließlich Daten aus methodisch adäquaten und der jeweiligen Fragestellung angemessenen RCT. Dieses Vorgehen ermöglicht Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen mit hoher Ergebnissicherheit.

Studiendauer

Die Leitlinie der EMA zur klinischen Erprobung medizinischer Produkte in der PAH sieht vor, dass zur Zulassung eines Arzneimittels zur Langzeitbehandlung der PAH Studien mit einem kombinierten Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunkt vorgelegt werden sollen [23]. Die Studiendauer dieser Studien soll 6 Monate nicht unterschreiten. Da das dem Nutzendossier zugrundeliegende Anwendungsgebiet die Langzeitbehandlung der PAH umfasst, und es sich zudem bei der PAH um eine chronische, bislang unheilbare Erkrankung handelt, wird für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten angenommen.

Methodische Hinweise des G-BA

In seiner Festlegung hatte der G-BA die zVT für den Wirkstoff Macitentan durch verschiedene Hinweise ergänzt. Die Hinweise 2 und 3 beschreiben methodische Vorgaben, die in einer relevanten Studie erfüllt sein müssen.

Entsprechend dieser Vorgaben wurden nur solche Studien für die Nutzenbewertung von Macitentan eingeschlossen, in denen im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt wurden. Weiterhin wurden Studien nur dann eingeschlossen, wenn Intervention oder Vergleichstherapie als Monotherapie oder sequentielle Kombinationstherapie angewendet wurden. Die Anwendung der Wirkstoffe als initiale Kombinationstherapie stellte einen Ausschlussgrund dar.

Sonstige Ausschlusskriterien

Für die Nutzenbewertung wurden Studienberichte, Vollpublikationen sowie – soweit möglich – in Studienregistereinträgen veröffentlichte Ergebnisse berücksichtigt. Konferenzbeiträge wurden nicht berücksichtigt. Publikationen, die nicht in deutscher oder englischer Sprache vorlagen, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Zusammenfassung

Aus den ausführlich beschriebenen Kriterien ergeben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen

Kurzbezeichnung	Einschlusskriterium
E1	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II und III
E2	Intervention: Macitentan; einmal tägliche orale Anwendung von 10 mg (in Mono- oder Kombinationstherapie)
E3	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus Eine relevante Studie musste die in Tabelle 4-1 aufgeführten Wirkstoffe der PIT, einzeln oder in Kombination, untersuchen.
E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes
E5	Studien im RCT-Design
E6	Studiendauer ≥6 Monate
E7	Hinweise 2 und 3 des G-BA zur zVT sind erfüllt • Anwendung als Monotherapie oder sequentielle Kombinationstherapie • Therapieregime in Interventions- und Vergleichsarm vergleichbar

Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen

Kurzbezeichnung	Ausschlusskriterium
A1	Population nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Intervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt)
A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet (E4 nicht erfüllt)
A5	Keine Studie im RCT-Design (E5 nicht erfüllt)
A6	Studiendauer kürzer als 6 Monate (E6 nicht erfüllt)
A7	Hinweise des G-BA zur zVT sind nicht erfüllt (E7 nicht erfüllt) • Anwendung als initiale Kombinationstherapie • Therapieregime in Interventions- und Vergleichsarm nicht vergleichbar
A8	• Keine Volltextpublikation[1] verfügbar • Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch
[1]) Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister.	

Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [21].

Es konnten aber auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, bei denen weniger als 80% der Patienten die Einschlusskriterien erfüllten, sofern die betreffenden Patienten in Form einer Subgruppenanalyse ausgewertet werden konnten.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte die Suche über die Oberfläche von Ovid, für die Cochrane-Datenbank wurde die Cochrane-eigene Suchoberfläche verwendet.

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-A getrennt für jede Datenbank detailliert beschrieben. Die Suche wurde in der Zeit vom 15–18.01.2016 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Eine Aktualisierungssuche fand in der Zeit vom 12.08.2016–12.09.2016 statt. Die Aufstellung in Anhang 4-A zeigt die Ergebnisse der Aktualisierungssuche.

Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH) bzw. verwandter Konzepte in anderen Datenbanken.

Die Suche nach Studien für den direkten Vergleich ergab (nach Entfernung von Dubletten) 3 für den Nachweis des medizinischen Nutzens von Macitentan relevante Treffer. Die gefundenen Treffer können insgesamt 1 Studie (SERAPHIN) zugeordnet werden.

Die genannte Studie ist zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens hingegen nicht geeignet, da die vom G-BA definierte zVT „patientenindividuelle Therapie“ in der Studie nicht untersucht wurde.

Die Auswertung der gleichen Suche nach Studien, die für den indirekten Vergleich geeignet sind, ergab, dass in keiner der ansonsten relevanten Studien in mindestens einem Therapiearm die vom G-BA definierte zVT „patientenindividuelle Therapie“ vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet war.

Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche wurde auch Sekundärliteratur in Form von Meta-Analysen, systematischen Reviews oder ähnlichen Publikationstypen ausgewertet, die entweder durch die Literaturrecherche identifiziert wurden oder Actelion anderweitig bekannt

waren. Diese Auswertung ergab jedoch keine zusätzlichen Studien, die nicht durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt.

Das Ziel dieser Suche war die Identifikation aller klinischen Studien, die zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Macitentan im direkten oder indirekten Vergleich herangezogen werden können. Die Suche in den Registern galt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wurde in den oben angeführten Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP), EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchgeführt.

Die Suche wurde im Zeitraum 18–25.08.2016 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

Suchstrategien wurden für alle Register und sämtliche Rechercheziele separat entwickelt. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse für die jeweils aktuellste Recherche.

Die Suche nach Studien für den direkten Vergleich ergab 3 Treffer, die für den Nachweis des medizinischen Nutzens von Macitentan relevant sind. Die gefundenen Treffer können insgesamt 1 Studie (SERAPHIN) zugeordnet werden. Die genannte Studie ist zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA definierte zVT „patientenindividuelle Therapie“ in der Studie nicht untersucht wurde.

Die Auswertung der gleichen Suche nach Studien, die für den indirekten Vergleich geeignet sind, ergab, dass in keiner der ansonsten relevanten Studien in mindestens einem Therapiearm die vom G-BA definierte zVT „patientenindividuelle Therapie“ vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet war.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken und den Studienregistern wurde nach Entfernung von Dubletten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt.

Im ersten Schritt wurde primär ein Titel-/Abstract-Screening durchgeführt, gleichzeitig konnten Treffer in diesem Schritt aber auch ausgeschlossen werden, wenn klar erkennbar war, dass es sich um Abstracts oder Reviews und nicht um die Vollpublikation einer Studie handelte. Im zweiten Schritt wurde ein Volltext-Screening mit zuvor nicht ausgeschlossenen Treffern durchgeführt, die Ausschlussgründe hierzu wurden in Anhang 4-C dokumentiert.

Um die Vollständigkeit der Literaturrecherche zusätzlich zu überprüfen, wurden Reviews, die nur aufgrund von Ausschlusskriterium A5 (Keine Studie im RCT-Design) ausgeschlossen wurden, anschließend dahingehend gescreent, ob sie zusätzliche, in der Literaturrecherche nicht identifizierte Studien zitierten.

Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Validität der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens aus Anhang 4-F dokumentiert.

Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Erstellung einer Randomisierungsreihenfolge, Geheimhaltung der Gruppenzuweisung, Verblindung von Patient und Prüfarzt, Vergleichbarkeit der Eigenschaften der Studienarme bei Studienbeginn, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und Berücksichtigung von weiteren für die Prognose relevanten Faktoren. Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und andere Faktoren, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotential wurde entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Wenn eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, wurde dies als niedriges Verzerrungspotential angesehen. Wenn von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten war, wurde dies als hohes Verzerrungspotential angesehen. Dieser Fall musste auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotentials vorlagen (z. B. wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen vorlagen). Lagen hingegen zusätzlich Unterlagen – z. B. Informationen von Zulassungsbehörden – vor, wurden diese in die Bewertung des Verzerrungspotentials einbezogen.

Die Verzerrungspotentialbewertung wurde zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verwendet und führte nicht zum Ausschluss von Daten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[4]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[5] bzw. STROBE-Statements[6] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Darstellung dieser Studie entspricht den in diesem Dossier zitierten Items 2b bis 14 nach CONSORT sowie dem CONSORT-Flow-Chart (vgl. Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

[4] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[5] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[6] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Für die zum Nachweis des medizinischen Nutzens herangezogene Studie SERAPHIN wurden die untenstehenden demographischen Werte und Basiswert-Charakteristika dargestellt. Zusätzlich wurde die PAH-spezifische Medikation zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung aufgeführt.

Die Darstellung erfolgte jeweils für die All-randomized-Population.

Demographische Werte

- Geschlecht
- Alter/Altersgruppen
- *Body mass index* (BMI)
- Rasse/Ethnie
- Geographische Region

Basiswert-Charakteristika

- Zeit seit der PAH-Diagnose
- Ätiologie der PAH
- WHO-/NYHA-Klasse
- 6-Minuten-Gehstrecke
- Borg-Dyspnoe-Index
- Systolischer/diastolischer Blutdruck
- Herzfrequenz

Patientenrelevante Endpunkte

Vorbemerkung

Obwohl sich die Prognose der von pulmonal arterieller Hypertonie Betroffenen im Verlauf der letzten Jahrzehnte durch die Einführung verschiedener neuer Arzneimittel zunehmend verbessert hat, handelt es sich bei dieser Erkrankung weiterhin um eine chronisch progressive und schlussendlich nicht heilbare Krankheit. Den bestmöglichen Endpunkt zur Bestimmung

der Wirksamkeit neuer Therapien in der PAH stellt entsprechend unzweifelhaft die Verringerung der Mortalität dar [24-26]. Der Einsatz dieses Endpunktes in klinischen Studien ist jedoch sehr schwierig, wenn nicht sogar unmöglich, da die zum Nachweis signifikanter Behandlungseffekte notwendige Größe der Studienpopulation und die notwendige (lange) Studiendauer bei einem seltenen Leiden mit vergleichsweise geringer Krankheitsinzidenz und -prävalenz realistischer Weise nicht erreicht werden können [25, 27, 28]. Einer statistischen Abschätzung nach müssten beispielsweise ungefähr 4.300 Patienten über einen Gesamstudienzeitraum von 6 Jahren beobachtet werden, um eine klinisch relevante Reduktion der Mortalität um 20 % nachweisen zu können (siehe Stellungnahme von Actelion in der zusammenfassenden Dokumentation zum ersten Macitentan-Beschluss [29]).

Des Weiteren erscheint eine Studie mit Mortalität als primärem Endpunkt ethisch zweifelhaft, da dies implizieren würde, dass bei Patienten bis zum Erreichen des Endpunktes auch bei einer Krankheitsverschlechterung keine Therapieveränderung vorgenommen werden dürfte, obwohl die zur Zeit verfügbaren Behandlungsoptionen dies ermöglichen würden. Hierbei ist anzumerken, dass es in der PAH im Gegensatz zu anderen kardiovaskulären Erkrankungen vergleichsweise selten zum plötzlichen Herztod (Mortalitätsereignis) kommt; i. d. R. geht bei der PAH dem Mortalitäts- ein Morbiditätsereignis voraus. Auf dieses Morbiditätsereignis muss dann reagiert werden, um idealerweise das Mortalitätsereignis zu verhindern. Somit ist festzuhalten, dass dem allgemeinen Anliegen, Mortalitätsendpunktstudien bereitzustellen, bei einer seltenen Erkrankung wie der PAH aufgrund epidemiologischer und ethischer Beweggründe nicht entsprochen werden kann.

Entsprechend wurden alle derzeitigen Arzneimittel in der Therapie der PAH nicht aufgrund ihrer Effekte auf den Endpunkt „Mortalität“ zugelassen; ihre Wirksamkeit wurde stattdessen in Kurzzeitstudien (4–6 Monate) über die Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests (6-MWT) bzw. der damit verbundenen Strecke (6-MWD) als vermeintlichem Surrogat für klinisch relevante therapeutische Wirksamkeit bestimmt [30]. Eine Ausnahme hierzu bildet neben Macitentan der Wirkstoff Selexipag, der aufgrund einer Studie mit einem kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätsendpunkt zugelassen wurde (siehe weiter unten).

Im gleichen Maße, wie sich das Verständnis über Entstehung und Pathologie sowie Diagnose und Behandlung der PAH weiterentwickelt hat, sind auch die Erwartungen an die in klinischen Studien verwendeten Endpunkte gestiegen. Die Veränderung der 6-MWD (Δ6-MWD) wird aufgrund nachgewiesener fehlender Relevanz und Verlässlichkeit dieses Endpunktes zur Prognose des (langfristigen) Therapieerfolgs als ungenügend zur Beurteilung der Wirksamkeit neuer PAH-Therapien angesehen. So konnte beispielsweise anhand von Auswertungen der SERAPHIN-Daten gezeigt werden, dass zwar die *absolute 6-MWD* zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung sowie nach 6 Monaten mit dem Risiko des PAH-assoziierten Todes oder der Hospitalisierung assoziiert ist, die *Veränderung der 6-MWD* über diesen Zeitraum aber keine verlässliche Prognose des Langzeiterfolgs der Therapie ermöglicht [31]. Aufgrund dieser anerkannten Probleme wurde die 6-MWD infolgedessen u. a. auch von Vertretern des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Riociguat kritisch diskutiert (siehe Anhörung zum Wirkstoff Riociguat vom 08.09.2014 [32]).

Im Verlauf der vergangenen Jahre wurde daher ein globaler Konsens für die Verwendung eines kombinierten Endpunkts, der auf klar messbaren, klinisch relevanten Ereignissen basiert, erreicht [33]. Dieser Konsens spiegelt sich in den Empfehlungen des 4. (Dana Point 2009) und des 5. Weltsymposiums (Nizza 2013) zur pulmonalen Hypertonie wider [34, 35]. Nach Ansicht der EMA, dargelegt in ihrer Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien in der PAH [23], kann die Veränderung der 6-MWD zudem ausschließlich nur dann als primärer Endpunkt in konfirmatorischen Studien eingesetzt werden, wenn die beantragte Indikation des Arzneimittels auf die kurzfristige Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit abzielt bzw. beschränkt wird. Die Beantragung einer Indikation zur Langzeittherapie von Patienten mit PAH ist wiederum nur dann möglich, wenn als primärer Endpunkt ein klinisch relevanter Endpunkt verwendet wird, der neben der Mortalität die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung verlässlich abbildet und gleichzeitig über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten (abhängig von der konkreten Zusammensetzung des Endpunktes) untersucht wird.

Folgende Tabelle 4-4 zeigt die patientenrelevanten Endpunkte, die in der SERAPHIN-Studie erhoben wurden, sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte in SERAPHIN

Endpunktkategorie	**Endpunkt**
Morbidität/Mortalität	Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis[1]
	Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH [1]
Mortalität	Zeit bis zum Tod (EOT)
	Zeit bis zum Tod (EOS)
Morbidität	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH
	Symptome der PAH[2]
	Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse
	Veränderung der 6-MWD
Lebensqualität	Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse[3]

[1]) Kombinationsendpunkt

[2]) Der Endpunkt wurde post-hoc auf Grundlage der Beratungsgespräche zu Macitentan [11] bzw. Selexipag [20] eingeführt. Als Symptome der PAH wurden die bevorzugten Bezeichnungen (*preferred terms*, PT) der unerwünschten Ereignisse ausgewertet, die den folgenden PAH-Symptomen zuzuordnen sind: Dyspnoe, Synkope, Ödeme, Schwindel, Müdigkeit

[3]) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren: Ödeme, Verringerung des Hämoglobins, Leberstörungen und abnorme Leberfunktion, Hypotonie

Mortalität

Die Mortalität wird in der PAH als Endpunkt von besonderer Relevanz angesehen, da es sich bei der PAH um eine zurzeit unheilbare und letztlich tödliche Erkrankung handelt. Das Hauptziel der Behandlung dieser Erkrankung stellen somit unstrittig die Verlängerung des Überlebens und die Verbesserung der Lebensqualität dar [23, 36]. Grundsätzlich wäre es sinnvoll, die Mortalität direkt zu bestimmen, da eine Verbesserung der Symptomatik nicht zwangsläufig mit verlängerter Überlebenszeit verbunden sein muss; andererseits konnte ein Zusammenhang zwischen den Morbiditätsereignissen des primären Endpunkts in GRIPHON und dem Überleben beobachtet werden (siehe unten). Der Nachweis einer signifikanten Verbesserung des Überlebens durch ein PAH-Arzneimittel ist zudem mit Herausforderungen verbunden, die zunehmend auch von den regulatorischen Stellen anerkannt werden. Insbesondere gestaltet sich die Rekrutierung einer genügend großen Anzahl Patienten, die an dieser seltenen Erkrankung leiden, auch über einen längeren Zeitraum als sehr schwierig [23].

Als ein Beispiel, welche Anzahl an Patienten notwendig ist, um verlässlich einen Überlebensvorteil im kardiovaskulären Bereich nachweisen zu können, kann die Behandlung der Herzinsuffizienz dienen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie von McMurray et al. mussten die Organisatoren fast 10.000 Patienten rekrutieren, um einen Vorteil von LCZ696 gegenüber dem Komparator Enalapril in Bezug auf die Gesamtmortalität nachweisen zu können [37]. Entsprechend wurde bisher in der Indikation PAH keine RCT mit Mortalität jeglicher Ursache als primärem Endpunkt durchgeführt. Die meisten bislang durchgeführten Studien waren zudem von zu kurzer Dauer und wiesen zu niedrige Teilnehmerzahlen auf, um einen Behandlungseffekt auf das Überleben nachweisen zu können [28, 35].

Zusätzlich zu den Herausforderungen in der praktischen Durchführung machen es auch ethische Überlegungen fast unmöglich, einen statistisch signifikanten Effekt auf die Mortalität nachzuweisen. In Anbetracht der oftmals rapiden symptomatischen und klinischen Verschlechterung unbehandelter PAH-Patienten und der gleichzeitigen Verfügbarkeit wirksamer PAH-Arzneimittel wäre es unethisch, den Patienten im Placebo-Arm einer Langzeitstudie die noch verbleibenden PAH-Behandlungsmöglichkeiten vorzuenthalten [38]. Um diesen ethischen Bedenken im Studiendesign zu begegnen, wurde vorgeschlagen, neue PAH-Arzneimittel plus Standardtherapie mit Placebo plus Standardtherapie zu vergleichen [35]. Ein solches Vorgehen würde jedoch zu einer Verringerung des Gruppenunterschiedes führen, insbesondere bei einem Endpunkt wie der Mortalität. Da im Verlauf der Studie relativ wenige Ereignisse (d. h. Tod als erstes Ereignis) erwartet werden, würde dies folglich den Nachweis eines signifikanten Behandlungsunterschiedes deutlich erschweren [39]. Als mögliche Lösung dieser Problematik wurde in den Empfehlungen von Dana Point 2008 die Kombination verschiedener patientenrelevanter Endpunkte einschließlich der Mortalität in Form des Endpunktes *time to clinical worsening* (TTCW) vorgeschlagen [35]. Dieser Endpunkt bzw. der verwandte, jedoch im Gegensatz zum TTCW zentral im Kontext der Langzeitverbesserung zu verstehende Endpunkt „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ werden im folgenden Abschnitt ab S. 45 ff. beschrieben.

In SERAPHIN wurde die Mortalität in insgesamt 4 Endpunkten ausgewertet:

- Mortalität jeglicher Ursache:
    - Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis
    - Zeit bis zum Tod (EOT)
    - Zeit bis zum Tod (EOS)
- PAH-bezogene Mortalität:
    - Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH

Analysiert wurde jeweils die Zeit bis zum Tod, wobei zu beachten ist, dass in den kombinierten Endpunkten das bzw. die jeweils anderen Ereignisse des Endpunkts vor Eintreten des Todesfalles auftreten konnten. Die Auswertung erfolgte entweder innerhalb des Zeitraums von der Randomisierung bis 7 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation

(*end-of-treatment*, EOT) oder von der Randomisierung bis zum Ende der Studie (*end-of-study*, EOS).

Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis

Bei einer unheilbaren und progredienten Erkrankung wie der PAH ist die Mortalität üblicherweise hoch. Fast immer kommt es aber im Verlauf der Erkrankung zunächst zu einer zunehmenden, oft beträchtlichen Morbidität, die eine Verschlechterung des klinischen Zustandes und die Progredienz der Erkrankung widerspiegelt. Als Beispiele der Morbidität wären hier ungeplante Krankenhauseinweisungen aufgrund der PAH, die Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder auch die Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit zu nennen. Entsprechend sehen sowohl EMA als auch die entsprechende Arbeitsgruppe des 5. PH-Weltsymposiums (Nizza 2013) die Zeit bis zum Eintreten von Ereignissen der klinischen Verschlechterung als validen Endpunkt zur klinischen Überprüfung der Wirksamkeit von Arzneimitteln in der PAH an [23, 34].

Wie im nächsten Abschnitt ab S. 47 ff. detailliert ausgeführt wird, besteht zunehmend Skepsis gegenüber Relevanz, Sensitivität und Interpretation der Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests (6-MWT). Die Arbeitsgruppe „*New Trial Designs and Potential Therapies for PAH*“ des 5. PH-Weltsymposiums kam daher zu der Schlussfolgerung, dass die Erhebung der körperlichen Leistungsfähigkeit in pivotalen PAH-Studien ausschließlich als sekundärer Endpunkt erfolgen sollte [34]. Stattdessen wird für Phase-III-Studien ein kombinierter Endpunkt empfohlen, der als „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ (*time to clinical worsening*, TTCW) bezeichnet wurde und sowohl Mortalitäts- als auch objektiv bestimmbare „harte“ Morbiditätsereignisse, die im Zusammenhang zur PAH-Progression stehen, enthalten sollte [34]. Innerhalb einer vierstufigen Endpunkthierarchie, die während des 5. Weltsymposiums zur Erstellung von Therapieempfehlungen für die PAH verwendet wurde, werden solche Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunkte der höchsten Stufe 1 („*true clinical efficacy measure*“) zugerechnet [40]. Im Gegensatz dazu wird die 6-MWD lediglich als nicht-validiertes Surrogat in der PAH angesehen und entsprechend Stufe 3 oder 4 der Endpunkthierarchie zugeordnet.

Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“, der als primärer Wirksamkeitsendpunkt in der SERAPHIN-Studie gewählt wurde (dargestellt in Abbildung 4-2), entspricht weitestgehend den Empfehlungen des 4. PH-Weltsymposiums in Dana Point 2008, die im 5. PH-Weltsymposium in Nizza 2013 bestätigt wurden [34, 35]. Im Vergleich zu den Dana-Point-Empfehlungen geht die Endpunktdefinition in SERAPHIN sogar noch einen Schritt weiter, indem die Komponente „Andere Verschlechterung der PAH“ durch ein weiteres, klinisch relevantes Kriterium ergänzt wird, dass obligat erfüllt sein muss. Eine Verschlechterung der PAH liegt dadurch nur dann vor, wenn zusätzlich zu einer genau definierten dauerhaften Verschlechterung im 6-MWT und einer Verschlechterung der PAH-Symptome die Notwendigkeit zur Änderung der PAH-Therapie vorliegt.

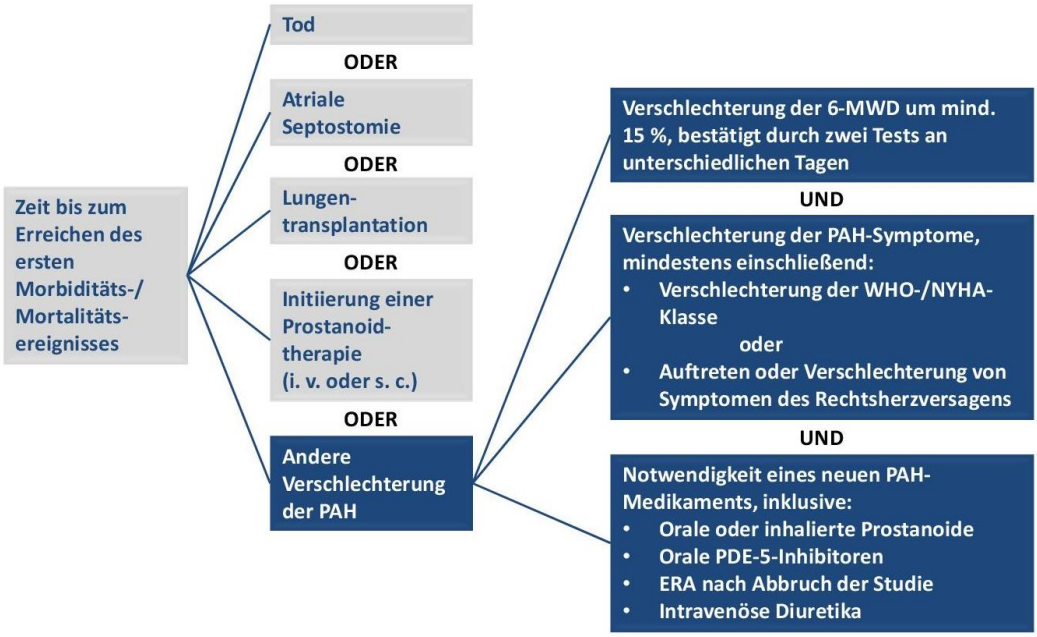


Abbildung 4-2: Zusammensetzung des kombinierten Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ in SERAPHIN
Wie vom Dana-Point-Symposium gefordert [28], beinhalten die Ereignisse „Atriale Septostomie“, „Lungentransplantation“ und „Initiierung einer Prostanoidtherapie“ auch diesbezügliche Hospitalisierungen. 6-MWD – Sechs-Minuten-Gehdistanz, PDE-5 – Phosphodiesterase-5, ERA – Endothelin-Rezeptor-Antagonist, i. v. – intravenös, s. c. – subkutan.

Der in SERAPHIN verwendete Endpunkt „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ besitzt überdies eine grundlegende Ähnlichkeit zum primären Endpunkt „Zeit bis zum ersten CEC-bestätigten kombinierten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ in GRIPHON, der Zulassungsstudie von Selexipag, einem ebenfalls zur Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit PAH zugelassenem Wirkstoff. Im Zusammenhang mit dem primären Endpunkt in GRIPHON konnte mithilfe von Landmark-Analysen nachgewiesen werden, dass das Risiko, bis zum Ende der Studie zu versterben, für Patienten, bei denen vor Monat 6 ein CEC-bestätigtes Morbiditätsereignis beobachtet wurde, deutlich höher war als bei Patienten ohne solches Ereignis (HR [95 % KI]: 3,19 [2,00; 5,10], p<0,0001) [2]. Dies bestätigt die Relevanz des Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis/Zeit bis zum ersten CEC-bestätigten kombinierten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ zur Langzeitprognose des klinischen Verlaufs der PAH-Patienten.

Primär ausgewertet wurde in SERAPHIN die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses im Zeitraum von der Randomisierung bis zu 7 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Weiterhin wurden verschiedene Sensitivitäts-analysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunkts zu überprüfen (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.4).

Hospitalisierungen

Nach den allgemeinen Methoden des IQWiG wird als patientenrelevant verstanden, „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [21]. Entsprechend ist die Auswertung von Hospitalisierungen als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne dieser Definition zu verstehen, da Patienten durch die Hospitalisierung in bedeutsamem Ausmaß an der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten behindert werden. In den Beratungsgesprächen zu Macitentan und zu Selexipag hatte der G-BA den Endpunkt Hospitalisierungen dahingehend näher konkretisiert, dass für ihn ausschließlich die Hospitalisierungen aufgrund PAH-bedingter Komplikationen als patientenrelevant anzusehen sind [11, 20].

In SERAPHIN wurden Hospitalisierungen wegen PAH in insgesamt 3 Endpunkten ausgewertet. Zum einen wurden Hospitalisierungen als Bestandteil der kombinierten Endpunkte „Zeit bis zum ersten CEC-bestätigten kombinierten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ und „Zeit bis zum CEC-bestätigten Tod wegen PAH oder bis zur ersten CEC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der PAH“ analysiert, zum anderen erfolgte auch eine separate Auswertung der Hospitalisierungen wegen PAH als eigenständigem Endpunkt. In Bezug auf den primären Endpunkt der Studie ist zu beachten, dass dort nicht alle Hospitalisierungen berücksichtigt wurden, sondern nur diejenigen, die im Zusammenhang mit den Komponenten „Atriale Septostomie“, „Lungentransplantation“ und „Initiierung einer Prostanoidtherapie“ stehen.

Auf die Darstellung der Hospitalisierungen jeglicher Ursache hingegen wurde vollständig verzichtet, da ausweislich der Niederschriften der Beratungsgespräche zu Macitentan und Selexipag nur die Hospitalisierungen aufgrund PAH-bedingter Komplikationen vom G-BA als patientenrelevant angesehen werden [11, 20].

Analysiert wurde jeweils die Zeit bis zur Hospitalisierung, wobei zu beachten ist, dass in den kombinierten Endpunkten das jeweils andere Ereignis bzw. die jeweils anderen Ereignisse des Endpunkts vor Eintreten des Todesfalles auftreten konnten. Die Auswertung erfolgte innerhalb des Zeitraums von der Randomisierung bis 7 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation (EOT).

Bei der Ereigniszeitanalyse, die für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CEC-bestätigten Hospitalisierung wegen PAH“ dargestellt wurde, handelt es sich um eine nach Erstellung des Studienberichts durchgeführte Post-hoc-Analyse. Unabhängig davon war die Auswertung PAH-bedingter Hospitalisierungen aber bereits im Studienprotokoll prä-definiert gewesen.

Symptome der PAH (nach Definition des G-BA)

Bereits im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Macitentan vom 02.12.2012 [19] hatte der G-BA ausgeführt, dass für ihn die symptomatische Krankheitsverschlechterung entscheidend sei. Unter Symptome der PAH zählt der G-BA Luftnot (Dyspnoe), körperliche Leistungseinschränkung bzw. -fähigkeit, Schwindel, Synkopen, Müdigkeit (Erschöpfung) und Ödeme. Dyspnoe und körperliche Leistungsfähigkeit wurden vom G-BA zudem auch im Beratungsgespräch zu Selexipag vom 13.05.2015 [20] und im Beratungsgespräch zu

Macitentan vom 14.12.2015 [11] als patientenrelevante Endpunkte in der Endpunktkategorie Morbidität genannt.

Mit Ausnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, die anhand der Veränderung der 6-MWD bestimmt wurde, waren die vom G-BA genannten Symptome der PAH nicht prospektiv als eigenständige Endpunkte in SERAPHIN definiert. Eine Aussage darüber ist dennoch möglich, da die Symptome Dyspnoe, Schwindel, Synkopen, Erschöpfung und Ödeme als „bevorzugte Bezeichnungen" (*preferred terms*, PT) innerhalb der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden. Es wurde daher post-hoc eine Analyse des Anteils der Patienten mit mindestens einem der vom G-BA definierten Symptome durchgeführt. Analysezeitraum war die Zeit von der Randomisierung bis zu 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Darüber hinaus wurde das Auftreten der einzelnen Symptome (jeweils für sich genommen) im Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" in der Auflistung der einzelnen UE nach PT aufgeführt.

Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD)

Bei der Untersuchung der Gehstrecke, die ein Patient in sechs Minuten zurücklegen kann (6-Minuten-Gehstrecke, 6-MWD), bzw. der Veränderung über den Studienverlauf handelt es sich um den bisher am häufigsten in pivotalen PAH-Studien eingesetzten primären Endpunkt [35, 36]. Der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) ist ein einfach durchzuführender, günstiger und reproduzierbarer Test, der von den regulatorischen Behörden als Instrument zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit anerkannt ist [41].

In der Diskussion, ob sich die 6-MWD als patientenrelevanter Endpunkt oder als Surrogat für andere patientenrelevante Endpunkte in einer schwerwiegenden Erkrankung wie der PAH eignet, ist eine differenzierte Betrachtung der folgenden Messwerte erforderlich: des absoluten Werts zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung, des absoluten Werts zu einem vorher festgelegten Zeitpunkt nach Beginn der Therapie und der Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu diesem vorher festgelegten Zeitpunkt (Δ6-MWD).

Wie die Ergebnisse verschiedener Register und Kohortenstudien nahelegen, korreliert der *absolute Wert* der 6-MWD zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung mit kardialer Funktion und Überleben [42-46], wenngleich einige neuere Studien keine statistisch signifikante Assoziation nachweisen konnten [47, 48]. Ebenso scheint auch der *absolute Wert* der 6-MWD, der am Ende einer vorbestimmten Behandlungsdauer bestimmt wird, eine gewisse prognostische Relevanz zu besitzen [49], ein wünschenswerter Zielwert der 6-MWD ist jedoch weiterhin unklar [50].

Während also davon auszugehen ist, dass der 6-MWT-*Basiswert* – und mit Einschränkungen auch der absolute Wert am Ende einer vorbestimmten Behandlungsdauer – prognostischen Wert für die Mortalität und andere patientenrelevante Ereignisse besitzt, scheint die *Verbesserung* dieses Wertes durch eine medizinische Intervention nicht mit einer besseren Prognose der PAH zu korrelieren. Bestätigung hierfür findet sich in einer 2010 durchgeführten Meta-Analyse, die eine kumulative Verringerung der Mortalität um 39 % durch den Einsatz verschiedener Vasodilatatoren über einen mittleren Zeitraum der untersuchten klinischen Studien von 14 Wochen, aber keinen statistischen Zusammenhang

dieser Verringerung mit der *Verbesserung* im 6-MWT feststellen konnte [51]. Ebenso konnten Fritz und Kollegen zwar erneut bestätigen, dass der *Basiswert* im 6-MWT mit der 2-Jahres-Überlebensrate korreliert, gleichzeitig konnten sie jedoch auch nachweisen, dass die erneute Bestimmung der 6-MWD *während der Behandlung* über einen Zeitraum von zwölf Wochen nur einen sehr geringen prognostischen Zusatzwert zur Vorhersage der 2-Jahres-Überlebensrate gegenüber dem 6-MWT-*Basiswert* besitzt [52]. Vielmehr zeigte die *Verbesserung* der Gehstrecke unter Therapie (Δ6-MWD) keine Korrelation mit der 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Zum gleichen Schluss kommt auch eine Meta-Analyse von Gabler et al., in der die Ergebnisse aus zehn RCTs ausgewertet wurden. Hier zeigt sich, dass der Effekt der PAH-Behandlung auf klinisch relevante Endpunkte (Tod, Lungentransplantation, atriale Septostomie, Hospitalisierung aufgrund sich verschlechternder PAH, Abbruch wegen zunehmenden Rechtsherzversagens, Hinzufügen weiterer PAH-Medikation) nur zu 22 % durch die Δ6-MWD erklärt werden kann, die damit laut Aussage der Autoren einen „inadäquaten Surrogatendpunkt“[7] darstellt, der „möglicherweise nicht ausreichend ist, um alleine verwendet zu werden“[8] [53].

Umgekehrt ermöglichte die *Verschlechterung* der 6-MWD jedoch die Vorhersage der Mortalität bei Patienten mit PAH; eine durch wiederholtes Testen an unterschiedlichen Tagen bestätigte *Verschlechterung* im 6-MWT von 15 % stellt einen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit dar, von dem gezeigt werden konnte, dass er indikativ für das Fortschreiten der PAH ist [54]. Ebenso konnte 2015 durch Farber und Kollegen in einer Studie gezeigt werden, dass die *Verschlechterung* der 6-MWD (in 15 %-Inkrementen) von Patienten, die in das US-amerikanische REVEAL-Register eingeschlossen worden waren, stark mit deren 1-Jahres-Überlebensrate korreliert. Schließlich hat auch die Dana-Point-*Task Force on End Points and Clinical Trial Design* die *Verschlechterung* der 6-MWD um 15 % als geeignetes Instrument zur Bestimmung der klinischen Verschlechterung der PAH anerkannt. Dies setzt jetzt jedoch voraus, dass die *Verschlechterung* der 6-MWD – wie in SERAPHIN im kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ geschehen – mit anderen klinischen Erhebungen, wie z. B. der Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder der Notwendigkeit zusätzlicher PAH-Therapie, kombiniert wird [35].

Wenngleich es sich bei der *Verbesserung* der 6-MWD nicht um ein Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität handelt, so ist sie doch als ein Maß für die aktuelle körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten von Bedeutung und steht als solche in Verbindung mit den täglichen Aktivitäten der Patienten. Entsprechend wurde die 6-MWD in den Nutzenbewertungen von Macitentan und Riociguat als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [55, 56] und wird daher auch in der Nutzenbewertung von Macitentan zur

[7] Originalzitat: “However, Δ6-MWD remains an inadequate surrogate end point given the modest degree of mediation of the treatment effect.”
[8] Originalzitat: “Thus, the finding of true but modest mediation by 6-MWD suggests that it may not be sufficient to use on its own.”

Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Morbidität angeführt.

In SERAPHIN wurde die absolute Veränderung der 6-MWD in Monat 6 im Vergleich zum Basiswert als sekundärer Endpunkt erhoben. Weitere Zeitpunkte außer Monat 6 (Monat 3 bis Monat 42) wurden als explorative Endpunkte erhoben und sind ebenfalls im Dossier dargestellt, ebenso die Auswertung des Anteils der Patienten die in den Monaten 3 bis 42 eine 6-MWD von 380 m oder mehr erreichten oder erhielten. Die Durchführung des 6-MWT erfolgte anhand eines standardisierten Actelion-Leitfadens, der wiederum eine Modifikation des entsprechenden Leitfadens der American Thoracic Society (ATS) ist. Nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation wurden sämtliche Erhebungen der 6-MWD zum Zeitpunkt des Talspiegels der Wirkstoffkonzentration, d. h. 12 Stunden nach der letzten Einnahme der Studienmedikation erhoben.

Sehr wichtig in der Interpretation der Ergebnisse zur Δ6-MWD – insbesondere auch im Vergleich zu den Ergebnissen aus Studien mit anderen PAH-spezifischen Arzneimitteln – ist die Kenntnis über die in den verschiedenen Studien gewählten Ersetzungsstrategien sowie den Zeitpunkt der Messung relativ zum Plasmaspiegel des jeweiligen Wirkstoffes (vgl. Tabelle 4-5). Hierbei zeigt sich, dass sowohl die Ersetzungsstrategie als auch der Zeitpunkt der Messung in SERAPHIN äußerst konservativ gewählt wurden und man somit den Behandlungseffekt im Vergleich zu den meisten anderen Studien tendenziell unterschätzt.

Tabelle 4-5: 6-MWD - Zeitpunkt der Messung und Ersetzungsstrategien in verschiedenen PAH-Studien

	Macitentan (SERAPHIN)	**Selexipag (GRIPHON)**	**Riociguat (PATENT-1)**	**Tadalafil (PHIRST)**	**Sildenafil (SUPER-1)**
Ersetzungsstrategie bei …					
Tod	0 m	0 m	0 m	Schlechtester beobachteter Rang	LOCF
Abbruch wegen Verschlechterung der PAH	Unteres Quartil	0 m	0 m	Schlechtester beobachteter Rang	LOCF
Abbruch wegen UE	LOCF	zweit-schlechtester Wert (10 m)	LOCF	Basiswert	LOCF
Erhebungszeitpunkt relativ zum Plasmaspiegel					
Zeitpunkt	Talspiegel	Talspiegel	Spitzenspiegel	Spitzenspiegel	Spitzenspiegel

Quellen: Studienbericht zu GRIPHON, Publikationen zu SERAPHIN [57], PATENT-1 [58], PHIRST [59], SUPER-1 [60]

UE – unerwünschtes Ereignis, LOCF – *last observation carried forward* (Fortschreibung des letzten bekannten Wertes)

Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse

Das Standardsystem zur Klassifizierung der Schwere der PAH-Erkrankung ist die in Tabelle 4-6 dargestellte Einteilung in funktionale Klassen nach der World Health Organization (WHO) bzw. der New York Heart Association (NYHA) [61, 62]. Die Einteilung in WHO-/NYHA-Klassen wird als wichtiges Instrument zur Erfassung des klinischen Status und der klinischen Verbesserung der PAH-Patienten angesehen. In klinischen Studien, Beobachtungsstudien und Registeranalysen konnte wiederholt eine Korrelation zwischen der WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung und der Mortalität beobachtet werden [43, 49, 63-66]. Zudem ist eine Verbesserung aus höheren Klassen in die WHO-/NYHA-Klassen I und II, d. h. aus Klassen mit schwerwiegender Symptomatik in Klassen mit vergleichsweise weniger schwerwiegender Symptomatik, prädiktiv für verbessertes Überleben [28], während die Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse mit einer erhöhten Mortalität korreliert [46].

Die gegenwärtigen Behandlungsleitlinien der PAH definieren die Verbesserung bzw. Stabilisierung der WHO-/NYHA-Klasse als eines der vorrangigen Ziele der PAH-Behandlung [40, 67, 68]; gleichzeitig sehen die regulatorischen Behörden in der Langzeitverbesserung der WHO-/NYHA-Klasse einen klinisch signifikanten Endpunkt [23]. Die funktionelle Klassifizierung nach WHO/NYHA ermöglicht eine direkte Aussage über den klinischen Status und insbesondere auch die Symptome des Patienten [23] und steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit seinen täglichen Aktivitäten. Es handelt sich beim Endpunkt „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse“ daher um einen patientenrelevanten Endpunkt in der Endpunktkategorie Morbidität.

Tabelle 4-6: Funktionsklassen der pulmonalen Hypertonie nach WHO/NYHA

Funktionsklasse	**Definition**
I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, aber ohne daraus resultierende Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Normale körperliche Aktivitäten verursachen keine übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.
II	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit daraus resultierenden leichten Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Im Ruhezustand liegen keine Probleme vor. Normale körperliche Aktivitäten verursachen übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.
III	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit daraus resultierenden deutlichen Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Im Ruhezustand liegen keine Probleme vor. Weniger als normale körperliche Aktivitäten verursachen übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.
IV	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unvermögen zur Ausführung jeglicher körperlicher Aktivitäten, ohne dass sich Symptome einstellen. Es zeigen sich Anzeichen des Rechts-Herz-Versagens. Dyspnoe und Erschöpfung können sich bereits in Ruhe einstellen. Die Beschwerden werden durch körperliche Aktivität weiter gesteigert.
Quelle: Empfehlungen zur Behandlung der PAH, Nizza 2013 [40]; Kommentierung derselben durch das PH-DACH-Symposium 2014 [67]	

Der Endpunkt „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse“ ist in diesem Dossier operationalisiert als Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ihrer Klasse im Vergleich zur Beurteilung zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung. In SERAPHIN wurde die „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse“ als sekundärer Endpunkt vom Basiswert bis Monat 6 erhoben. Neben Monat 6 wurden auch weitere Zeitpunkte (Monat 3 bis Monat 30) als explorative Endpunkte ausgewertet. Diese sind als zusätzliche Informationen ebenfalls im Dossier dargestellt.

Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index

Im Kontext der PAH stellt die Dyspnoe des Patienten eines der zentralen Symptome dar. Zur Erfassung dieses Symptoms wurde daher während des 4. PH-Weltsymposiums der Einsatz des Borg-Dyspnoe-Index vorgeschlagen [35]. Der Borg-Dyspnoe-Index besteht aus einer Frage (vereinfacht: „Wie stark ist Ihre Atemfähigkeit derzeit eingeschränkt?“), die anhand einer zwölfteiligen Skala mit Ausprägungen von 0 (keine Dyspnoe) bis 10 (schwerste bisher erlebte Dyspnoe) beantwortet wird. Die Erfassung des Borg-Dyspnoe-Index kann entweder im Patient-Arzt-Interview stattfinden oder per Fragebogen durch den Patienten selbst vorgenommen werden.

Wie der G-BA in der Nutzenbewertung von Macitentan richtig anmerkt, liegt eine Validierung des Borg-Dyspnoe-Index als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt bei Patienten mit PAH bisher nicht vor [69]. Die Ergebnisse dieses Endpunktes werden zur Bestimmung des Zusatznutzens von Macitentan daher nicht herangezogen und im vorliegenden Nutzendossier auch nicht dargestellt.

Veränderung der Lebensqualität

Neben der Verlängerung des Überlebens und der Verbesserung der Symptome ist gemäß den Empfehlungen des 5. PH-Weltsymposiums ein weiteres Hauptziel der PAH-Behandlung die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [35]. Diese Forderung wird unter anderem auch durch die EMA gestützt, die in ihrer Leitlinie zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln in der PAH die gesundheitsbezogene Lebensqualität als wichtigen sekundären Endpunkt ansieht, da PAH-Arzneimittel aufgrund ihrer Darreichungsform (z. B. als belastende kontinuierliche intravenöse Infusion) oder wegen assoziierter Nebenwirkungen negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben könnten [23].

Unter den Instrumenten, die bisher zur Bestimmung der Lebensqualität in PAH-Studien eingesetzt wurden, finden sich sowohl generische Fragebögen wie der Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) als auch krankheitsspezifische (aber nicht PAH-spezifische) Fragebögen wie der Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) [35, 70].

Ein grundsätzliches Bedenken gegenüber dem Einsatz generischer Fragebögen, die nicht spezifisch für den Einsatz bei Patienten mit PAH validiert wurden, ist, dass diese möglicherweise für die Patienten wichtige Probleme/Symptome nicht erfassen. Veränderungen im Gesundheitszustand führen daher nicht unbedingt zu einer Veränderung der Lebensqualität, gemessen anhand dieser Fragebögen [71]. Die Tatsache, dass ein generischer Fragebogen

nicht spezifisch für eine Erkrankung validiert wurde (bzw. nicht validiert werden kann), bedeutet im Umkehrschluss jedoch nicht, dass mit Hilfe dieses Fragebogens überhaupt keine Aussage zur Lebensqualität der betroffenen Patienten möglich ist. Vielmehr erlauben diese Fragebögen auch weiterhin innerhalb ihrer allgemeinen Validierung eine Aussage zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität dieser Patienten. Nur so ist auch die Aussage des G-BA im Beratungsgespräch von Macitentan vom 14.12.2015 zu verstehen, demnach „*die Verwendung sowohl eines krankheitsspezifischen als auch eines generischen Fragebogens (bevorzugt SF-36) zur Lebensqualität […] empfohlen*“ wird [11]. Wäre die Validierung tatsächlich zwingende Voraussetzung damit Ergebnisse von generischen Instrumenten zur Erhebung der Lebensqualität sinnvoll interpretiert werden können, wäre eine Forderung nach generischen Fragebögen letztlich überflüssig, da die krankheitsspezifische und die allgemeine Lebensqualität der Patienten in diesem Fall immer deckungsgleich wären.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegt kein abschließend validiertes, spezifisch für die PAH entwickeltes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Daher wurden in vergangenen Studien häufig Instrumente eingesetzt, die spezifisch für Herzerkrankungen oder respiratorische Erkrankungen sind, in manchen Fällen mit geringfügigen Adaptionen für pulmonalen Bluthochdruck (z. B. die MHLF-PH-Adaption) [72, 73].

Selbst der CAMPHOR-Fragebogen, der spezifisch für eine Population mit pulmonalem Bluthochdruck (PH) entwickelt wurde [74, 75], ist möglicherweise nur sehr eingeschränkt in PAH-Studien einsetzbar, da die Validierungspopulation auch Nicht-PAH-Patienten enthielt und es unklar ist, ob in allen PH-Kategorien die gleichen Items angewendet werden sollten [70]. Zudem sind die Anwendungsmöglichkeiten von CAMPHOR aufgrund limitierter Antwort-Optionen und der Tatsache, dass er nur in wenigen anderen Sprachen als Englisch verfügbar ist, eingeschränkt.

In Abwesenheit validierter, PAH-spezifischer Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt der SF-36-Fragebogen das am häufigsten in PAH-Studien verwendete Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität dar [71]. Beim SF-36 handelt es sich um einen häufig benutzten Fragebogen, der in verschiedensten Sprachen erhältlich ist und für den Einsatz in zahlreichen Ländern und Indikationen validiert wurde [76-78]. Der SF-36 enthält die Dimensionen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperlicher Schmerz“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“, die zu einer körperlichen und einer psychischen Summenskala zusammengefasst werden.

Wie bereits in der ersten Nutzenbewertung von Macitentan thematisiert [29, 69], wurde mit den Publikationen von Gilbert et al. 2009 [79] und Twiss et al. 2013 [80] der Versuch unternommen, die krankheitsspezifische Bestimmung eines klinisch relevanten Schwellenwerts (*minimal important difference*, MID) des SF-36 in der PAH vorzunehmen, bzw. es wurde die krankheitsspezifische Eignung des SF-36 in der PAH mit der des

CAMPHOR-Fragebogens verglichen. Letztlich unterliegen beide Publikationen starken Limitationen aufgrund der verwendeten Methodik (vgl. auch die Ausführungen in der Stellungnahme von Actelion Deutschland vom 22.05.2014 [29]), so dass die Relevanz der Studien zur Beurteilung der Validierung des SF-36 als krankheitsspezifisches Instrument nicht gegeben ist. Aufgrund des unterschiedlichen Umgangs mit den Ergebnis-Scores des Fragebogens (nicht-normbasiert bei Gilbert et al. 2009 vs. normbasiert in SERAPHIN), sind insbesondere auch die von Gilbert und Kollegen ermittelten Werte zur MID des SF-36 in der PAH nicht auf die Ergebnisse des Fragebogens in SERAPHIN übertragbar.

Es lässt sich also festhalten, dass zum derzeitigen Zeitpunkt keine methodisch belastbare Validierung des SF-36 zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in der PAH besteht. Unabhängig davon ermöglicht der SF-36 v2 aber dennoch eine Aussage zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es sei an dieser Stelle auch noch einmal daran erinnert, dass der G-BA die Erhebung eines generischen Fragebogens (bevorzugt SF-36) im Beratungsgespräch explizit empfiehlt [11].

Analysen, die im Manual des SF-36 aufgeführt sind, zeigen, dass in vielen Indikationen eine Verbesserung in den SF-36-Domänen von etwa 3 Punkten mit einer klinisch relevanten Verringerung der Mortalität um 20 % verbunden ist [81]. In der Abwesenheit einer PAH-spezifischen MID ist ein Grenzwert von 3 Punkten daher als ausreichende Annäherung für eine klinisch und patientenrelevante Veränderung im normbasierten SF-36 anzusehen.

In SERAPHIN wurde die allgemeine Lebensqualität als Veränderung der beiden Summenskalen (körperliche Summenskala, psychische Summenskala) im Vergleich zum Basiswert bestimmt. Die Darstellung wurde auf die Ergebnisse aus Monat 6 beschränkt, da nur zu diesem Zeitpunkt die vom G-BA geforderte Rücklaufquote für Fragebogen von 70 % überschritten war. Neben der Auswertung der Summenscores erfolgte zudem eine Auswertung der Einzeldimensionen des SF-36 sowie eine Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des SF-36 um mindestens 3 Punkte.

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse von größter Bedeutung für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels. Daher werden in diesem Nutzendossier alle unerwünschten Ereignisse angegeben. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Sinne dieses Nutzendossiers waren wie in der üblichen Definition Ereignisse, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu Einweisung oder verlängertem Aufenthalt im Krankenhaus führten, Behinderungen nach sich zogen oder Geburtsfehler bzw. angeborene Anomalie sind. Zusätzlich wurden Therapie-abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zur Bewertung der Verträglichkeit der Studienmedikation angegeben.

Ausgewertet wurde der Anteil der Patienten, bei denen in der Zeit von der Randomisierung bis zu 28 Tage nach Ende der Behandlung mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet wurde.

Da bestimmte Ereignisse des primären Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ zeitgleich auch als UE gewertet werden konnten, ist eine Doppelbewertung dieser Ereignisse in zwei Endpunktkategorien möglich. Zur Überprüfung dieses Effekts wurden Sensitivitätsanalysen der UE durchgeführt, indem die Ereignisse des primären Endpunkts aus der Analyse der UE ausgeschlossen wurden. Es wurden hierbei solche UE ausgeschlossen, deren Start-Datum mit dem Start-Datum des jeweiligen M/M-Ereignisses zusammenfällt oder die später begannen, da ein Ausschluss dieser Ereignisse auf Ebene der bevorzugten Bezeichnungen nicht möglich ist.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Neben der Auswertung aller unerwünschten Ereignisse wurde innerhalb von SERAPHIN zusätzlich das Auftreten spezifischer unerwünschter Ereignisse untersucht, die üblicherweise mit der Behandlung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten bzw. allgemein mit Vasodilatatoren assoziiert werden. Das Vorgehen zur Zusammenfassung dieser unerwünschten Ereignisse in übergeordnete Komplexe (Ödeme, Verringerung des Hämoglobins, Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktion, Hypotonie) wurde *a priori*, d. h. vor Beginn der Behandlungsphase festgelegt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[9] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges’ g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz

[9] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[10] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[11] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wird lediglich eine Studie zum Nachweis des medizinischen Nutzens vorgelegt. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

[10] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[11] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Sensitivitätsanalysen als sekundäre Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten

In SERAPHIN wurden für einzelne Endpunkte Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierbei handelt es sich insbesondere um Analysen in der Per-protocol-Population. Diese wurden bei den folgenden Endpunkten durchgeführt:

- Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis
- Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH
- Zeit bis zum Tod (EOT)
- Zeit bis zum Tod (EOS)
- Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse
- Veränderung der 6-MWD

Für einige Endpunkte wurden zusätzlich endpunktspezifische Sensitivitätsanalysen zur Abschätzung möglicher methodischer Einflussfaktoren durchgeführt:

- Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis
    - Analyse unter Einschluss der Ereignisse von Patienten, die Anzeichen einer Verschlechterung der PAH vor dem vorzeitigen Abbruch der Behandlung zeigten

      Um einer ITT-Analyse so nahe wie möglich zu kommen und um den Umfang fehlender Werte so weit wie möglich zu reduzieren, wurden in dieser Sensitivitätsanalyse Patienten eingeschlossen, die die Behandlung beendet hatten ohne das ein Ereignis des primären Endpunkts aufgetreten war. Die betroffenen Patienten mussten aber Zeichen einer Verschlechterung der PAH oder eines Versagens der Therapie zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs zeigen.
    - Analyse mit Einschluss der Ereignisse einer Patientenuntergruppe, die als Patienten mit „konsistenter“ oder „typischer“ PAH identifiziert wurden
    - Analyse unter Einschluss von Daten, die zum Zeitpunkt der Initiierung PAH-spezifischer Therapie zensiert wurden

      Nach Absprache mit den regulatorischen Stellen sollte die Behandlung mit der Studienmedikation nicht automatisch beendet werden, wenn eine zusätzliche PAH-spezifische Medikation (außer ERA) ohne Dokumentation eines Morbiditätsereignisses begonnen wurde. Die Patienten wurden anschließend bis EOT nachverfolgt. Da der Beginn einer zusätzlichen PAH-spezifischen Therapie aber zur Verzerrung führen kann, wurde der Patient zum Zeitpunkt des Beginns der zusätzlichen Therapie zensiert.
    - Analyse unter Einschluss aller Ereignisse unabhängig von der Bewertung durch das CEC

- Analyse mit zum Todeszeitpunkt zensierten Ereignissen, bei Patienten, die aufgrund einer mit der PAH nicht in Beziehung stehenden Ursache verstarben (bestätigt durch das CEC)
- Analyse unter Anwendung des Auftrittsdatums eines Ereignisses, so wie es im CRF berichtet wurde

  Die Sensitivitätsanalyse diente der Überprüfung des verwendeten Algorithmus zur Berechnung des Ereignisdatums in der primären Analyse.

- Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse
  - Analyse mit allen verfügbaren Daten über EOT + 7 Tage hinaus
- Veränderung der 6-MWD
  - Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss 6-MWT-bezogener Protokollverletzer
  - Sensitivitätsanalyse mit allen verfügbaren Daten über EOT plus 7 Tage hinaus

Sensitivitätsanalysen im Rahmen von indirekten Vergleichen

Es wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung kein indirekter Vergleich durchgeführt. Die Notwendigkeit zur Durchführung entsprechender Sensitivitätsanalysen entfällt daher.

Sensitivitätsanalysen im Rahmen von Meta-Analysen

Es wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Meta-Analyse durchgeführt. Die Notwendigkeit zur Durchführung entsprechender Sensitivitätsanalysen entfällt daher.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter

– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt [21]. Überprüft wird die Ähnlichkeit der Subgruppen durch den Vergleich der jeweiligen Effekte in den Subgruppen und mithilfe eines Interaktionstests. Hierbei wird ein zum Niveau $\alpha=0,05$ signifikantes Ergebnis als Beleg für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet.

Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist weiterhin zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch positiven Ergebnis führen. So ist zum Beispiel bei den für dieses Dossier durchgeführten 90 Testungen (18 Forest Plots à 5 Subgruppen) rein statistisch mit ca. 5 falsch positiven Belegen ($\alpha<0,05$) für eine Effekt-modifikation zu rechnen. Ein positiver Interaktionstest ($p<0,05$) wird in diesem Dossier daher lediglich als Ausgangspunkt für die Überprüfung einer möglichen Effektmodifikation herangezogen. Liegt ein positiver Interaktionstest vor ($p<0,05$), werden zusätzlich die folgenden Kriterien geprüft, die aus dem Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie aus einem Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen zu Subgruppenanalysen abgeleitet wurden [82, 83]:

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?

- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Bewertung der Homogenität des Therapieeffekts in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN

Gemäß den Anforderungen des Nutzendossiers sind zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren des medizinischen Zusatznutzens *a priori*, d. h. im Studienprotokoll festgelegte, Subgruppenanalysen, immer zu berichten. Im Studienprotokoll von SERAPHIN waren keine Subgruppen definiert. Für das Nutzendossier werden dennoch für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen vorgelegt. Hierbei werden die folgenden Subgruppen analysiert:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- PAH-spezifische Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung (ja, nein)
- Geographische Region (Nordamerika, Westeuropa/Australien, Osteuropa, Asien, Lateinamerika)
- WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung (I/II, III/IV)
- Alter zum Zeitpunkt des Screenings (<18 Jahre, 18–64 Jahre, >64 Jahre)

Die in der Nutzendossiervorlage geforderte Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere bzw. Stadium entspricht im Anwendungsgebiet der Einteilung der Patienten nach WHO/NYHA-Klasse. Die Entscheidung zur Unterteilung der Studienpopulation in zwei Subgruppen, die auf der einen Seite Patienten der WHO-/NYHA-Klassen I/II und auf der anderen Seite Patienten der WHO-/NYHA-Klassen III/IV zusammenfassen, folgt vor allem den Therapiezielen der aktuellen Leitlinien. Als eines der Ziele wird hierbei angesehen, dass Patienten die WHO-/NYHA-Klassen I oder II erreichen und in diesen stabilisiert werden sollen, während für Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III und IV eine Anpassung der Therapie empfohlen wird [30, 40]. Auch ist der mögliche Therapieerfolg in den Klassen I und II möglicherweise durch den Ceiling-Effekt beschränkt, was in den Klassen III und IV nicht der Fall ist. Da sich überdies nur ein geringer Anteil der Patienten in SERAPHIN in den WHO-/NYHA-Klassen I und IV befand, erscheint eine individuelle Auswertung dieser Schweregrade nur wenig sinnvoll.

Für die Subgruppe Alter wurden die Trennpunkte so gewählt, dass sie die Altersgruppen Jugendliche (<18 Jahre), Erwachsene (18-64 Jahre) und Senioren (>64 Jahre) abdecken.

Die Subgruppenanalyse wurde in den folgenden zwei Schritten durchgeführt. Im ersten Schritt wurde jede einzelne Subgruppe mit der gleichen statistischen Methode analysiert wie die statistische Analyse der Gesamtstudienpopulation des gleichen Endpunkts. Im zweiten Schritt wurde ein modifiziertes statistisches Modell angewandt, dass die Integration von „Behandlung × Subgruppe“-Interaktionstermen ermöglicht.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Form von Forest-Plots und unter Angabe des Punktschätzers sowie des dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls je Subgruppe. Signifikanztests zum Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen wurden in den

Subgruppen nicht durchgeführt, jedoch lässt sich die Signifikanz des Ergebnisses indirekt aus der Lage des Konfidenzintervalls ableiten. Von einem signifikanten Ergebnis wird hierbei dann ausgegangen, wenn das Konfidenzintervall den Nulleffekt nicht miteinschließt.

Sofern sich mehrere Zeitpunkte für die Analyse eines Endpunkts anbieten, wurde der derjenige Zeitpunkt für die Subgruppenanalysen angewendet, der auch bereits für die jeweilige Hauptanalyse herangezogen wurde. Beispielsweise erfolgte die Subgruppenanalyse für die Veränderung der 6-MWD als Analyse der Veränderung in Monat 6 im Vergleich zum Basiswert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[12]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[13], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[14] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[15], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[16].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in

[12] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[13] *Lu G, Ades UE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[14] *Caldwell DM, Ades UE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[15] *Salanti G, Higgins JPT, Ades UE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[16] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[17].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es konnten in der Informationsbeschaffung für dieses Dossier keine Studien identifiziert werden, in der die vom G-BA definierte zVT „patientenindividuelle Therapie“ vollständig oder auch nur annäherungsweise umgesetzt wurde. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs war damit nicht möglich.

[17] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-bezeichnung	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens				
SERAPHIN (AC-055-302)	ja	abgeschlossen	Ereignisgetriebene Studie. Die Behandlungsphase begann zum Zeitpunkt der Randomisierung und endete (EOT) mit dem Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts, dem vorzeitigen Abbruch der Therapie oder dem Studienende. Das Studienende (EOS) trat nach Erreichen von 285 CEC-bestätigten Ereignissen des primären Endpunkts ein. Die mediane Behandlungsdauer betrug 115,6 Tage (3 mg Macitentan), 118,4 Tage (10 mg Macitentan) bzw. 101,3 Tage (Placebo).	Placebo 3 mg Macitentan 10 mg Macitentan
Studien zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens				
keine				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der hier abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 29.08.2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
keine	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

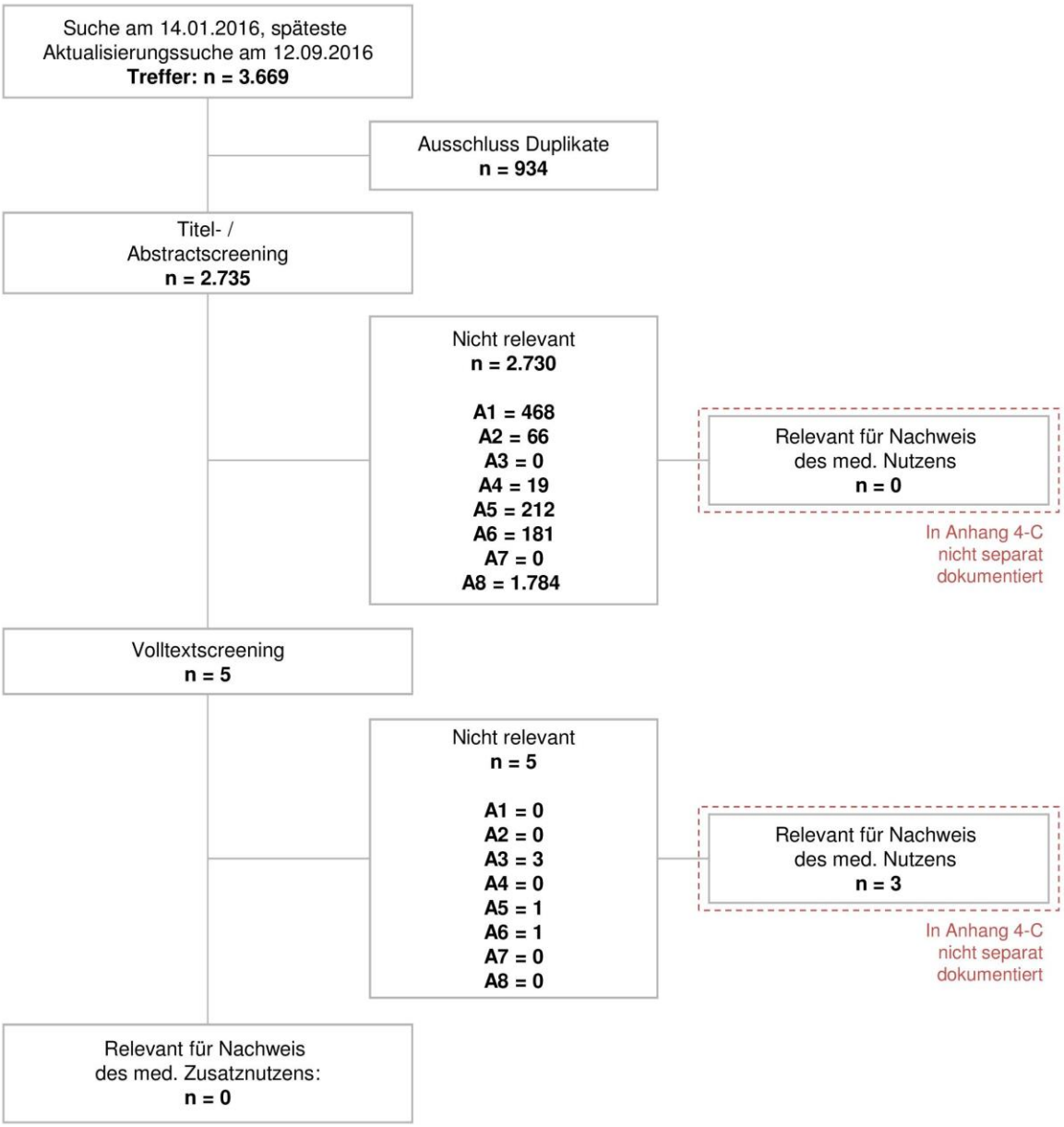


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche wurde für dieses Nutzendossier so entwickelt, dass damit sowohl Studien für den direkten als auch für den indirekten Vergleich identifiziert werden können. Insofern wurde nur eine Suche durchgeführt, der sich jeweils ein separater Selektionsprozess für die beiden unterschiedlichen Fragestellungen anschloss. Der Unterschied zwischen den beiden Fragestellungen in Bezug auf die Selektion relevanter Studien lag darin, dass in der Suche nach direkt vergleichenden Studien die Erfüllung einer der beiden Ausschlusskriterien A2 und A3 ausreichend für einen Ausschluss war, während in der Suche nach Studien im indirekten Vergleich beide Kriterien gleichzeitig

erfüllt sein mussten, damit eine Studie aufgrund dieser Kriterien ausgeschlossen werden konnte.

Die Suche nach Studien für den direkten Vergleich ergab (nach Entfernung von Dubletten) 3 für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Macitentan relevante Treffer. Sämtliche Treffer können einer Studie (SERAPHIN) zugeordnet werden. Die Trefferzahl stimmt insbesondere auch mit den Angaben in der Publikation von Clozel 2016 [1] überein, die einen vollständigen Überblick über Entwicklung und die klinischen Ergebnisse von Macitentan gibt.

Die genannte Studie ist zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens hingegen nicht geeignet, da die vom G-BA definierte zVT „patientenindividuelle Therapie“ in der Studie nicht untersucht wurde.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens				
SERAPHIN (AC-055-302)	Clinicaltrials.gov: NCT00660179 [84] EU-CTR: 2007-002440-14 [85] WHO ICTRP: EUCTR2007-002440-14 [86] PharmNet.Bund: 2007-002440-14 [87][1]	ja	ja	abgeschlossen
Studien zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens				
keine				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

[1]) Die Studie SERAPHIN konnte im Rahmen der Registersuche im Register PharmNet.Bund nicht identifiziert werden. Der Grund hierfür besteht in den limitierten Suchmöglichkeiten in diesem Register, die nur eine begrenzte Anzahl von Suchzeilen und innerhalb dieser Zeilen keine weiteren ODER-Verknüpfungen zulassen. Daher wurde zur Suche nach Studien mit Macitentan der Wirkstoffname als Suchbegriff gewählt; zur Identifikation von SERAPHIN wäre es aber notwendig gewesen, die Suche durch Synonyme des Wirkstoffnamens (hier: ACT-064992) zu ergänzen. Der Registereintrag wurde manuell ergänzt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche wurde für dieses Nutzendossier so entwickelt, dass damit sowohl Studien für den direkten als auch für den indirekten Vergleich identifiziert werden können. Insofern wurde nur eine Suche durchgeführt, der sich jeweils ein separater Selektionsprozess für die beiden unterschiedlichen Fragestellungen anschloss. Der Unterschied zwischen den beiden Fragestellungen in Bezug auf die Selektion relevanter Studien lag darin, dass in der Suche nach direkt vergleichenden Studien die Erfüllung einer der beiden Ausschlusskriterien A2 und A3 ausreichend für einen Ausschluss war, während für die Studien im indirekten Vergleich beide Kriterien gleichzeitig erfüllt sein mussten, damit eine Studie aufgrund dieser Kriterien ausgeschlossen wurde.

Stand der Information: 30.08.2016

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**Verfügbare Quellen**[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arznei-mittels	**gesponserte Studie**[b]	**Studie Dritter**	**Studien-bericht**	**Register-eintrag**[c]	**Publikation**
	(ja/nein)	**(ja/nein)**	**(ja/nein)**	**(ja/nein [Zitat])**	**(ja/nein [Zitat])**	**(ja/nein [Zitat])**
Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens						
SERAPHIN (AC-055-302)	ja	ja	nein	ja [88] (Post-hoc-Analysen [89])	ja [84-87]	ja [57, 90-92][1]
Studien zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens						
keine						

[1]) Der Artikel von Mehta et al. aus 2016 wurde am 28.09.2016 erstmal online veröffentlicht. Es war daher nicht möglich ihn über die zu einem vorherigen Zeitpunkt durchgeführte Literaturrecherche zu identifizieren.

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens						
SERAPHIN	RCT, ereignis-getrieben, placebo-kontrolliert doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene und Kinder ≥12 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II bis IV. Eingeschlossene PAH-Ätiologien waren IPAH, FPAH, PAH, die mit Bindegewebs-erkrankungen, einfachen angeborenen systemisch pulmonalem Shunts (mindestens ein Jahr nach chirugischem Verschluss), HIV oder Drogen/Medikamenten und Toxinen assoziiert ist. Eingeschlossene Patienten waren entweder therapienaiv oder auf stabiler PAH-Hintergrundtherapie.	Placebo (n=250) 3 mg Macitentan[1] (n=250) 10 mg Macitentan (n=242)	Ereignisgetriebene Studie. Die Behandlungsphase begann zum Zeitpunkt der Randomisierung und endete (EOT) mit dem Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts, dem vorzeitigen Abbruch der Therapie oder dem Studienende. Das Studienende (EOS) trat nach Erreichen von 285 CEC-bestätigten Ereignissen des primären Endpunkts ein. Die mediane Behandlungsdauer betrug 115,6 Tage (3 mg Macitentan), 118,4 Tage (10 mg Macitentan) bzw. 101,3 Tage (Placebo).	Europa (Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Kroatien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Weißrussland) Australien Asien (China, Hong Kong, Indien, Israel, Malaysia, Singapur, Taiwan, Thailand) Afrika (Südafrika) Lateinamerika (Argentinien, Chile, Kolumbien, Mexiko, Peru) Nordamerika (Kanada, USA) 05/2008–03/2012	Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis; Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH; Zeit bis zum Tod (EOT); Zeit bis zum Tod (EOS); Hospitalisierungen wegen PAH; Symptome der PAH Veränderung der WHO-/ NYHA-Klasse; Veränderung der 6-MWD; Veränderung der Lebensqualität (SF-36); Unerwünschte Ereignisse; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Anämien, Ödeme, Leberfunktionsstörungen, Hypotonie).

Studien zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens
keine
[1]) Die Dosierung mit 3 mg Macitentan ist nicht zugelassen und wird im Weiteren daher auch nicht mehr betrachtet. IPAH – idiopathische PAH, FPAH – familiäre PAH, EOT – *end-of-treatment*, EOS – *end-of-study*

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Placebo**	**Macitentan 3 mg[1]**	**Macitentan 10 mg**
Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens			
SERAPHIN	Placebo, 1 Filmtablette täglich, oral + ggf. bestehende PAH-spezifische Begleittherapie	Macitentan, 1 Filmtablette à 3 mg täglich, oral + ggf. bestehende PAH-spezifische Begleittherapie	Macitentan, 1 Filmtablette à 10 mg täglich, oral + ggf. bestehende PAH-spezifische Begleittherapie
Studien zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens			
keine			

[1]) Die Dosierung mit 3 mg Macitentan ist nicht zugelassen und wird im Weiteren daher auch nicht mehr betrachtet.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: All-randomized**		
Merkmal	**Placebo**	**Macitentan 10 mg**	**Gesamt[1]**
Demographische Werte			
N	**250**	**242**	**742**
Geschlecht, n (%)			
Fehlende Werte	1	0	3
Männlich	65 (26,1)	48 (19,8)	174 (23,5)
Weiblich	184 (73,9)	194 (80,2)	565 (76,5)
Alter (Jahre)			
Fehlende Werte	1	0	3
Mittelwert (Standardabweichung)	46,7 (17,03)	45,5 (14,99)	45,6 (16,13)
Median (Min; Max)	46,0 (13,0; 85,0)	45,0 (13,0; 76,0)	45,0 (12,0; 85,0)
Altersgruppen, n (%)			
Fehlende Werte	1	0	3
<18 Jahre	7 (2,8)	6 (2,5)	20 (2,7)
18–64 Jahre	199 (79,9)	209 (86,4)	616 (83,4)
≥65 Jahre	43 (17,3)	27 (11,2)	103 (13,9)
BMI (kg/m^2)			
Fehlende Werte	1	0	3
Mittelwert (Standardabweichung)	25,2 (5,11)	25,6 (6,06)	25,5 (5,86)
Median (Min; Max)	24,6 (14,9; 49,0)	24,4 (15,4; 52,1)	24,6 (14,9; 61,9)
Rasse/Ethnie, n (%)			
Fehlende Werte	1	0	3
Kaukasisch/weiß	131 (52,6)	135 (55,8)	403 (54,5)
Schwarz	8 (3,2)	6 (2,5)	19 (2,6)
Asiatisch	71 (28,5)	65 (26,9)	205 (27,7)
Hispanisch	37 (14,9)	35 (14,5)	109 (14,7)
Andere	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,4)
Geographische Region, n (%)			
Fehlende Werte	1	0	3
Nordamerika	30 (12,0)	23 (9,5)	83 (11,2)
Westeuropa/Israel	50 (20,1)	48 (19,8)	139 (18,8)
Osteuropa/Türkei	59 (23,7)	62 (25,6)	184 (24,9)
Asien	68 (27,3)	68 (28,1)	206 (27,9)
Lateinamerika	42 (16,9)	41 (16,9)	127 (17,2)

Basiswerte			
Zeit seit der PAH-Diagnose (Tage)			
Fehlende Werte	3	1	7
Mittelwert (Standardabweichung)	942 (1.362,0)	951 (1.325,1)	991 (1.456,9)
Median (Min; Max)	460 (6; 13.267)	476 (2; 10.199)	462 (1; 13.267)
Ätiologie der PAH, n (%)			
Fehlende Werte	3	1	7
Idiopathisch	126 (51,0)	134 (55,6)	404 (55,0)
Angeboren	3 (1,2)	2 (0,8)	13 (1,8)
Bindegewebserkrankung	81 (32,8)	73 (30,3)	224 (30,5)
Angeborener Herzfehler	26 (10,5)	21 (8,7)	62 (8,4)
HIV-Infektion	3 (1,2)	6 (2,5)	10 (1,4)
Drogen/Medikamente oder Toxine	8 (3,2)	5 (2,1)	22 (3,0)
WHO-/NYHA-Klasse, n (%)			
Fehlende Werte	1	0	3
I	0	1 (0,4)	1 (0,1)
II	129 (51,8)	120 (49,6)	387 (52,4)
III	116 (46,6)	116 (47,9)	337 (45,6)
IV	4 (1,6)	5 (2,1)	14 (1,9)
6-Minuten-Gehstrecke (m)			
Fehlende Werte	1	0	3
Mittelwert (Standardabweichung)	352,4 (110,62)	362,6 (93,21)	359,6 (100,15)
Median (Min; Max)	360,0 (65,0; 650,0)	378,0 (90,0; 578,0)	372,0 (65,0; 650,0)
PAH-spezifische Medikation zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung			
Medikation, n (%)			
Fehlende Werte	1	0	3
Keine PAH-spezifische Medikation	95 (38,2)	88 (36,4)	268 (36,3)
PAH-spezifische Medikation	154 (61,8)	154 (63,6)	471 (63,7)
Sildenafil	*140 (56,2)*	*140 (57,9)*	*426 (57,6)*
Tadalafil	*2 (0,8)*	*2 (0,8)*	*7 (0,9)*
Vardenafil	*8 (3,2)*	*8 (3,3)*	*21 (2,8)*
Iloprost	*3 (1,2)*	*10 (4,1)*	*26 (3,5)*
Beraprost	*4 (1,6)*	*6 (2,5)*	*15 (2,0)*
Treprostinil	*0*	*0*	*1 (0,1)*

[1]) Für die Auswertung „Gesamt“ sind auch die Werte der Patienten aus dem Arm mit 3 mg Macitentan eingeschlossen.

Min – Minimalwert, Max – Maximalwert, BMI – *body mass index*, ERA – Endothelin-Rezeptor-Antagonist, PDE-5-I – Phosphodiesterase-5-Inhibitor

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte und ereignisgetriebene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Patienten wurden im 1:1:1-Verhältnis auf die drei Behandlungsgruppen (Placebo, 3 mg Macitentan, 10 mg Macitentan) randomisiert. Die Studie beinhaltete eine Screening-Periode von bis zu 28 Tagen, der sich die Behandlungsphase anschloss (vgl. auch Abbildung 4-4). Das Ende der Behandlungsphase (*end-of-treatment*, EOT) wurde erreicht, wenn entweder ein durch das Clinical Event Committee (CEC) bestätigtes Ereignis des primären Endpunkts eintrat, die Behandlung vorzeitig abgebrochen wurde oder das Gesamtende der Studie eintrat.

Patienten, bei denen eine Verschlechterung der PAH (Erreichen des primären Endpunktes) zur Beendigung der (doppelblinden) Behandlungsphase geführt hatte, konnten anschließend nach schriftlicher Zustimmung durch Actelion in die offene Extensionsstudie SERAPHIN-OL aufgenommen werden und wurden dort mit 10 mg Macitentan behandelt. Gleiches gilt für Patienten, bei denen bis zum Ende der Studie (*end-of-study*, EOS) kein Ereignis des primären Endpunktes aufgetreten war.

Alle weiteren Patienten wurden ermutigt auch nach EOT (d. h. nach Beendigung der Behandlung mit Macitentan oder Placebo) bis EOS in SERAPHIN zu verbleiben. Auch für diese Patienten wurde der Vitalstatus bis EOS aufgezeichnet, sofern sie nicht zwischenzeitlich die Studie verlassen hatten (d. h. gestorben waren, die Einverständniserklärung zurückgezogen hatten oder als „Lost to follow-up“ deklariert wurden).

Bei Patienten, die sich gegen eine Teilnahme an der Extensionsstudie entschieden oder für diese nicht geeignet waren, wurde eine 28-tägige Sicherheitsnachverfolgung nach EOT durchgeführt.

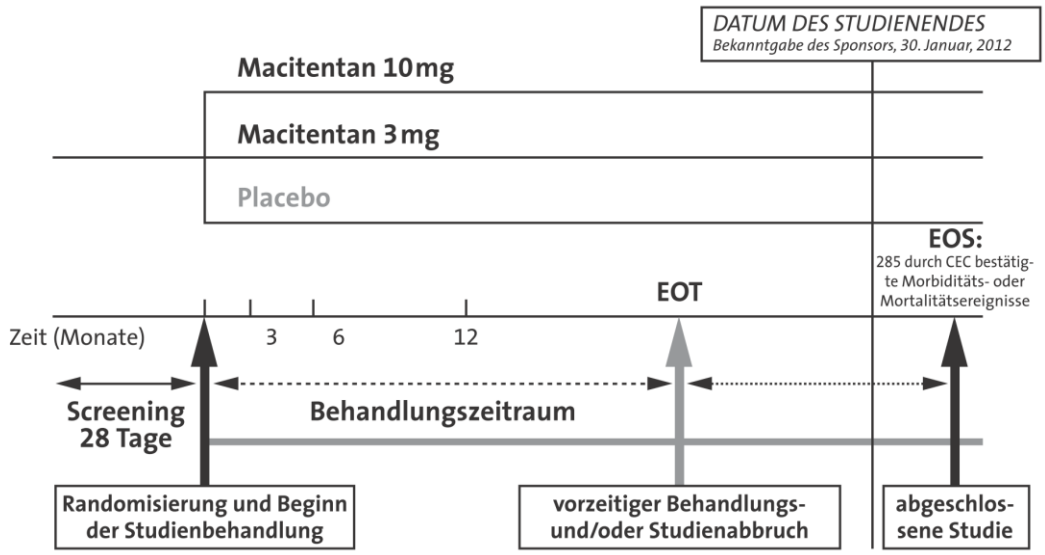


Abbildung 4-4: Studiendesign SERAPHIN
EOT – end-of-treatment, EOS – end-of-study, CEC – Clinical Event Committee

Insgesamt wurden 742 Patienten für SERAPHIN randomisiert, davon 250 Patienten in die Placebo-Gruppe und 250 (3 mg) bzw. 242 Patienten (10 mg) in die Macitentan-Gruppen. Der überwiegende Anteil der teilnehmenden Patienten war weiblich (76,5 %), das Durchschnittsalter lag bei 45,6±16,13 Jahren. Die Studienteilnehmer in SERAPHIN stammten aus Nordamerika, Westeuropa/Israel, Osteuropa/Türkei, Asien, Australien, Afrika und Lateinamerika. Mit Ausnahme von Nordamerika waren alle Regionen mit einer ähnlichen Anzahl an Patienten vertreten (ca. 17–28 %).

Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, sofern sie zum Eintrittszeitpunkt 12 Jahre oder älter waren und eine bestätigte PAH-Diagnose der WHO-/NYHA-Klassen II bis IV vorlag. In SERAPHIN eingeschlossene PAH-Ätiologien waren idiopathische PAH, familiäre PAH sowie PAH, die mit Bindegewebserkrankungen, angeborenen Herzfehlern (jedoch mindestens ein Jahr nach chirurgischer Korrektur), HIV-Infektionen oder Drogen/ Medikamenten und Toxinen assoziiert war. Zudem mussten Patienten zum Einschluss in die Studie während der Basiswerterhebung einen 6-MWD-Wert ≥50 m aufweisen.

Randomisierte Patienten konnten entweder therapienaiv sein oder bereits mit bestimmten PAH-Arzneimitteln, nämlich oralen PDE-5-Hemmern, oralen oder inhalierten Prostacyclinen sowie Kalziumkanalblockern oder L-Arginin behandelt werden, sofern ihre Dosierung mindestens seit drei Monaten vor Randomisierung stabil geblieben war. Die begleitende Therapie mit oralen Diuretika war erlaubt – vorausgesetzt die Dosierung war seit mindestens einem Monat vor Randomisierung stabil –, wurde innerhalb von SERAPHIN jedoch nicht erfasst und nicht ausgewertet.

Die am häufigsten in SERAPHIN eingeschlossene PAH-Ätiologie war idiopathische PAH (55,0 %), gefolgt von mit Bindegewebserkrankungen (30,5 %) oder angeborenen einfachen

Herzfehlern (8,4 %) assoziierter PAH. Der Großteil der PAH-Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung in den WHO-/NYHA-Klassen II (52,4 %) und III (45,6 %).

PAH-spezifische Begleitmedikamente wurden von 63,7 % der Patienten in SERAPHIN eingenommen. Unter den erlaubten Begleitmedikamenten wurde der PDE-5-I Sildenafil zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung am häufigsten eingesetzt, und stellte bei 57,6 % der SERAPHIN-Patienten das zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung am häufigsten verwendete PAH-Arzneimittel dar. Andere eingesetzte PDE-5-I waren Tadalafil (0,9 %) und Vardenafil (2,8 %). Inhalatives Iloprost wurde von 3,5 % der Patienten verwendet, Beraprost fand bei 2,0 % der Patienten Anwendung. Lediglich ein Patient in der 3-mg-Gruppe nahm Treprostinil.

Macitentan und Placebo wurden einmal täglich (jeweils morgens) oral in Form einer Filmtablette verabreicht. Die verwendeten Placebo-Tabletten waren in Farbe, Form und Geschmack identisch zu den Macitentan-Tabletten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Es ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Auswertungspopulationen

All-randomized-Population

Die All-randomized-Population beinhaltet sämtliche randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten hatten oder nicht. Um das *Intention to treat*-Prinzip bestmöglich zu erfüllen, wurden alle Patienten in der Therapiegruppe ausgewertet, auf die sie randomisiert wurden (die tatsächlich eingenommene Studienmedikation konnte hiervon abweichen). Die All-randomized-Population stellt die Hauptpopulation für die Wirksamkeitsanalyse dar.

All-treated-Population

Die All-treated-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Anwendung der Studienmedikation erhalten hatten. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage

der tatsächlich eingenommenen Studienmedikation (die sich von der Therapiegruppe unterscheiden konnte, auf die der Patient randomisiert worden war).

Mit der All-treated-Population wurden sämtliche Analysen zu Sicherheitsendpunkten durchgeführt. Zudem bildete sie die Grundlage für die Analyse der „Symptome der PAH".

Per-protocol-Population

Die Per-protocol-Population beinhaltet alle Patienten der All-treated-Population, bei denen vor Entblindung keine schwerwiegende Abweichung („*major violation*") vom Studienprotokoll festgestellt wurde, d. h. solche, die die Bewertung der Wirksamkeit des Prüfpräparats im primären Endpunkt beeinträchtigen könnten.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential auf Studienebene
			Patient	Behandler			
SERAPHIN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf den in Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in SERAPHIN adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei SERAPHIN handelt es sich um eine doppelt verblindete Studie, d. h. sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet. Die Ereignisse des primären Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis" sowie des sekundären Endpunkts „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH" wurden zudem durch ein verblindetes Critical Event Committee dahin gehend begutachtet, ob ein direkter/unmittelbarer Zusammenhang zur PAH besteht.

Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten, und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Das Verzerrungspotential in der dargestellten Studie ist somit als niedrig anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Studie**
	SERAPHIN
Kombinierte Endpunkte mit Anteilen aus verschiedenen Endpunktkomplexen	
Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis	ja
Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH	ja
Mortalität	
Zeit bis zum Tod (EOT)	ja
Zeit bis zum Tod (EOS)	ja
Morbidität	
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH	ja
Symptome der PAH	ja
Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse	ja
Veränderung der 6-MWD	ja
Lebensqualität	
Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)	ja

Nebenwirkungen	
Unerwünschte Ereignisse	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ja
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse • Ödeme • Verringerung des Hämoglobins • Leberstörungen und abnorme Leberfunktion • Hypotonie	ja

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Das primäre Ziel der Reduktion des Risikos für ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis wurde untersucht als Zeit vom Beginn der Behandlungsphase bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis bis zu EOT, definiert als: - Tod oder Auftreten eines therapiebedingten unerwünschten Ereignisses (UE) mit tödlichem Ausgang, das innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Studienmedikation auftrat *oder* - Atriale Septostomie oder Hospitalisierung für eine atriale Septostomie *oder* - Lungentransplantation oder Hospitalisierung für eine Lungentransplantation *oder* - Initiierung einer intravenösen (i. v.) oder subkutanen (s. c.) Prostanoid-Gabe (z. B. Epoprostenol, Treprostinil) oder Hospitalisierung zur Initiierung einer i. v. oder s. c. Prostanoid-Gabe *oder* - Andere Verschlechterung der PAH Andere Verschlechterung der PAH war definiert als das kombinierte Auftreten der folgenden drei Ereignisse bei einem Patienten: o Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert, bestätigt durch zwei 6-MWTs, die an unterschiedlichen Tagen innerhalb von zwei Wochen durchgeführt wurden *und* o Verschlechterung der PAH-Symptome, die mindestens eines der beiden folgenden einschloss: ▪ Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder keine Veränderung bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse IV zum Basiswert ▪ Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens, die nicht auf optimierte Therapie mit oralen Diuretika ansprachen *und* o Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments (jedoch nur nach Beendigung der Studienmedikation) inklusive: ▪ Orale oder inhalierte Prostanoide (z. B. Iloprost) ▪ Orale Phosphodiesterase-Inhibitoren (z. B. Sildenafil) ▪ ERA (z. B. Bosentan, Ambrisentan) ▪ Intravenöse Diuretika Die Beobachtungsphase des primären Endpunktes startete mit der ersten Einnahme der Studienmedikation und endete zum Zeitpunkt EOT plus sieben Tage. Patienten, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, ohne dass bei ihnen ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs plus sieben Tage zensiert. Patienten, bei denen am Ende der Studie (EOS, vom Sponsor als 30. Januar 2012 festgestellt) kein Ereignis aufgetreten war, wurden für die Analyse des primären Endpunkts zur letzten Untersuchung während der Studie zensiert.

	Ein unabhängiges *Clinical Event Committee* (CEC) begutachtete sämtliche Morbiditäts- und Mortalitätsereignisse in verblindeter Weise und bewertete, ob die Kriterien für einen Einschluss in die Analyse des primären Endpunktes erfüllt waren. Zudem bewertete das CEC die Art des primären Endpunkt-Ereignisses und bestätigte, ob es sich um ein Mortalitätsereignis aufgrund der PAH handelte. Fehlte eine Untersuchung zur Bestätigung der klinischen Verschlechterung der PAH (z. B. der konfirmatorische zweite 6-MWT), wurde die Qualifikation dieses Ereignisses zum Einschluss in die Analyse des primären Endpunktes dem klinischen Urteil des CEC überlassen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: all-randomized**	
Intervention	Placebo N=250	Macitentan 10 mg N=242
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten		
Monat 6		
Patienten unter Risiko	188	208
Zensierte Patienten	14	17
Patienten mit Ereignis	48	17
KM-Schätzer (%)	80,1	92,7
Monat 12		
Patienten unter Risiko	160	187
Zensierte Patienten	22	22
Patienten mit Ereignis	68	33
KM-Schätzer (%)	71,4	85,5
Monat 18		
Patienten unter Risiko	135	171
Zensierte Patienten	25	26
Patienten mit Ereignis	90	45
KM-Schätzer (%)	61,5	79,9
Monat 24		
Patienten unter Risiko	122	155
Zensierte Patienten	29	30
Patienten mit Ereignis	99	57
KM-Schätzer (%)	57,3	74,3
Monat 30		
Patienten unter Risiko	64	91
Zensierte Patienten	74	86
Patienten mit Ereignis	112	65
KM-Schätzer (%)	50,2	70,0
Monat 36		
Patienten unter Risiko	23	41
Zensierte Patienten	112	129
Patienten mit Ereignis	115	72
KM-Schätzer (%)	47,0	63,2

Monat 42		
Patienten unter Risiko	1	1
Zensierte Patienten	133	165
Patienten mit Ereignis	116	76
KM-Schätzer (%)	43,9	49,1
Behandlungseffekt (Macitentan10 mg gegenüber Placebo)		
HR [97,5 % KI]		0,55 [0,39; 0,76]
p (Log-Rang-Test)		<0,0001
HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall (zweiseitig)		

Hauptanalyse des Endpunkts

Die Analyse des primären Endpunktes „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ wurde auf Grundlage der All-randomized-Population durchgeführt.

Insgesamt trat im Beobachtungszeitraum (EOT + 7 Tage) bei 76 Patienten in der 10-mg-Macitentan-Gruppe ein CEC-bestätigtes Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis auf. In der a priori definierten Ereigniszeitanalyse führte der Einsatz von Macitentan zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Hazard Ratio (HR) von 45 % (HR [97,5 % Konfidenzintervall (KI)]: 0,55 [0,39; 0,76]; Log-Rang-Test: p<0,0001) gegenüber Placebo. Die 10-mg-Macitentan-Dosierung erreichte somit die in der Studie präspezifizierten Signifikanz-Kriterien für ein „beweiskräftiges“ (d. h. statistisch hoch signifikantes) Studienergebnis.

Abbildung 4-5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes in der All-randomized-Population. Die Trennung zwischen der Macitentan-Gruppe und der Placebo-Gruppe erfolgte früh und ist nach 6 Monaten bereits sehr deutlich (Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten: 80,1 % [Placebo], 92,7 % [Macitentan 10 mg]).

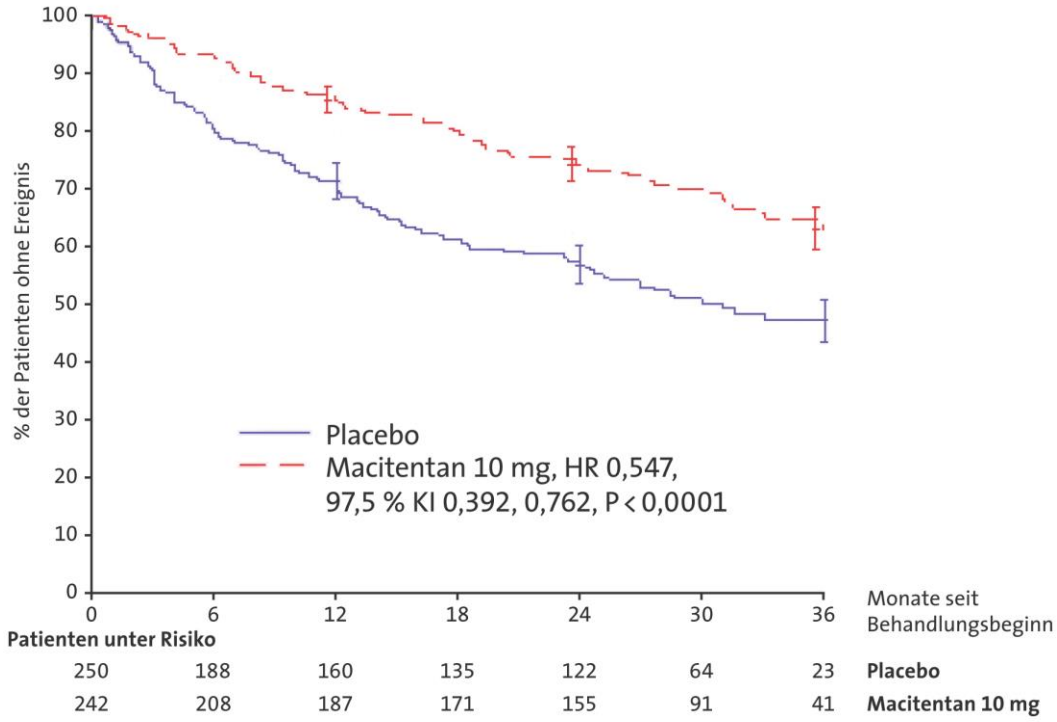


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“
Die Ereigniszeitanalyse ist bis zum Zeitpunkt 36 Monate dargestellt; zu diesem Zeitpunkt waren noch mindestens 10 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase.

Nebenanalysen des Endpunkts

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Nebenanalysen auf den Zeitraum von der Randomisierung bis EOT + 7 Tage.

Sensitivitätsanalysen

Zusätzlich zur All-randomized-Population wurde in der SERAPHIN-Studie der primäre Endpunkt „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ in Form einer Sensitivitätsanalyse auch für die Per-protocol-Population ausgewertet (vgl. Tabelle 4-19). Das Ergebnis dieser Analyse war konsistent zu den Ergebnissen in der All-randomized-Population; die HR [97,5 % KI] für das Auftreten eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses gegenüber Placebo betrug im 10-mg-Macitentan-Arm 0,52 [0,37; 0,74]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (Log-Rang-Test: p<0,0001). Ebenso wie in der Analyse der All-randomized-Population etablierte sich der Effekt früh und blieb über die gesamte Behandlungsphase bestehen.

Neben der Sensitivitätsanalyse auf Grundlage der Per-protocol-Population wurden weitere Sensitivitätsanalysen in der All-randomized-Population durchgeführt. Diese sind in Tabelle 4-19 zusammenfassend dargestellt. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit der primären Analyse des Endpunktes und bestätigen erneut die Überlegenheit von Macitentan gegenüber Placebo.

Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“

Sensitivitätsanalyse	**Behandlungseffekt von Macitentan 10 mg gegenüber Placebo** HR [97,5 % KI] p-Wert (Log-Rang)
Per-protocol-Analyse	
Analyse in der Per-Protocol-Population	0,52 [0,37; 0,74], p<0,0001
Weitere Sensitivitätsanalysen	
Analyse unter Einschluss der Ereignisse von Patienten, die Anzeichen einer Verschlechterung der PAH vor dem vorzeitigen Abbruch der Behandlung zeigten	0,56 (0,41; 0,77), p<0,0001
Analyse mit Einschluss der Ereignisse einer Patientenuntergruppe, die als Patienten mit „konsistenter“ oder „typischer“ PAH identifiziert wurden	0,55 (0,39; 0,78), p<0,0001
Analyse unter Einschluss von Daten, die zum Zeitpunkt der Initiierung PAH-spezifischer Therapie zensiert wurden	0,53 (0,38; 0,74), p<0,0001
Analyse unter Einschluss aller Ereignisse unabhängig von der Bewertung durch das CEC	0,51 (0,37; 0,70), p<0,0001
Analyse mit zum Todeszeitpunkt zensierten Ereignissen, bei Patienten, die aufgrund einer mit der PAH nicht in Beziehung stehenden Ursache verstarben (bestätigt durch das CEC)	0,51 (0,36; 0,72), p<0,0001
Analyse unter Anwendung des Auftrittsdatums eines Ereignisses, so wie es im CRF berichtet wurde	0,55 (0,39; 0,76), p<0,0001
HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, CEC – *Clinical Event Committee*, CRF – *case report form*	

Naive Raten

Zusätzlich zur Ereigniszeitanalyse wurde die Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum (die „Gesamtraten“), wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 14.12.2015 gefordert [11], als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios (RR), Odds Ratios (OR) und absoluter Risikodifferenz (RD) samt zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen ausgewertet (die

Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4-20 dargestellt). Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [94]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt. Für die Post-hoc-Analyse der naiven Raten ist daher abweichend von der Hauptanalyse von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Wie bereits zuvor beschrieben, erlebten über den gesamten Behandlungszeitraum (EOT) betrachtet 31,4 % der Patienten im 10-mg-Macitentan-Arm mindestens ein CEC-bestätigtes Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis und damit bedeutend weniger als im Placebo-Arm (46,4 %). Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos gegenüber Placebo von 32 % (RR [95 % KI]: 0,68 [0,53; 0,86]) und einer Verringerung des absoluten Risikos um 15,0 %-P. (RD [95 % KI]: -15,0 %-P. [23,5 %-P.; 6,5 %-P.]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p=0,0009).

Das am häufigsten auftretende Ereignis innerhalb des kombinierten primären Endpunktes bis EOT war „Andere Verschlechterung der PAH“. Es trat bei 37,2 % der Patienten im Placebo-Arm auf und damit deutlich häufiger als unter Macitentan (10 mg: 24,4 %). Innerhalb der verschiedenen Behandlungsarme trat das Ereignis „Tod“ nur bei einer geringen Anzahl der Patienten als erstes Ereignis auf, die Häufigkeiten unterscheiden sich zudem zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich (10 mg Macitentan: 6,6 %; Placebo: 6,8 %). Das Ereignis „Initiierung einer Prostanoidtherapie“ trat nur sehr selten auf und lässt alleinstehend nur eine sehr limitierte Aussage zum Behandlungseffekt durch Macitentan zu; es zeigt sich jedoch ein leichter numerischer Vorteil von Macitentan gegenüber Placebo (RR [95 % KI]: 0,17 [0,01; 1,15]; RD [95 % KI]: -2,0 %-P. [-10,8 %-P.; 6,9 %-P.]). Die Ereignisse „Atriale Septostomie“ und „Lungentransplantation“ wiederum traten in keiner der Behandlungsgruppen auf.

Das allgemein seltene Auftreten der Ereignisse „Tod“, „Initiierung einer Prostanoidtherapie“ und „Lungentransplantation“ trotz der für die Indikation PAH herausragenden hohen Fallzahl in der gesamten Studie und der sehr langen Beobachtungszeit unterstreicht die Schwierigkeiten, die mit einer alleinstehenden Beobachtung dieser Mortalitäts- und Morbiditätsereignisse in der PAH verbunden sind, und bestätigt erneut eindrücklich die Notwendigkeit eines kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätsendpunktes zur klinischen Evaluierung eines neuen Wirkstoffes in der PAH.

Tabelle 4-20: Analyse der naiven Raten für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ (einschließlich Einzelkomponenten)

Naive Raten				
Anzahl Ereignisse je Behandlungsgruppe für den gesamten kombinierten Endpunkt und seine Einzelkomponenten (Naive Raten, CEC-bestätigt, EOT)				
Intervention	Placebo N=250		Macitentan 10 mg N=242	
	n	%	n	%
Morbiditäts-/ Mortalitätsereignis, gesamt	116	46,4	76	31,4
Andere Verschlechterung	93	37,2	59	24,4
Tod	17	6,8	16	6,6
Initiierung Prostanoidtherapie	6	2,4	1	0,4
Lungentransplantation	–	–	–	–
Atriale Septostomie	–	–	–	–
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Morbiditäts-/ Mortalitätsereignis, gesamt	0,68 [0,53; 0,86]	0,53 [0,37; 0,76]	-15,0 [-23,5; -6,5]	0,0009
Andere Verschlechterung[2]	0,66 [0,49; 0,87]	0,54 [0,37; 0,80]	-12,8 [-20,9; -4,7]	0,0025
Tod[2]	0,97 [0,49; 1,91]	0,97 [0,48; 1,97]	-0,2 [-4,6; 4,2]	1,0000
Initiierung Prostanoidtherapie[2]	0,17 [0,01; 1,15]	0,17 [0,00; 1,41]	-2,0 [-10,8; 6,9]	0,1227
Lungentransplantation[2]	–	–	–	–
Atriale Septostomie[2]	–	–	–	–

[1]) Die weitere Aufteilung dieser Einzelkomponente ist in der folgenden Tabelle 4-21 aufgeführt.

RR, das zugehörige 95 % KI und der p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt. Weiterhin dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche OR oder – sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger waren als 5 – exakte, nach der PROC-FREQ-Prozedur bestimmte OR. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode.

Sämtliche Berechnungen wurden post-hoc durchgeführt und besitzen ein hohes Verzerrungspotential. Grundlage der Analyse war die All-randomized-Population. Da bei Patienten nicht mehr als ein Ereignis gewertet werden konnte, ist die Angabe als Anteil der Patienten der All-randomized-Population nicht repräsentativ für das Risiko eines auftretenden Ereignisses, da es nicht die wahre Anzahl Patienten unter Risiko berücksichtigt.

KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR - Odds Ratio, RD - absolute Risikodifferenz, CEC – *Critical Event Committee*, EOT – *end-of-treatment*

Tabelle 4-21 zeigt die weitere Aufteilung der Komponente „Andere Verschlechterung der PAH“ in die drei Kriterien, die zum Eintritt der Komponente und damit zur Zählung im

primären Endpunkt notwendig waren. Diese isolierte Auswertung der einzelnen Kriterien der „Anderen Verschlechterung“ wurde vom G-BA im Beratungsgespräch zu Macitentan ausdrücklich empfohlen [11]. Die „Andere Verschlechterung“ wurde ausschließlich dann als Primäres-Endpunkt-Ereignis gewertet, wenn es bei den Patienten gleichzeitig zu einer Verschlechterung der 6-MWD im Vergleich zum Basiswert um mindestens 15 % und zu einer Verschlechterung der PAH-Symptome (Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens) kam und zudem die Notwendigkeit eines neuen PAH-Arzneimittels bestand.

Da jeweils alle Einzelereignisse (Verschlechterung der 6-MWD ≥15 % und Verschlechterung der PAH-Symptome und Notwendigkeit neuer PAH-Medikamente) gleichzeitig eintreten mussten, damit die Ereignisse als „Andere Verschlechterung der PAH“ gezählt wurde, unterscheiden sich die Raten der Einzelereignisse nicht von der Gesamtrate Komponente „Andere Verschlechterung“. Für alle Einzelereignisse ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Reduktion des relativen Risikos um 34 % (RR [95 % KI]: 0,66 [0,50; 0,86]) und einer Reduktion des absoluten Risikos um 12,8 %-P. (RD [95 % KI]: -12,8 %-P. [-20,9 %-P.; -4,7 %-P.]).

Tabelle 4-21: Analyse der naiven Raten der Einzelbestandteile der Komponente „Andere Verschlechterung der PAH“ des Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“

Naive Raten				
Anzahl Ereignisse je Behandlungsgruppe für die Einzelbestandteile der Komponente „Andere Verschlechterung der PAH“ (Naive Raten, CEC-bestätigt, EOT)				
Intervention	Placebo N=250		Macitentan 10 mg N=242	
	n	%	n	%
Andere Verschlechterung der PAH	93	37,2	59	24,4
Verschlechterung der 6-MWD ≥15 %	93	37,2	59	24,4
Verschlechterung der PAH-Symptome[1]	93	37,2	59	24,4
Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments[2]	93	37,2	59	24,4
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Andere Verschlechterung der PAH	0,66 [0,50; 0,86]	0,54 [0,37; 0,80]	-12,8 [-20,9; -4,7]	0,0021
Verschlechterung der 6-MWD ≥15 %	0,66 [0,50; 0,86]	0,54 [0,37; 0,80]	-12,8 [-20,9; -4,7]	0,0021
Verschlechterung der PAH-Symptome[1]	0,66 [0,50; 0,86]	0,54 [0,37; 0,80]	-12,8 [-20,9; -4,7]	0,0021
Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments[2]	0,66 [0,50; 0,86]	0,54 [0,37; 0,80]	-12,8 [-20,9; -4,7]	0,0021

[1]) Mindestens eines der folgenden beiden Kriterien musste eingetreten sein: Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse (bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse IV: keine Verbesserung) *oder* Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens, die nicht auf eine optimierte Therapie mit oralen Diuretika ansprachen.

[2]) Nur nach Beendigung der Studienmedikation; gewertete Arzneimittel waren: orale oder inhalierte Prostanoide (z. B. Iloprost), orale PDE-5-I (z. B. Sildenafil), ERA (z. B. Bosentan, Ambrisentan), intravenöse Diuretika.

Dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche RR und OR. Sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger als 5 waren, wurden exakte Werte berechnet. Für die Berechnung der RR wurde hierfür die Farrington-Manning-Methode verwendet, für die Berechnung der OR die PROC-FREQ-Prozedur. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode. Der p-Wert schließlich wurde anhand Barnards exaktem Test berechnet.

Sämtliche Berechnungen wurden post-hoc durchgeführt und besitzen ein hohes Verzerrungspotential. Grundlage der Analyse war die All-randomized-Population.

KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR - Odds Ratio, RD - absolute Risikodifferenz, CEC – *Critical Event Committee*, EOT – *end-of-treatment*

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für diesen Endpunkt keinen Beleg für eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-19). Zudem ist der Therapieeffekt in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa ähnlich ausgeprägt wie in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht von einem unterschiedlichen Therapieffekt für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.2 Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Die Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH wurde bestimmt als Zeit zwischen Beginn der Intervention und dem ersten Auftreten des Todes wegen PAH oder der Hospitalisierung wegen PAH bis zu EOT plus sieben Tage. Patienten ohne Ereignis wurden zum frühesten Datum zwischen Datum der Beendigung der Studienmedikation plus sieben Tage und dem EOS-Datum rechtszensiert, sofern sie nicht zuvor aus anderen Gründen als der PAH verstorben waren. In diesem Falle wurden sie zum Datum des Todes zensiert. Eine Hospitalisierung war definiert als stationäre Aufnahme aufgrund eines unerwünschten Ereignisses in einer Krankenhaus- oder Notaufnahmeeinheit über Nacht. Die Angaben zur Hospitalisierung wurden dem Case Report Form (CRF) entnommen und konnten dort entweder im Zusammenhang mit einem M/M-Ereignis oder mit einem unerwünschten Ereignis dokumentiert sein. Sofern die stationäre Aufnahme im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis dokumentiert wurde, musste zusätzlich die Frage „Ist die Hospitalisierung wegen PAH?“ mit „ja“ beantwortet sein.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige

Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: all-randomized**	
Intervention	Placebo N=250	Macitentan 10 mg N=242
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten		
Monat 6		
Patienten unter Risiko	188	203
Zensierte Patienten	26	27
Patienten mit Ereignis	36	12
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	84,8	94,6
Monat 12		
Patienten unter Risiko	155	183
Zensierte Patienten	42	37
Patienten mit Ereignis	53	22
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	76,7	89,8
Monat 18		
Patienten unter Risiko	132	166
Zensierte Patienten	50	44
Patienten mit Ereignis	68	32
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	69,0	84,8
Monat 24		
Patienten unter Risiko	119	152
Zensierte Patienten	61	52
Patienten mit Ereignis	70	38
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	67,9	81,7
Monat 30		
Patienten unter Risiko	62	86
Zensierte Patienten	109	112
Patienten mit Ereignis	79	44
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	62,0	77,9
Monat 36		
Patienten unter Risiko	22	39
Zensierte Patienten	145	153
Patienten mit Ereignis	83	50
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	55,4	70,6

Monat 42		
Patienten unter Risiko	1	1
Zensierte Patienten	165	191
Patienten mit Ereignis	84	50
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	51,4	70,6
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)		
HR [97,5 % KI]		0,50 [0,34 ; 0,75]
p (Log-Rang-Test)		<0,0001
HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall (zweiseitig)		

Hauptanalyse des Endpunkts

Die Analyse der Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH wurde auf Grundlage der All-randomized-Population durchgeführt.

Beim Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierungen wegen PAH“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Komponenten „Zeit bis zum Tod wegen PAH“ und „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“. Die Beurteilung des Zusammenhangs zur PAH als Grund für die Hospitalisierung erfolgte in diesem Kombinationsendpunkt durch den Prüfarzt, der Zusammenhang der Todesfälle zur PAH wurde durch das verblindete CEC bewertet, da es sich gleichzeitig auch um ein Ereignis des primären Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ handelte.

Insgesamt trat im Beobachtungszeitraum (EOT + 7 Tage) bei 50 Patienten in der Macitentan-Gruppe und bei 84 Patienten in der Placebo-Gruppe ein Ereignis auf, d. h. entweder sie verstarben wegen PAH oder wurden aufgrund einer Verschlechterung der PAH stationär aufgenommen. Die HR [97,5 % KI] in der Ereigniszeitanalyse eines Todesfalles wegen PAH oder einer Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der PAH betrug 0,50 [0,34; 0,75] und war statistisch signifikant (Log-Rang-Test: p<0,0001). Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos um 50 % und stellt somit eine klinisch relevante Verbesserung durch Macitentan dar.

Die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ ist in Abbildung 4-6 dargestellt. Wie auch schon in der Analyse des Endpunktes „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ stellte sich der Effekt der Macitentan-Behandlung früh ein und wurde über den gesamten Behandlungszeitraum aufrechterhalten.

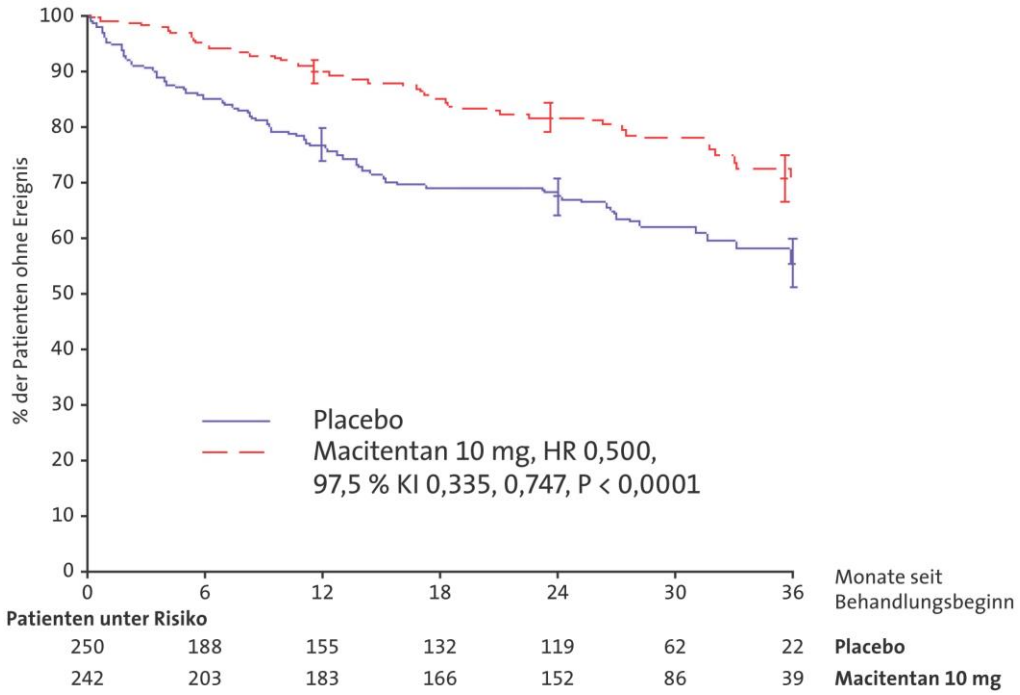


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierungen wegen PAH“
Die Definition der CEC-bewerteten Todesfälle wegen PAH bis EOT plus sieben Tage schlossen zusätzlich Todesfälle mit ein, die als Folge einer CEC-bestätigten Verschlechterung bis zu vier Wochen nach Ende der Behandlung auftraten. Die Ereigniszeitanalyse ist bis zum Zeitpunkt 36 Monate dargestellt; zu diesem Zeitpunkt waren noch mindestens 10 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase.

Nebenanalysen des Endpunkts

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Nebenanalysen auf den Zeitraum von der Randomisierung bis EOT + 7 Tage.

Sensitivitätsanalysen

Zusätzlich zur All-randomized-Population wurde die Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH auch als Sensitivitätsanalyse in der Per-Protocol-Population ausgewertet (vgl. Tabelle 4-25).

Das Ergebnis dieser Analyse war konsistent zu den Ergebnissen in der All-randomized-Population; die HR [97,5% KI] für das Auftreten eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses gegenüber Placebo betrug im 10-mg-Macitentan-Arm 0,51 [0,33; 0,78]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (Log-Rang-Test: p=0,0003).

Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“

Sensitivitätsanalyse	**Behandlungseffekt von Macitentan 10 mg gegenüber Placebo** HR [97,5 % KI], p-Wert (Log-Rang)
Per Protocol-Analyse	
Analyse in der Per-protocol-Population	0,51 [0,33; 0,78] p=0,0003
HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall	

Naive Raten

Zusätzlich zur Ereigniszeitanalyse wurde die Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum (die „Gesamtraten“), wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 14.12.2015 gefordert [11], als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios (RR), Odds Ratios (OR) und absoluter Risikodifferenz (RD) samt zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen ausgewertet (die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4-26 dargestellt). Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [94]. Hier findet jedoch eine Auswertung der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses innerhalb eines Zeitraums von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt. Für die Post-hoc-Analyse der naiven Raten ist daher abweichend von der Hauptanalyse von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Wie bereits zuvor beschrieben, traten im Zeitraum von Randomisierung der Patienten bis EOT + 7 Tage insgesamt 50 Ereignisse im Macitentan-Arm auf und damit weniger als im Placebo-Arm (84 Ereignisse). Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des relativen Risikos von 39 % (RR [95 % KI]: 0,61 [0,44; 0,84]) sowie einer signifikanten Reduktion des absoluten Risikos um 12,9 Prozentpunkte (RD [95 % KI]: -12,9 %-P. [-20,7 %-P.; -5,2 %-P.]). Die Auswertung der naiven Raten stimmt damit vollständig mit der Aussage der Hauptanalyse überein.

Das in beiden Gruppen am häufigsten aufgetretene erste Ereignis dieses kombinierten Endpunkts war die „Hospitalisierungen wegen PAH“, die bei 32,8 % der Patienten im Macitentan-Arm und bei 20,2 % der Patienten im Placebo-Arm aufgetreten war. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war sowohl für die relative Risikoreduktion (RR [95 % KI]: 0,62 [0,44; 0,85]) als auch für die absolute Risikoreduktion (RD [95 % KI]: -12,6 %-P. [-20,3 %-P.; -4,8 %-P.]) statistisch signifikant.

Das Ereignis „Tod“ trat in beiden Behandlungsarmen nur bei einer geringen Anzahl von Patienten als erstes Ereignis auf (Macitentan: 2,9 %, Placebo: 5,6 %), die Häufigkeiten sind

zudem statistisch nicht signifikant verschieden, wenn auch numerisch niedriger im Macitentan-Arm.

Tabelle 4-26: Analyse der naiven Raten für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der PAH“ (einschließlich Einzelkomponenten)

Naive Raten				
Anzahl Ereignisse je Behandlungsgruppe für den gesamten kombinierten Endpunkt und seine Einzelkomponenten (Naive Raten, EOT)				
Intervention	Placebo N=250		Macitentan 10 mg N=242	
	n	%	n	%
Gesamt	84	33,6	50	20,7
Todesfall wegen PAH	14	5,6	7	2,9
Hospitalisierung wegen PAH	82	32,8	49	20,2
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Gesamt	0,61 [0,44; 0,84]	0,52 [0,34; 0,77]	-12,9 [-20,7; -5,2]	0,0016
Todesfall wegen PAH	0,52 [0,18; 1,25]	0,50 [0,20; 1,27]	-2,7 [-6,3; 0,8]	0,1809
Hospitalisierung wegen PAH	0,62 [0,44; 0,85]	0,52 [0,35; 0,78]	-12,6 [-20,3; -4,8]	0,0021

RR, das zugehörige 95 % KI und der p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt. Weiterhin dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche OR oder – sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger waren als 5 – exakte, nach der PROC-FREQ-Prozedur bestimmte OR. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode.

Sämtliche Berechnungen wurden post-hoc durchgeführt und besitzen ein hohes Verzerrungspotential. Grundlage der Analyse war die All-randomized-Population.

KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR - Odds Ratio, RD - absolute Risikodifferenz, CEC – *Critical Event Committee*, EOT – *end-of-treatment*

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für diesen Endpunkt keinen Beleg für eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-20). Zudem ist der Therapieeffekt in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa stärker ausgeprägt als in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation tendenziell von einer Unterschätzung des Therapieffekts für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Tod (EOT)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod (EOT)“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UEs mit tödlichem Ausgang wurde bestimmt als Zeit vom Beginn der Behandlungsphase bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT plus sieben Tage oder Zeit bis zum Auftreten eines therapiebedingten UEs bis EOT plus sieben Tage, das sowohl zum permanenten Therapieabbruch der Studienmedikation als auch innerhalb von vier Wochen nach EOT zum Tod führte. Patienten ohne Ereignis wurden zum frühesten Datum zwischen Beendigung der Therapie mit der Studienmedikation plus sieben Tage und dem EOS-Datum rechtszensiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Tod (EOT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden, es existieren jedoch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte.

Bei PAH-Patienten tritt in aller Regel erst ein Morbiditätsereignis auf, bevor sie im weiteren Verlauf der Krankheit versterben. In der Studiensituation von SERAPHIN bedeutet dies, dass Todesfälle, die sich nach Auftreten eines Morbiditätsereignisses ergeben und dadurch die randomisierte Behandlungsphase für den Patienten beenden, in Auswertungen bis EOT nicht erfasst werden. Diese informative Zensierung führt letztlich zu einer Unterschätzung des

Sterberisikos in beiden Behandlungsgruppen und kann damit zu einer substantiellen Verzerrung der Ergebnisse führen.

Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt daher als hoch anzusehen. Tendenziell ist aufgrund dessen jedoch nur mit einer Verzerrung des Therapieeffekts zuungunsten von Macitentan zu rechnen.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist insgesamt somit als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (EOT)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod (EOT)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: all-randomized**	
Intervention	Placebo N=250	Macitentan 10 mg N=242
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten		
Monat 6		
Patienten unter Risiko	198	209
Zensierte Patienten	41	27
Patienten mit Ereignis	11	6
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	95,2	97,4
Monat 12		
Patienten unter Risiko	163	188
Zensierte Patienten	73	46
Patienten mit Ereignis	14	8
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	93,6	96,4
Monat 18		
Patienten unter Risiko	139	172
Zensierte Patienten	95	59
Patienten mit Ereignis	16	11
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	92,4	94,8
Monat 24		
Patienten unter Risiko	123	157
Zensierte Patienten	110	74
Patienten mit Ereignis	17	11
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	91,7	94,8
Monat 30		
Patienten unter Risiko	67	91
Zensierte Patienten	164	138
Patienten mit Ereignis	19	13
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	89,8	93,3
Monat 36		
Patienten unter Risiko	24	41
Zensierte Patienten	207	188
Patienten mit Ereignis	19	13
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	89,8	93,3

Monat 42		
Patienten unter Risiko	1	2
Zensierte Patienten	230	226
Patienten mit Ereignis	19	14
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	89,8	86,1
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)		
HR [97,5 % KI]		0,64 [0,29; 1,42]
p (Log-Rang-Test)		0,2037

HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall (zweiseitig), EOT – *end-of-treatment*

Hauptanalyse des Endpunkts

Die Analyse der Zeit bis zum Tod bis EOT wurde auf Grundlage der All-randomized-Population durchgeführt.

In der Bewertung des Endpunktes gilt es zu beachten, dass sich Patienten, bevor sie versterben, üblicherweise erst klinisch verschlechtern und damit die Behandlungsphase verlassen (d. h. EOT erreichen). Dadurch traten im Verlauf der Behandlungsphase nur wenige Todesfälle als *erstes* Ereignis auf, die in die statistische Auswertung einfließen konnten, was wiederum die Demonstration eines statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen deutlich erschwert.

Insgesamt verstarben bis EOT unabhängig von der Ursache 14 Patienten in der Macitentan-Gruppe und 19 Patienten in der Placebo-Gruppe. Die HR [97,5 % KI] in der Ereigniszeitanalyse der Todesfälle bis Studienschluss betrug 0,64 [0,29; 1,42] und war statistisch nicht signifikant (Log-Rang-Test: p=0,2037).

Abbildung 4-7 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts in der All-randomized-Population.

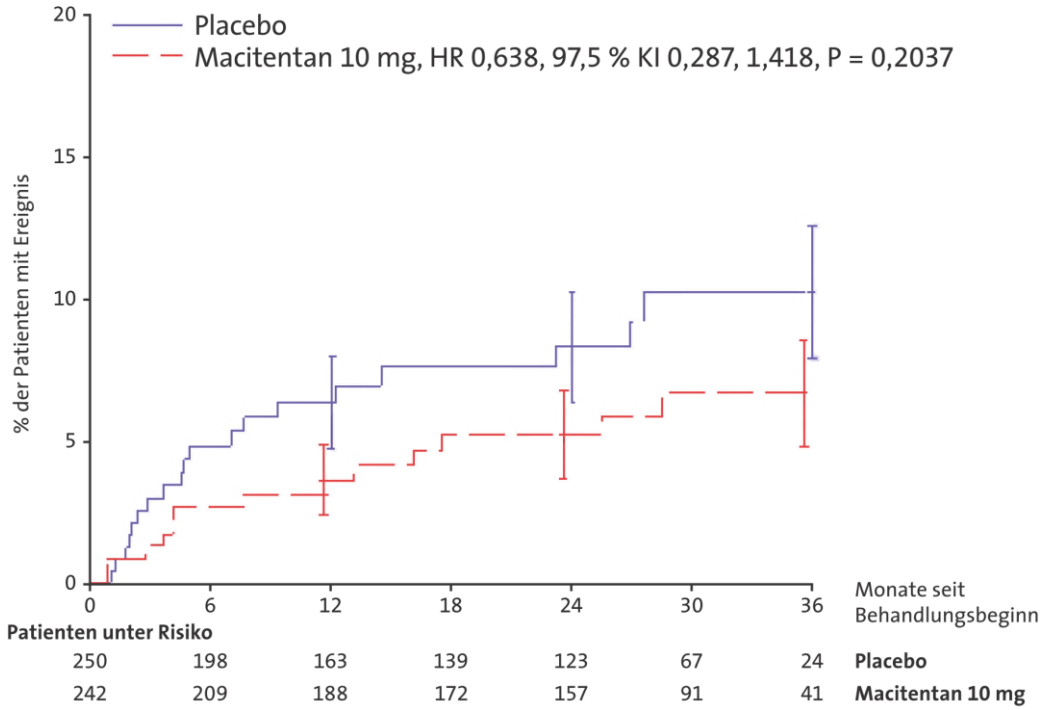


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UEs mit tödlichem Ausgang“
Die Ereigniszeitanalyse ist bis zum Zeitpunkt 36 Monate dargestellt; zu diesem Zeitpunkt waren noch mindestens 10 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase.

Nebenanalysen des Endpunkts

Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse des Endpunkts „Zeit bis zum Tod (EOT)“ einschätzen zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Grundlage der Per-protocol-Population durchgeführt (siehe Tabelle 4-30). Die HR [97,5 % KI] in dieser Analyse betrug 0,66 [0,29; 1,52], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (EOT)“

Sensitivitätsanalyse	**Behandlungseffekt von Macitentan 10 mg gegenüber Placebo** HR [97,5 % KI], p-Wert (Log-Rang)
Per Protocol-Analyse	
Analyse in der Per-protocol-Population	0,66 [0,29; 1,52] p=0,2622
HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall	

Naive Raten

Zusätzlich zur Ereigniszeitanalyse wurde die Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum (die „Gesamtraten“), wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 14.12.2015 gefordert [11], als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios (RR), Odds Ratios (OR) und absoluter Risikodifferenz (RD) samt zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen ausgewertet (die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4-31 dargestellt). Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [94]. Hier findet jedoch eine Auswertung der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses innerhalb eines Zeitraums von Randomisierung bis zum Ende der Studie (Studienschluss) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt. Für die Post-hoc-Analyse der naiven Raten ist daher von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Wie bereits zuvor beschrieben traten im Zeitraum von Randomisierung der Patienten bis Studienschluss insgesamt 14 Ereignisse im Macitentan-Arm auf und damit etwas weniger als im Placebo-Arm (19 Ereignisse). Dies entspricht einer numerischen Reduktion des relativen Risikos von 24 % (RR [95 % KI]: 0,76 [0,36; 1,54]) sowie einer numerischen Reduktion des absoluten Risikos um 1,8 Prozentpunkte (RD [95 % KI]: -1,8 %-P. [-6,2 %-P.; 2,6 %-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist für beide Effektmaße als statistisch nicht signifikant anzusehen. Die Auswertung der naiven Raten stimmt damit mit der Aussage der Hauptanalyse überein.

Tabelle 4-31: Analyse der naiven Raten für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (EOT)“

Naive Raten				
Anzahl Todesfälle je Behandlungsgruppe (Naive Raten, EOT)				
Intervention	Placebo N=250		Macitentan 10 mg N=242	
	n	%	n	%
Gesamt	19	7,6	14	5,8
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Gesamt	0,76 [0,36; 1,54]	0,75 [0,37; 1,53]	-1,8 [-6,2; 2,6]	0,4736

RR, das zugehörige 95 % KI und der p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt. Weiterhin dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche OR oder – sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger waren als 5 – exakte, nach der PROC-FREQ-Prozedur bestimmte OR. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode.

Sämtliche Berechnungen wurden post-hoc durchgeführt und besitzen ein hohes Verzerrungspotential. Grundlage der Analyse war die All-randomized-Population.

KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR - Odds Ratio, RD - absolute Risikodifferenz, CEC – *Critical Event Committee*, EOT – *end-of-treatment*

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für diesen Endpunkt keinen Beleg für eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-21). Zudem ist der Therapieeffekt in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa ähnlich ausgeprägt wie in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht von einem unterschiedlichen Therapieffekt für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.4 Zeit bis zum Tod (EOS)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod (EOS)“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS wurde bestimmt als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod bis EOS. Patienten ohne Ereignis wurden zum EOS-Datum rechtszensiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Tod (EOS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes konnten nicht beobachtet werden, jedoch besteht ein bedeutendes Verzerrungspotential durch den erlaubten Therapiewechsel am Ende der verblindeten Behandlungsphase (EOT). Patienten im Placebo-Arm, bei denen ein nicht-tödliches M/M-Ereignis aufgetreten war, konnten anschließend die verblindete Behandlung beenden und stattdessen in der Open-Label-Extensionsphase mit Macitentan oder einem anderen PAH-spezifischen Arzneimittel weiterbehandelt werden. Insgesamt 80 Patienten aus dem Placebo-Arm wechselten nach Ende der Behandlungsphase die Therapie und wurden in offener Form mit Macitentan behandelt. Tendenziell ist aufgrund dessen jedoch nur mit einer Verzerrung des Therapieeffekts zuungunsten von Macitentan zu rechnen.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist insgesamt somit als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (EOS)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod (EOS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: all-randomized**	
Intervention	Placebo N=250	Macitentan 10 mg N=242
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten		
Monat 6		
Patienten unter Risiko	231	230
Zensierte Patienten	6	3
Patienten mit Ereignis	13	9
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	94,7	96,3
Monat 12		
Patienten unter Risiko	219	225
Zensierte Patienten	10	5
Patienten mit Ereignis	21	12
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	91,4	95,0
Monat 18		
Patienten unter Risiko	214	221
Zensierte Patienten	10	5
Patienten mit Ereignis	26	16
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	89,3	93,3
Monat 24		
Patienten unter Risiko	208	211
Zensierte Patienten	11	5
Patienten mit Ereignis	31	26
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	87,2	89,1
Monat 30		
Patienten unter Risiko	124	132
Zensierte Patienten	85	80
Patienten mit Ereignis	41	30
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	82,6	86,9
Monat 36		
Patienten unter Risiko	51	63
Zensierte Patienten	156	145
Patienten mit Ereignis	43	34
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	80,7	82,9

Monat 42		
Patienten unter Risiko	4	5
Zensierte Patienten	202	202
Patienten mit Ereignis	44	35
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	78,5	78,7
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)		
HR [97,5 % KI]		0,77 [0,46; 1,28]
p (Log-Rang-Test)		0,2509

HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall (zweiseitig), EOT – *end-of-treatment*

Hauptanalyse

Die Analyse der Zeit bis zum Tod bis EOS wurde auf Grundlage der All-randomized-Population durchgeführt.

Insgesamt verstarben bis zum Ende der Studie (EOS) 34 Patienten[18] in der Macitentan-Gruppe und 44 Patienten in der Placebo-Gruppe. Die HR [97,5 % KI] in der Ereigniszeitanalyse der Todesfälle bis EOS betrug 0,77 [0,46; 1,28] und war statistisch nicht signifikant (Log-Rang-Test: p=0,2509).

In der Betrachtung der Zeit bis zum Tod bis EOS gilt es zusätzlich zu bedenken, dass Patienten nach Auftreten einer CEC-bestätigten klinischen Verschlechterung der PAH, d. h. zum Zeitpunkt EOT, in die Extensionsstudie SERAPHIN-OL wechseln konnten und dort die höhere und wie im Rahmen dieses Dossiers dargestellt hoch wirksame Dosierung der aktiven Studienmedikation von 10 mg Macitentan erhielten. Dies bedeutet, dass Patienten zwar entsprechend dem ITT-Prinzip in der Behandlungsgruppe ausgewertet wurden, auf die sie ursprünglich randomisiert wurden – also in diesem Fall Placebo –, jedoch zum Auswertungszeitpunkt schon über einen längeren Zeitraum die wirksame Studienmedikation Macitentan erhalten hatten. Eine Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan ist daher für diesen Endpunkt durchaus wahrscheinlich.

Abbildung 4-8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts in der All-randomized-Population

[18] Zusätzlich trat ein weiterer Todesfall auf, der nach dem Ende der Studie auftrat, jedoch Folge eines CEC-bestätigten unerwünschten Ereignisses mit Todesfolge war.

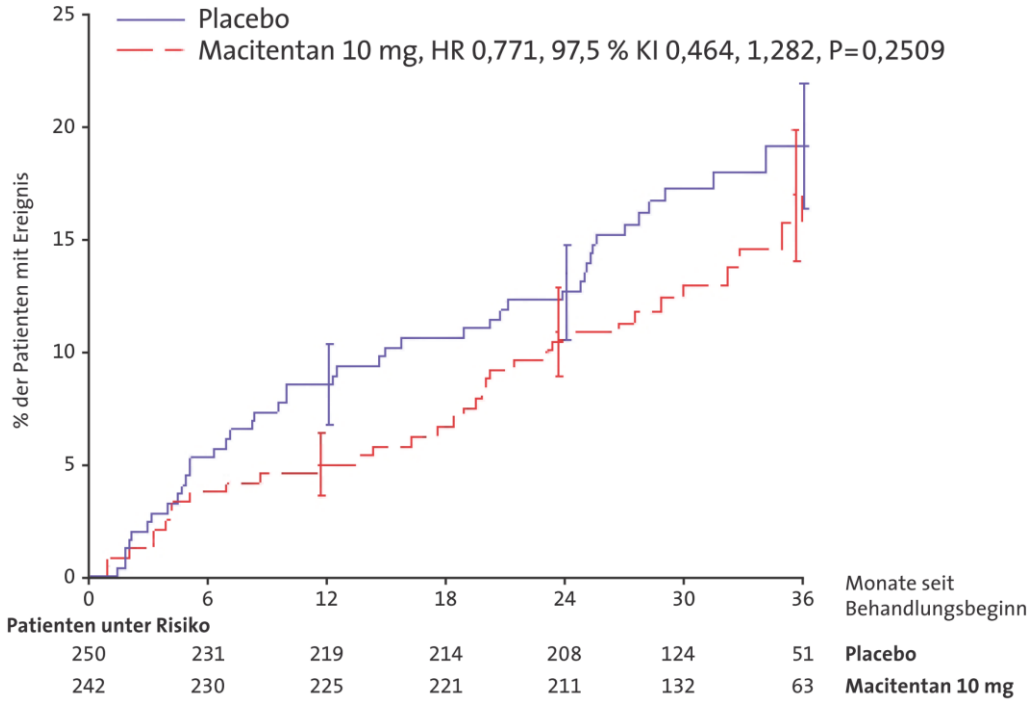


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod (EOS)“
Die Ereigniszeitanalyse ist bis zum Zeitpunkt 36 Monate dargestellt; zu diesem Zeitpunkt waren noch mindestens 10 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase.

Nebenanalysen

Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse des Endpunkts „Zeit bis zum Tod (EOS)“ einschätzen zu können, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Grundlage der Per-protocol-Population durchgeführt (siehe Tabelle 4-35). Die HR [97,5 % KI] in dieser Analyse betrug 1,19 [0,70; 2,02], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum CEC-bestätigten Tod wegen PAH (EOT)“

Sensitivitätsanalyse	**Behandlungseffekt von Macitentan 10 mg gegenüber Placebo** HR [97,5 % KI], p-Wert (Log-Rang)
Per Protocol-Analyse	
Analyse in der Per-protocol-Population	0,74 [0,44; 1,27] p=0,2110
HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall	

Naive Raten

Zusätzlich zur Ereigniszeitanalyse wurde die Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum (die „Gesamtraten“), wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 14.12.2015 gefordert [11], als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios (RR), Odds Ratios (OR) und absoluter Risikodifferenz (RD) samt zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen ausgewertet (die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4-36 dargestellt). Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [94]. Hier findet jedoch eine Auswertung der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses innerhalb eines Zeitraums von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes der Studie (EOS) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt. Für die Post-hoc-Analyse der naiven Raten ist daher von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Wie bereits zuvor beschrieben, traten im Zeitraum von Randomisierung der Patienten bis EOS insgesamt 34 Ereignisse im Macitentan-Arm auf und damit etwas weniger häufig als im Placebo-Arm (44 Ereignisse). Dies entspricht einer numerischen Reduktion des relativen Risikos von 20 % (RR [95 % KI]: 0,80 [0,51; 1,21]) sowie einer numerischen Reduktion des absoluten Risikos um 3,1 Prozentpunkte (RD [95 % KI]: -3,1 %-P. [-9,6 %-P.; 3,3 %-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist für beide Effektmaße als statistisch nicht signifikant anzusehen. Die Auswertung der naiven Raten stimmt damit mit der Aussage der Hauptanalyse überein.

Tabelle 4-36: Analyse der naiven Raten für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (EOS)“

Naive Raten				
Anzahl Todesfälle je Behandlungsgruppe (Naive Raten, EOS)				
Intervention	Placebo N=250		Macitentan 10 mg N=242	
	n	%	n	%
Gesamt	44	17,6	34	14,0
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Gesamt	0,80 [0,51; 1,21]	0,79 [0,49; 1,28]	-3,1 [-9,6; 3,3]	0,3236

RR, das zugehörige 95 % KI und der p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt. Weiterhin dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche OR oder – sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger waren als 5 – exakte, nach der PROC-FREQ-Prozedur bestimmte OR. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode.

Sämtliche Berechnungen wurden post-hoc durchgeführt und besitzen ein hohes Verzerrungspotential. Grundlage der Analyse war die All-randomized-Population.

KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR - Odds Ratio, RD - absolute Risikodifferenz, EOS – *end-of-study*

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für diesen Endpunkt keinen Beleg für eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-22). Zudem ist der Therapieeffekt in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa stärker ausgeprägt als in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation tendenziell von einer Unterschätzung des Therapieffekts für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.5 Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH vom Basiswert bis EOT + 7 Tage. Patienten, bei denen im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase kein entsprechendes Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt der Beendigung der Behandlung (EOT) zensiert. Eine Hospitalisierung war definiert als stationäre Aufnahme aufgrund eines unerwünschten Ereignisses in einer Krankenhaus- oder Notaufnahmeeinheit über Nacht. Die Angaben zur Hospitalisierung wurden dem Case Report Form (CRF) entnommen und konnten dort entweder im Zusammenhang mit einem M/M-Ereignis oder mit einem unerwünschten Ereignis dokumentiert sein. Sofern die stationäre Aufnahme im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis dokumentiert wurde, musste zusätzlich die Frage „Ist die Hospitalisierung wegen PAH?“ mit „ja“ beantwortet sein.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: all-randomized**	
Intervention	Placebo N=250	Macitentan 10 mg N=242
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten		
Monat 6		
Patienten unter Risiko	188	203
Zensierte Patienten	29	27
Patienten mit Ereignis	33	12
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	14,0	5,4
Monat 12		
Patienten unter Risiko	155	183
Zensierte Patienten	45	37
Patienten mit Ereignis	50	22
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	22,2	10,2
Monat 18		
Patienten unter Risiko	132	166
Zensierte Patienten	53	47
Patienten mit Ereignis	65	29
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	30,0	13,7
Monat 24		
Patienten unter Risiko	119	152
Zensierte Patienten	64	55
Patienten mit Ereignis	67	35
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	31,1	16,9
Monat 30		
Patienten unter Risiko	62	86
Zensierte Patienten	113	115
Patienten mit Ereignis	75	41
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	36,5	20,8
Monat 36		
Patienten unter Risiko	22	39
Zensierte Patienten	149	157
Patienten mit Ereignis	79	46
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	43,2	26,3

Monat 42		
Patienten unter Risiko	1	1
Zensierte Patienten	169	195
Patienten mit Ereignis	80	46
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	47,3	26,3
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)		
HR [95 % KI]		0,48 [0,34; 0,70]
p (Log-Rang-Test)		<0,0001

Bei der Ereigniszeitanalyse handelt sich um die Post-Hoc-Analyse eines prospektiv geplanten Endpunkts.
KI – Konfidenzintervall, KM-Schätzer – Kaplan-Meier-Schätzer, HR – Hazard Ratio

Hauptanalyse

PAH-bedingte Hospitalisierungen sind ein objektives Kriterium für die Verschlechterung der PAH sowie ein Indiz für die Schwere der Erkrankung und die Belastung für den Patienten. In SERAPHIN wurde die Anzahl an Hospitalisierungen wegen PAH und die Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt als vordefinierte pharmakoökonomische Endpunkte analysiert.

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass aufgrund des Studiendesigns in SERAPHIN bei manchen Patienten lediglich ein Hospitalisierungsereignis aufgezeichnet wurde, da in vielen Fällen die betreffende Hospitalisierung mit einem Ereignis des primären Endpunktes und damit mit dem Behandlungsende (EOT) assoziiert war. *Post-hoc* wurde daher stattdessen die Zeit bis zum ersten Hospitalisierungsereignis wegen PAH analysiert, was die genannte Problematik berücksichtigt und somit als die geeignetere Analysemethode angesehen wird.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH wurde auf Grundlage der All-randomized-Population durchgeführt.

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum (EOT + 7 Tage) 46 Patienten in der Macitentan-Gruppe und 80 Patienten in der Placebo-Gruppe stationär wegen PAH aufgenommen. Die Hazard Ratio (HR) [95 % KI] in der Ereigniszeitanalyse für das Auftreten einer PAH-bedingten Hospitalisierung betrug 0,48 [0,34; 0,70] und war statistisch signifikant (Log-Rang-Test: $p<0,0001$). Dies entspricht einer deutlichen und klinisch-relevanten Reduktion des relativen Risikos von 52 %.

Abbildung 4-9 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes in der All-randomized-Population. Die Trennung zwischen der Macitentan- und der Placebo-Gruppe erfolgte früh und ist nach 6 Monaten bereits sehr deutlich.

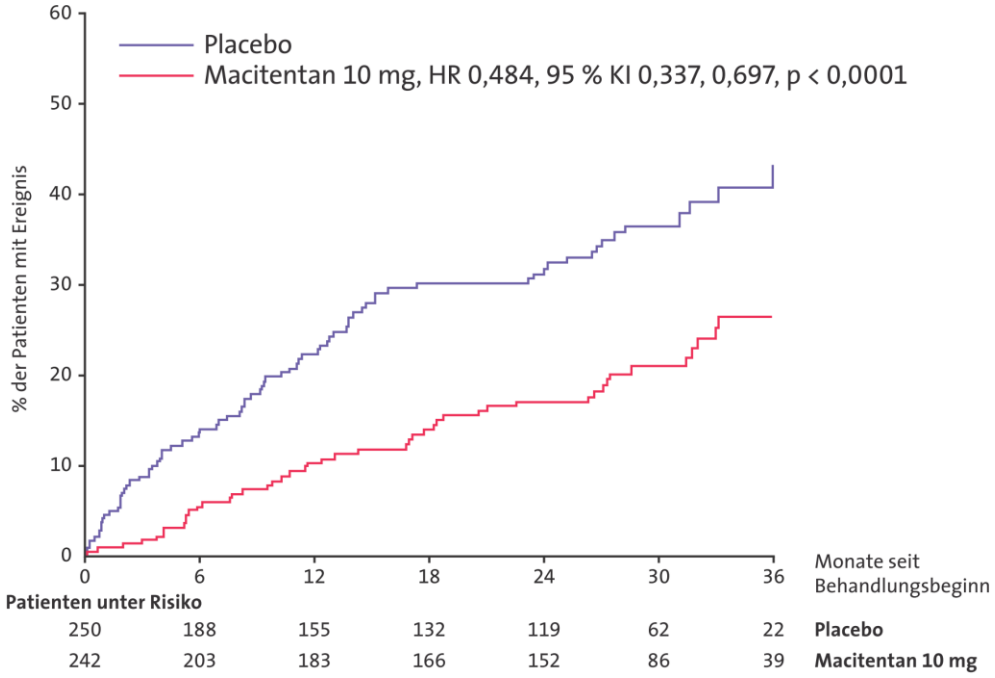


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“

Nebenanalysen

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Nebenanalysen auf den Zeitraum von der Randomisierung bis EOT + 7 Tage.

Naive Raten

Zusätzlich zur Ereigniszeitanalyse wurde die Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum (die „Gesamtraten“), wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 14.12.2015 gefordert [11], als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios (RR), Odds Ratios (OR) und absoluter Risikodifferenz (RD) samt zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen ausgewertet (die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4-40 dargestellt). Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [94]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt. Für die Post-hoc-Analyse der naiven Raten ist daher abweichend von der Hauptanalyse von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Wie bereits zuvor beschrieben, traten im Zeitraum von Randomisierung der Patienten bis EOT + 7 Tage insgesamt 46 Ereignisse im Macitentan-Arm auf und damit bedeutend weniger als im Placebo-Arm (80 Ereignisse). Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des relativen Risikos von 41 % (RR [95 % KI]: 0,59 [0,43; 0,82]) sowie einer signifikanten

Reduktion des absoluten Risikos von 13,0 Prozentpunkten (RD [95% KI]: -13,0%-P. [-20,6%-P.; -5,4%-P.]). Die Auswertung der naiven Raten stimmt damit vollständig mit der Aussage der Hauptanalyse überein.

Tabelle 4-40: Analyse der naiven Raten für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“

Naive Raten				
Anzahl Ereignisse je Behandlungsgruppe (Naive Raten, EOT)				
Intervention	Placebo N=250		Macitentan 10 mg N=242	
	n	%	n	%
Gesamt	80	32,0	46	19,0
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
	RR [95% KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Gesamt	0,59 [0,43; 0,82]	0,50 [0,33; 0,76]	-13,0 [-20,6; -5,4]	0,0010

Dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche RR und OR. Sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger als 5 waren, wurden exakte Werte berechnet. Für die Berechnung der RR wurde hierfür die Farrington-Manning-Methode verwendet, für die Berechnung der OR die PROC-FREQ-Prozedur. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode. Der p-Wert schließlich wurde anhand Barnards exaktem Test berechnet.

Sämtliche Berechnungen wurden post-hoc durchgeführt und besitzen ein hohes Verzerrungspotential. Grundlage der Analyse war die All-randomized-Population.

KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR - Odds Ratio, RD - absolute Risikodifferenz, EOT – *end-of-treatment*

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße

bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für diesen Endpunkt keinen Beleg für eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-23). Zudem ist der Therapieeffekt in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa stärker ausgeprägt als in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation tendenziell von einer Unterschätzung des Therapieffekts für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.6 Symptome der PAH

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Symptome der PAH“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Anteil der Patienten mit mindestens einem Symptom der PAH nach Definition des G-BA. Als Symptom der PAH nach Definition des G-BA werden UE definiert, die einer der folgenden bevorzugten Bezeichnungen (PT) der MedDRA-Kodierung (Version 15) zuzuordnen sind: • Schwindelgefühl • Schwindelgefühl bei Belastung • Dyspnoe • Ruhedyspnoe • Belastungsdyspnoe • Dyspnoe paroxysmal nächtlich • Ermüdung • Prä-Synkope • Synkope • Überwässerung • Flüssigkeitsretention • Generalisierte Ödeme • Lokalisiertes Ödem • Ödem • Ödem peripher • Aszites • Hypervolämie • Hydrothorax • Pleuraerguss • Perikarderguss Der Endpunkt „Symptome der PAH“ war in SERAPHIN nicht prospektiv definiert, sondern wurde post-hoc als Ergebnis der Beratungsgespräche zu Macitentan [11] bzw. Selexipag [20] definiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die Zusammenstellung der PT richtet sich nach den vom G-BA als wichtig erachteten Symptomen der PAH (diese sind: Dyspnoe, Synkope, Ödeme, Schwindel, Müdigkeit). Zur Operationalisierung der UE siehe Tabelle 4-61.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Symptome der PAH“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden, es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. So setzt die Auswertung der Ereignisse des Endpunkts als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios, Odds Ratios und absoluter Risikodifferenz samt zugehöriger Konfidenzintervalle gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Zeitpunkt ausgewertet werden [94]. In die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurden jedoch sämtliche UE eingeschlossen, die vom Zeitpunkt der Basiswerterhebung bis zum Ende der Behandlung plus 28 Tage aufgetreten waren, d. h. es fand eben nicht eine Auswertung zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt statt.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptome der PAH" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Symptome der PAH" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: All-treated**			
Intervention	Placebo N=249		Macitentan 10 mg N=242	
Anzahl Patienten mit mindestens einem vom G-BA definierten Symptom der PAH				
	n	%	n	%
Patienten mit mindestens einem vom G-BA definierten Symptom der PAH	101	40,6	90	37,2
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Patienten mit mindestens einem vom G-BA definierten Symptom der PAH	0,92 [0,73; 1,15]	0,87 [0,60; 1,25]	-3,4 [-12,0; 5,2]	0,5327

Dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche RR und OR. Sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger als 5 waren, wurden exakte Werte berechnet. Für die Berechnung der RR wurde hierfür die Farrington-Manning-Methode verwendet, für die Berechnung der OR die PROC-FREQ-Prozedur. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode. Der p-Wert schließlich wurde anhand Barnards exaktem Test berechnet.

Sämtliche Berechnungen wurden *post-hoc* durchgeführt und besitzen ein hohes Verzerrungspotential. Grundlage der Analyse war die All-randomized-Population.

KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR - Odds Ratio, RD - absolute Risikodifferenz, EOT – *end-of-treatment*

Hauptanalyse

Die Analyse der Symptome der PAH (nach Definition des G-BA) wurde auf Grundlage der All-treated-Population durchgeführt.

Insgesamt trat im Verlauf der Behandlungsphase von SERAPHIN bei 37,2 % der Patienten im Macitentan-Arm und bei 40,6 % der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein Symptom der PAH auf. Dies entspricht einer numerischen Reduktion des relativen Risikos von 8 % (RR [95 % KI]: 0,92 [0,73; 1,15]) bzw. einer Reduktion des absoluten Risikos von 3,4 Prozentpunkten (RD [95 % KI]: -3,4 %-P. [-12,0 %-P.; 5,2 %-P.]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (Barnards exakter Test: p=0, 5327).

Die Tatsache, dass die Symptome der PAH aus den unerwünschten Ereignissen erhoben wurden, stellt eine deutliche Limitiation der Auswertung dar. Zwar ist die Analysemethode geeignet vergleichsweise zuverlässig eine Verschlechterung der Symptomatik zu detektieren, eine Verbesserung derselben kann damit aber nicht untersucht werden. Dies liegt darin begründet, dass die Erhebung der unerwünschten Ereignisse per Definition auf solche Ereignisse beschränkt ist, die eine für den Patienten nachteilige Veränderung des

Gesundheitszustands im Vergleich zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung darstellen. Um eine Verbesserung der Symptome der PAH feststellen zu können wäre es aus methodischen Gründen aber weitaus sinnvoller diese Symptome direkt beim Patienten zu erheben, bspw. in Form eines Fragebogens.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für diesen Endpunkt keinen Beleg für eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-24). Zudem ist der Therapieeffekt in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa ähnlich ausgeprägt wie in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht von einem unterschiedlichen Therapieffekt für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.7 Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6 Die Daten eines Patienten wurden als auswertbar betrachtet, wenn der Patient einen Basiswert und einen Wert zu Monat 6 aufwies. Wenn Werte fehlten, wurde der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswerts, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT plus 7 Tage), fortgeschrieben. Wenn der Patient ein „Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ erlebt hatte oder verstorben war und keinen WHO-/NYHA-Klasse-Wert zwischen Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag des Monat-6-Fensters besaß, wurde der Wert durch WHO-/NYHA-Klasse IV ersetzt. Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN				**Ausgewertete Population: All-randomized**							
Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse											
				Monat 6							
Intervention	N	Basiswert	n	I		II		III		IV	
				n	%	n	%	n	%	n	%
Placebo	249	I	-	-		-		-		-	
		II	129	6	2,4	101	40,6	15	6,0	7	2,8
		III	116	1	0,4	24	9,6	60	24,1	31	12,4
		IV	4	-		1	0,4	-		3	1,2
Macitentan 10 mg	242	I	1	1	0,4	-		-		-	
		II	120	18	7,4	93	38,4	8	3,3	1	0,4
		III	116	-		33	13,6	75	31,0	8	3,3
		IV	5	-		-		3	1,2	2	0,8

Anteil Patienten mit verbesserter WHO-/NYHA-Klasse in Monat 6		
Intervention	Placebo (N=249)	Macitentan 10 mg (N=242)
n	32	54
% [97,5 % KI][1]	12,9 [8,5; 18,4]	22,3 [16,6; 28,9]
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)		
p-Wert (Exakter Test nach Fisher)		0,0063
RR [97,5 % KI]		1,74 [1,10; 2,74]
OR [95 % KI][2,3]		1,95 [1,21; 3,14]
RD [95 % KI][2,4] (Prozentpunkte)		9,5 [2,8; 16,2]

[1]) Exaktes KI mit Clopper-Pearson-Formel berechnet

[2]) Nach den Vorgaben des Nutzendossiers *post-hoc* berechnet

[3]) Dargestellt wird das nicht-adjustierte übliche RR. Sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger als 5 waren, wurden exakte Werte mit der PROC-FREQ-Prozedur berechnet.

[4]) Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode.

OR – Odds Ratio, RR – Risk Ratio, RD – absolute Risikodifferenz, KI – Konfidenzintervall

Hauptanalyse

Die Analyse der Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse in Monat 6 im Vergleich zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung wurde auf Grundlage der All-randomized-Population durchgeführt.

Bis Monat 6 wurde in SERAPHIN bei 54 Patienten (22,3 %) im Macitentan-Arm eine Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse beobachtet. Im Placebo-Arm konnten sich hingegen

deutlich weniger Patienten (32, d. h. 12,9 % der Patienten) in ihrer WHO-/NYHA-Klasse verbessern. Damit besaßen die Patienten in der Macitentan-Gruppe eine gegenüber Placebo signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse (RR [97,5 % KI]: 1,74 [1,10; 2,74], RD [95 % KI]: 9,5 %-P. [2,8%-P.; 16,2%-P.], exakter Test nach Fisher: p=0,0063).

Zusätzlich zur erhöhten Wahrscheinlichkeit auf eine Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse verschlechterten sich Patienten, die mit Macitentan behandelt wurden, bis Monat 6 weniger häufig in ihrer WHO-/NYHA-Klasse als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. So verschlechterten sich z. B. vom Beginn der Behandlungsphase bis Monat 6 nur etwa halb so viele Patienten in der Macitentan-Gruppe von Klasse II zu Klasse III als in der Placebo-Gruppe (10 mg Macitentan: 3,3 %, Placebo: 6,0 %); sogar nur etwa ein Viertel so viele Patienten zeigten eine Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse von III zu IV (10 mg Macitentan: 3,3 %, Placebo 12,4 %).

Nebenanalysen

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Nebenanalysen auf die Verbesserung der WHO/NYHA-Klasse in Monat 6 im Vergleich zum Basiswert.

Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse des Endpunkts „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse“ einschätzen zu können, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese sind in der folgenden Tabelle 4-47 dargestellt.

In einer ersten Sensitivitätsanalyse wurde die Verbesserung der WHO/NYHA-Klasse in der Per-protocol-Population ermittelt. Diese Sensitivitätsanalyse ergab eine RR [97,5 % KI] von 1,91 [1,16; 3,16], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war wie in der Hauptanalyse statistisch signifikant (p=0,0034).

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden sämtliche Daten in die Analyse eingeschlossen, die in das vorgesehene Zeitfenster für die Monat-6-Untersuchung fielen, unabhängig davon, ob sie vor EOT plus sieben Tage erhoben wurden. Diese Analyse ergab ein RR [97,5 % KI] von 1,70 [1,08; 2,70], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war wie bereits in der Hauptanalyse statistisch signifikant (p=0,0087).

Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Veränderung der WHO/NYHA-Klasse“

Sensitivitätsanalyse	**Behandlungseffekt von Macitentan 10 mg gegenüber Placebo** RR [97,5 % KI] p-Wert (exakter Test nach Fisher)
Per Protocol-Analyse	
Analyse in der Per-protocol-Population	1,91 [1,16; 3,16] p=0,0034
Weitere Sensitivitätsanalysen	
Analyse mit allen verfügbaren Daten über EOT + 7 Tage hinaus	1,70 [1,08; 2,70] p=0,0087
RR – Risk Ratio, KI – Konfidenzintervall	

Andere Zeitpunkte/Zeiträume als für die Hauptanalyse

Tabelle 4-48 zeigt in einer Übersicht den Anteil der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten, bei denen eine Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse im Vergleich zum Basiswert beobachtet wurde. Zu allen untersuchten Zeitpunkten lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse im Macitentan-Arm deutlich höher als im Placebo-Arm.

Tabelle 4-48: Analyse des Endpunkts „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse“ zu anderen Zeitpunkten als dem für die Hauptanalyse verwendeten

Intervention	**Placebo**			**Macitentan 10 mg**		
Anteil Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse[1]						
	N	n	%	N	n	%
Monat 3	239	21	8,8	230	43	18,7
Monat 6	200	31	15,5	212	52	24,5
Monat 12	174	26	14,9	191	60	31,4
Monat 18	144	30	20,8	176	62	35,2
Monat 24	126	24	19,0	158	50	31,6
Monat 30	98	25	25,5	135	43	31,9

[1]) Anteil bezogen auf diejenigen Patienten, bei denen sowohl ein Basiswert als auch der Wert zum jeweiligen Untersuchungszeitraum vorlag.

Grundlage der Analyse war die All-randomized-Population, es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für diesen Endpunkt keinen Beleg für eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-25). Zudem ist der Therapieeffekt in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa stärker ausgeprägt als in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation tendenziell von einer Unterschätzung des Therapieffekts für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.8 Veränderung der 6-MWD

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Veränderung der 6-MWD“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke vom Basiswert zu Monat 6 Die 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) wurde zum Zeitpunkt des Screenings, der Randomisierung, zu Monat 3, Monat 6 und darauffolgend alle 6 Monate bis EOT mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6-MWT) bestimmt. Beim 6-Minuten-Gehtest wurde die Strecke bestimmt, die die Patienten über sechs Minuten in einem 30 m langen, flachen Korridor zurücklegen konnten. Die Patienten wurden instruiert, so weit wie möglich zwischen zwei Pylonen zu laufen, durften hierbei jedoch – sofern sie dies wollten – langsamer werden, sich ausruhen oder anhalten. Es erfolgte während des Tests keine Ermutigung durch die Untersucher. Die standardisierte Durchführung des 6-MWT über alle Zentrenn wurde mithilfe der „Actelion guidelines for 6-MWT“ sichergestellt. Als Basiswert der 6-MWD wurde die Distanz des letzten zu Screening (6-MWD #1) und Randomisierung (6-MWD #2, 6-MWD #3) vor Therapiebeginn durchgeführten 6-MWT verwendet. Die Daten eines Patienten wurden als auswertbar betrachtet, wenn der Patient einen Basiswert und einen Wert zu Monat 6 aufwies. Fehlten Daten, so wurden diese mithilfe der folgenden Imputationsregeln ersetzt: Der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswertes, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage), wurde zur Ersetzung des fehlenden Wertes fortgeschrieben, sofern keines der folgenden Kriterien zutraf: - Wenn der Patient vor oder am letzten Tag des Monat-6-Fensters verstarb, wurde der fehlende Wert durch eine Distanz von 0 m ersetzt. - Wenn der Patient ein CEC-bestätigtes Ereignis erlebt hatte und bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters am Leben war und keinen 6-MWD -Wert zwischen Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag (inklusive) des Monat-6-Fensters hatte, wurde eine *Worst case*-Imputation vorgenommen. Der imputierte Wert war das 25. Perzentil der geordneten Verteilung aller verfügbaren Werte im gleichen Analysesatz. Die verfügbaren Werte wurden in Monat 6 aus den Daten der Patienten entnommen, die für dieses Zeitfenster 6-MWD -Ergebnisse aufwiesen. Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der 6-MWD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der 6-MWD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Veränderung der 6-MWD“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: All-randomized**					
Intervention	Placebo N=250			Macitentan 10 mg N=242		
Veränderung der 6-MWD vom Basiswert bis zu Monat 6 (Mittelwert)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	249	352	110,6	242	363	93,2
Monat 6	249	343	146,5	242	375	114,7
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	**249**	**-9,4**	**100,6**	**242**	**12,5**	**83,5**
Behandlungseffekt (Veränderung der 6-MWD vom Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert [97,5 % KI]				22,0 [3,2; 40,8]		
Standardfehler				8,4		
p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)				0,0078		
Behandlungseffekt, adjustiert[1] (Veränderung der 6-MWD von Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert [97,5 % KI]				22,8 [4,0; 41,5]		
Standardfehler				8,3		
p-Wert (ANCOVA)				0,0065		

[1]) Adjustiert nach 6-MWD zum Basiswert (Post-hoc-Analyse)

Die 6-MWD ist angegeben in Metern (m).

6-MWD – 6-Minuten-Gehstrecke, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung (*standard deviation*), KI – Konfidenzintervall

Hauptanalyse

Die Analyse der Veränderung der 6-MWD wurde auf Grundlage der All-randomized-Population durchgeführt. Um einen möglichen Einfluss der Varianz des 6-MWD-Basiswerts zwischen den Gruppen zu minimieren, wurde die mittlere Veränderung der 6-MWD *post-hoc* mithilfe einer ANCOVA adjustiert.

Nach Adjustierung um den Basiswert ergibt sich in Bezug auf die Veränderung der 6-MWD vom Basiswert bis Monat 6 ein mittlerer Unterschied [97,5 % KI] zwischen der 10-mg-Macitentan-Gruppe und der Placebo-Gruppe von 22,8 m [4,0; 41,5 m]. Der Unterschied zwischen den Gruppen war zudem statistisch signifikant (ANCOVA: p=0,0065).

Eine solche Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeiten entspricht in Anbetracht der Patientencharakteristika der in SERAPHIN eingeschlossenen Patienten den Erwartungen (vgl. Tabelle 4-13). Mehr als 50 % der Patienten waren zum Beginn der Behandlungsphase in der

WHO-/NYHA-Klasse II und erreichen damit i. d. R. eine 6-MWD, die ohnehin noch vergleichsweise gut ist. Patienten dieser mild symptomatischen Klasse, die noch eine gute körperliche Leistungsfähigkeit aufweisen, können sich daher nicht in gleichem Maße im 6-MWT steigern wie Patienten in den schlechteren WHO-/NYHA-Klassen III und IV (*Ceiling*-Effekt). Dadurch wird aber der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen nivelliert. Ein solcher *Ceiling*-Effekt wurde in der Vergangenheit bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse II auch bereits beobachtet [95, 96].

Die Limitierung des Therapieeffekts durch den *Ceiling*-Effekts legen auch die Ergebnisse einer Subgruppenanalysen nach WHO-/NYHA-Klasse nahe (vgl. Abbildung 4-10). Wird die mittlere Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 adjustiert nach dem Wert der 6-MWD zum Zeitpunkt der Basiswertuntersuchung, so zeigen Patienten der WHO-/NYHA-Klassen I/II im Macitentan-Arm im Vergleich zu Placebo eine mittlere Veränderung [97,5 % KI] der 6-MWD von 12 m [-8 m; 33 m]. Im Gegensatz dazu erreichen Patienten der WHO-/NYHA-Klassen III/IV eine mittlere Verbesserung der 6-MWD gegenüber Placebo von 37 m [5 m; 69 m]. In letzterem Fall handelt es sich um eine signifikante Verbesserung der 6-MWD. Die beobachteten mittleren Veränderungen der 6-MWD von Patienten der WHO-/NYHA-Klassen III/IV befinden sich zudem in einem Bereich (25–45 m), wie er auch bereits in vorherigen PAH-Studien beobachtet wurde [59, 97-100].

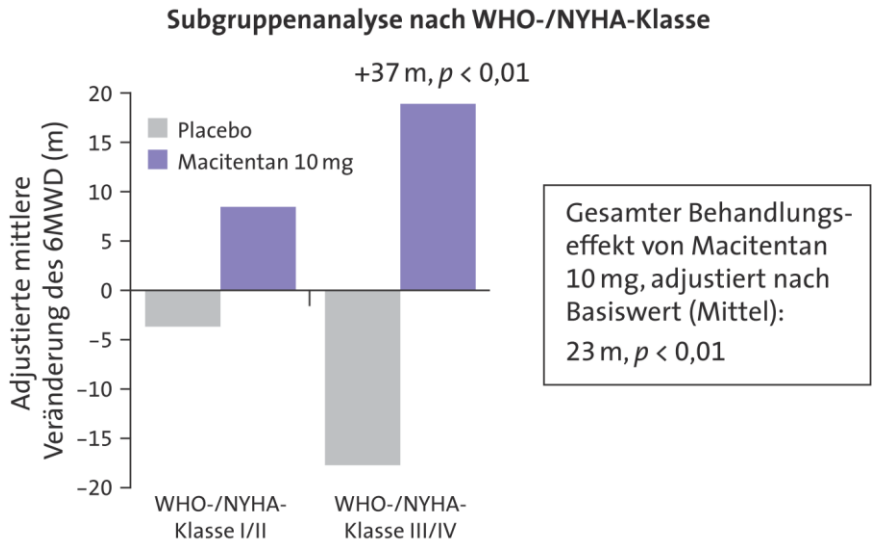


Abbildung 4-10: Adjustierte mittlere Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6, aufgeteilt nach WHO-/NYHA-Klasse
Gesamtbehandlungseffekt adjustiert nach Basiswert der 6-MWD mittels ANCOVA (Post-hoc-Analyse).

Der Therapieeffekt könnte zudem auch durch den hohen Anteil an vorbehandelten Patienten limitiert sein. Der Großteil der in SERAPHIN eingeschlossenen Patienten (ca. 64 %) wurde zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung bereits mit einem oder sogar zwei PAH-spezifischen Arzneimitteln behandelt (vgl. Tabelle 4-13). Die Vorbehandlung der Patienten könnte ebenfalls zu einer Limitierung der Verbesserung des einzelnen Patienten durch den *Ceiling*-

Effekt führen, und wurde in der Vergangenheit auch bei Patienten mit bestehender PAH-spezifischer Therapie bereits beobachtet [95]. In früheren Studien war der Therapieeffekt auf die 6-MWD dann am größten, wenn das untersuchte Arzneimittel als erste PAH-spezifische Therapie eingesetzt wurde, während die zusätzliche Anwendung eines zweiten oder sogar eines dritten PAH-spezifischen Arzneimittels nicht zwangsläufig zu einer weiteren Verbesserung symptomatischer Endpunkte führen muss [95].

Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, stellen schließlich auch die äußerst konservativ gewählte Ersetzungsstrategie und der ebenfalls konservative Zeitpunkt der Messung in Bezug auf die letzte Einnahme der Studienmedikation (Talspiegel vs. Spitzenspiegel) deutliche Limitationen im Nachweis eines Therapieeffekts dar.

Nebenanalysen

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Nebenanalysen auf die Veränderung der 6-MWD in Monat 6 im Vergleich zum Basiswert.

Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse des Endpunkts „Veränderung der 6-MWD“ einschätzen zu können, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese sind in der folgenden Tabelle 4-52 dargestellt.

In einer ersten Sensitivitätsanalyse wurden wurde die absolute Veränderung der 6-MWD in der Per-protocol-Population ermittelt. Diese Sensitivitätsanalyse ergab einen Behandlungseffekt [97,5 % KI] von Macitentan im Vergleich zu Placebo von 24,6 m [5,1 m; 44,2 m]. Der beobachtete Effekt war konsistent zur Hauptanalyse.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden diejenigen Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, bei denen eine 6-MWT-bezogene Protokollverletzung vorlag. Diese Sensitivitätsanalyse ergab einen Behandlungseffekt [97,5 % KI] von Macitentan im Vergleich zu Placebo von 20,5 m [-0,2 m; 41,2 m] und war ebenfalls konsistent zur Hauptanalyse.

Die Robustheit der Ersetzungsstrategie wurde schließlich auch durch eine weitere Sensitivitätsanalyse überprüft, bei der alle Daten im untersuchten 6-Monats-Zeitfenster miteingeschlossen wurden, unabhängig davon, ob sie bis EOT plus sieben Tage aufgezeichnet worden waren. Hierbei ergab sich ein Behandlungseffekt [97,5 % KI] von 21,9 m [1,7 m; 42,2 m]. Auch diese Analyse war konsistent zur Hauptanalyse.

Insgesamt gesehen bestätigen sämtliche der durchgeführten Sensitivitätsanalysen das Ergebnis der Hauptanalyse des Endpunkts „Veränderung der 6-MWD“ und unterstreichen damit die Robustheit der Ergebnisse dieses Endpunkts.

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Veränderung der 6-MWD“

Sensitivitätsanalyse	**Behandlungseffekt von Macitentan 10 mg gegenüber Placebo** Mittelwert [97,5 % KI], Standardfehler p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)
Per Protocol-Analyse	
Analyse in der Per-Protocol-Population	24,6 [5,1; 44,2] 8,70 p=0,0042
Weitere Sensitivitätsanalysen	
Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss 6-MWT-bezogener Protokollverletzer	20,5 [-0,2; 41,2] 9,19 p=0,0128
Sensitivitätsanalyse mit allen verfügbaren Daten über EOT plus 7 Tage hinaus	21,9 [1,7; 42,2] 9,02 p=0,0049
Die dargestellten Sensitivitätsanalysen wurden nicht nach der 6-MWD zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung adjustiert. Sofern nicht anderweitig angegeben, ist die All-randomized-Population Grundlage der Analyse. Die 6-MWD ist in Metern (m) angegeben. KI – Konfidenzintervall, 6-MWT – 6-Minuten-Gehtest, ANCOVA – Kovarianzanalyse	

Andere Zeitpunkte/Zeiträume als für die Hauptanalyse

Tabelle 4-53 zeigt in einer Übersicht die absolute Veränderung der 6-MWD zu verschiedenen Studienzeitpunkten im Vergleich zum Basiswert. Zu allen untersuchten Zeitpunkten war die mittlere Verbesserung der 6-MWD im Macitentan-Arm höher als im Placebo-Arm.

Tabelle 4-53: Analyse des Endpunkts „Veränderung der 6-MWD“ zu anderen Zeitpunkten als dem für die Hauptanalyse verwendeten

Intervention	**Placebo N=250**			**Macitentan 10 mg N=242**		
Veränderung der 6-MWD im Vergleich zum Basiswert (Mittelwert)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	249	352,4	110,6	242	362,6	93,2
Veränderung gegenüber Basiswert						
Monat 3	234	-5,8	78,6	230	19,5	57,6
Monat 6	197	16,7	67,2	212	26,3	67,5
Monat 12	175	4,6	91,4	189	27,1	77,3
Monat 18	140	9,7	84,1	176	27,1	91,6
Monat 24	125	15,3	95,1	155	29,6	85,8
Monat 30	97	15,1	80,7	134	20,8	79,9
Monat 36	43	25,7	80,0	64	39,7	76,5
Monat 42	6	24,3	39,9	17	43,1	82,5

Die 6-MWD ist in Metern (m) angegeben. Grundlage der Analyse war die All-randomized-Population, es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.

6-MWD – 6-Minuten-Gehdistanz, 6-MWT – 6-Minuten-Gehtest, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung

Die Werte in Tabelle 4-53 sind mithilfe deskriptiver Statistik zusammenfassend dargestellt, eine Ersetzung fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. Um dennoch den Gesamtbehandlungseffekt sowie den Behandlungseffekt zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten abzuschätzen, wurde eine „*Repeated measures“*-Analyse mit „*Mixed models“*-Techniken durchgeführt, die Untersuchungszeitpunkt, Behandlung und den Interaktionsterm „Behandlung × Untersuchung“ als fixe Effekte in das Modell einschloss. Aufgrund der immer geringeren Anzahl verbleibender Patienten in den darauffolgenden Untersuchungen wurde die Auswertung lediglich bis Monat 12 vorgenommen.

Der nicht-signifikante p-Wert für die Interaktion zwischen Behandlung und Untersuchungszeitpunkt (p=0,4746) innerhalb dieses Modells legt die Vermutung nahe, dass der Behandlungseffekt von Macitentan gegenüber Placebo bis zum Monat 12 nicht variiert. Der Gesamtbehandlungseffekt [95 % KI] zu diesem Zeitpunkt betrug 25,4 m [13,8 m; 37,0 m], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p<0,0001).

Tabelle 4-54: Analyse des Endpunkts „Veränderung der 6-MWD“ – „*Repeated Measures“*-Analyse

Intervention	**Placebo** N=250	**Macitentan 10 mg** N=242
Veränderung der 6-MWD – Behandlungseffekt nach „*Repeated Measures“*-Analyse		
Monat 3		
Adjustierter Mittelwert [95 % KI]	-7,8 [-16,6; 0,9]	19,1 [10,3; 27,9]
Unterschied zu Placebo [95 % KI]		26,9 [14,5; 39,3]
p-Wert		<0,0001
Monat 6		
Adjustierter Mittelwert [95 % KI]	1,5 [-8,4; 11,4]	20,2 [10,4; 30,0]
Unterschied zu Placebo [95 % KI]		18,7 [4,7; 32,6]
p-Wert		0,0087
Monat 12		
Adjustierter Mittelwert [95 % KI]	-8,5 [-21,7; 4,6]	18,1 [5,4; 30,9]
Unterschied zu Placebo [95 % KI]		26,7 [8,4; 45,0]
p-Wert		0,0043
Adjustierter Gesamt-behandlungseffekt		
Adjustierter Mittelwert [95 % KI]	-6,2 [-14,6; 2,2]	19,2 [10,8; 27,6]
Unterschied zu Placebo [95 % KI]		25,4 [13,8; 37,0]
p-Wert		<0,0001
p-Wert (Interaktionstest[2])	0,4746	

[1]) Adjustiert nach Untersuchung und Basiswert

[2]) Interaktionsterm: Behandlung × Untersuchung

Die 6-MWD ist in Metern (m) angegeben. Grundlage der Analyse war die All-randomized-Population, es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.

6-MWD – 6-Minuten-Gehdistanz

Der Verlauf der adjustierten Mittelwerte der Veränderung gegenüber dem Basiswert ist in Abbildung 4-11 dargestellt. Zusammenfassend wurde zu jedem Zeitpunkt eine zahlenmäßig größere mittlere Verbesserung der 6-MWD gegenüber Placebo in den Macitentan-Gruppen beobachtet.

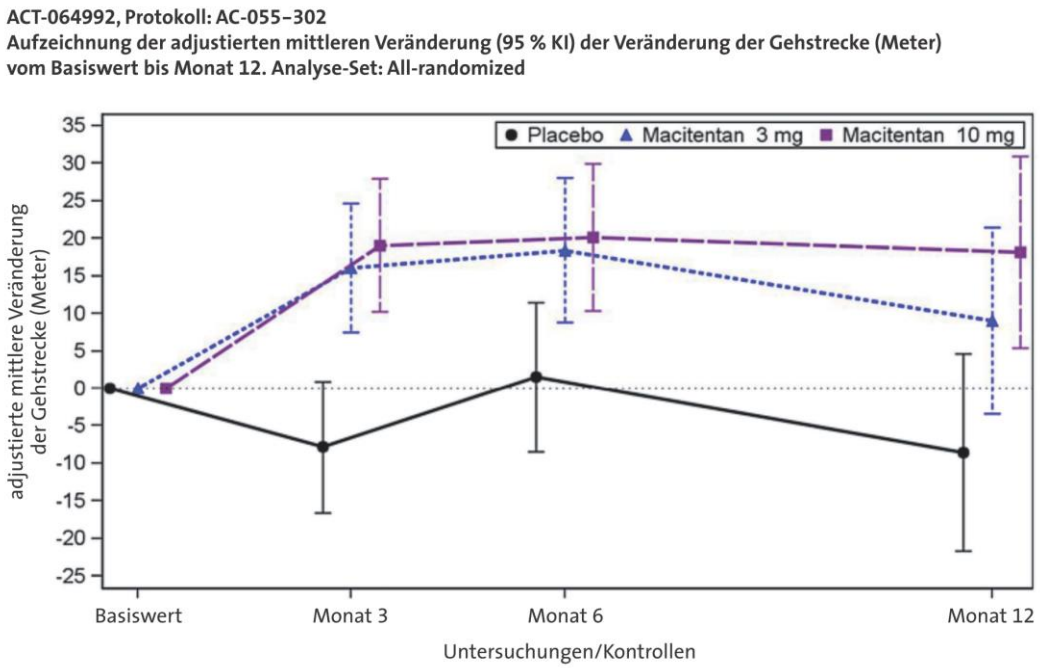


Abbildung 4-11: Adjustierte Mittelwerte der Veränderung der 6-MWD vom Basiswert in den Untersuchungen bis Monat 12
Jeweils dargestellt sind der adjustierte Mittelwert und das 95 %-Konfidenzintervall der Veränderung der 6-MWD (in m) gegenüber dem Basiswert. Auswertungspopulation war die All-randomized-Population.

Responder-Analyse

Zusätzlich zur Auswertung der Veränderung der 6-MWD als kontinuierliche Variante wurde eine Analyse des Anteils der Patienten durchgeführt, die zu verschiedenen Zeitpunkten eine 6-MWD von ≥380 m entweder erreicht (6-MWD-Basiswert <380 m) oder erhalten (6-MWD-Basiswert ≥380 m) hatten. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4-55 dargestellt.

Bis Monat 24 war der Anteil der Patienten, die eine 6-MWD von ≥380 m erreichten oder erhielten, in der Macitentan-Gruppe durchgehend höher als in der Placebo-Gruppe. In Monat 3 und Monat 12 war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zudem statistisch signifikant. In den Monaten 30–42 schließlich war die Chance eine 6-MWD ≥380 m zu erreichen oder zu erhalten in der Placebo-Gruppe höher.

Insgesamt ist bei der Interpretation dieser Responder-Analyse zu beachten, dass aufgrund der zunehmend geringeren Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen, bereits ab Monat 12 statistisch sinnvolle Aussagen nur noch sehr eingeschränkt möglich sind.

Tabelle 4-55: Analyse des Endpunkts „Veränderung der 6-MWD“ – Anteil der Patienten, die eine 6-MWD ≥380 m erreichten oder erhielten

Intervention	**Placebo N=250**		**Macitentan 10 mg N=242**	
Anteil Patienten, die eine 6-Minuten-Gehdistanz (6-MWD) ≥380 m erreichen oder erhalten				
Monat 3	n	%	n	%
Gesamt	234		230	
<380 m	132	56,4	98	42,6
≥380 m	102	43,6	132	57,4
OR [95 % KI]			1,74 [1,21; 2,52]	
Monat 6	n	%	n	%
Gesamt	197		212	
<380 m	91	46,2	82	38,7
≥380 m	106	53,8	130	61,3
OR [95 % KI]			1,36 [0,92; 2,02]	
Monat 12	n	%	n	%
Gesamt	175		189	
<380 m	75	42,9	60	31,7
≥380 m	100	57,1	129	68,3
OR [95 % KI]			1,61 [1,05; 2,48]	
Monat 18	n	%	n	%
Gesamt	140		176	
<380 m	53	37,9	59	33,5
≥380 m	87	62,1	117	66,5
OR [95 % KI]			1,21 [0,76; 1,92]	
Monat 24	n	%	n	%
Gesamt	125		155	
<380 m	47	37,6	43	27,7
≥380 m	78	62,4	112	72,3
OR [95 % KI]			1,57 [0,95; 2,60]	
Monat 30	n	%	n	%
Gesamt	97		134	
<380 m	29	29,9	45	33,6
≥380 m	68	70,1	89	66,4
OR [95 % KI]			0,84 [0,48; 1,48]	

Monat 36	n	%	n	%
Gesamt	43		64	
<380 m	16	37,2	26	40,6
≥380 m	27	62,8	38	59,4
OR [95 % KI]			0,87 [0,39; 1,92]	
Monat 42	n	%	n	%
Gesamt	6		17	
<380 m	1	16,7	5	29,4
≥380 m	5	83,3	12	70,6
OR [95 % KI]			0,48 [0,04; 5,22]	

Erhalten der 6-MWD ≥380 m war definiert als 6-MWD ≥380 m bei Patienten, deren Basiswert bereits ≥380 m war. Erreichen einer 6-MWD ≥380 m zu einer bestimmten Untersuchung war definiert als 6-MWD ≥380 m bei Patienten, deren Basiswert <380 m war.

Die 6-MWD ist in Metern (m) angegeben. Grundlage der Analyse war die All-randomized-Population, es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.

6-MWD – 6-Minuten-Gehdistanz, OR – Odds Ratio, KI – Konfidenzintervall

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für diesen Endpunkt keinen Beleg für eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-26). Zudem ist der Therapieeffekt in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa ähnlich ausgeprägt wie in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht von einem unterschiedlichen Therapieffekt für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.9 Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert zu Monat 6 gemessen mit dem Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragenbogen (MOS SF-36 Gesundheitsfragebogen Version 2). Der MOS SF-36 beinhaltet acht Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. In der Studie wurden zunächst die Rohwerte der einzelnen Dimensionen bestimmt und, wie im Manual des SF-36 beschrieben, in eine 0–100-Skala transformiert. Zudem wurden die körperliche und die psychische Summenskala (*physical* und *mental component summary scores*) wie im Manual beschrieben bestimmt. Die einzelnen Dimensionen wurden anschließend von 0–100-Scores in normbasierte Scores transformiert, die einen erwarteten Mittelwert von 50 und eine erwartete Standardabweichung von 10 in der allgemeinen US-Population von 1998 besitzen. Zur Transformation wurden die 0–100-Scores zunächst zu Z-Scores wie folgt standardisiert: Körperliche Funktionsfähigkeit Z = (Körperliche Funktionsfähigkeit − 83,29094) ÷ 23,75883 Körperliche Rollenfunktion Z = (Körperliche Rollenfunktion − 82,50964) ÷ 25,52028 Körperlicher Schmerz Z = (Körperlicher Schmerz − 71,32527) ÷ 23,66224 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Z = (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung − 70,84570) ÷ 20,97821 Vitalität Z = (Vitalität − 58,31411) ÷ 20,01923 Soziale Funktionsfähigkeit Z = (Soziale Funktionsfähigkeit − 84,30250) ÷ 22,91921 Emotionale Rollenfunktionen Z = (Emotionale Rollenfunktion − 87,39733) ÷ 21,43778 Psychisches Wohlbefinden Z = (Psychisches Wohlbefinden − 74,98685) ÷ 17,75604 Anschließend wurde der Z-Score jeder Dimension mit 10 multipliziert; das Ergebnis dieser Multiplikation wurde zur Bestimmung des T-Scores zu 50 addiert. Für die Auswertung des SF-36-Scores wurden Patienten als auswertbar angesehen, wenn sie eine Erhebung zum Basiswert und zu Monat 6 besaßen. Wenn Werte für die Veränderung des SF-36-Scores vom Basiswert bis Monat 6 fehlten, wurde der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswertes, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage) zur Ersetzung des fehlenden Wertes fortgeschrieben. Wenn der Patient ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis erlebt hatte oder verstorben war und keine Erhebung des SF-36-Scores zwischen Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag des Monat-6-Fensters erfolgt war, wurde der fehlende Wert wie in der folgenden Tabelle beschrieben ersetzt: **Table 2 Worst case imputation rule for SF-36 scores** Direction of worsening (increase/decrease) / Type of worst value[1] for absolute change (minimum/maximum) SF-36 (health transition): increase / maximum SF-36 (8 domain scores): decrease / minimum SF-36 (component summary scores): decrease / minimum Source: SAP [Appendix 16.1.9.1] [1] Observed in all patients of the same treatment group in the analysis set.

	Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode immer noch keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: All-randomized**					
Intervention	Placebo N=250			Macitentan 10 mg N=242		
Veränderung der körperlichen Summenskala (PCS) vom Basiswert bis Monat 6 (Mittelwert)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	239	36,5	8,49	234	35,8	8,73
Monat 6	239	35,8	11,67	234	38,1	9,46
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	**239**	**-0,7**	**8,68**	**234**	**2,3**	**7,82**
Behandlungseffekt (Veränderung der körperlichen Summenskala (PCS) vom Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert [97,5% KI]				3,0 [1,3; 4,7]		
Standardfehler				0,76		
Veränderung der psychischen Summenskala (MCS) vom Basiswert bis Monat 6 (Mittelwert)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	239	42,1	11,28	234	43,1	11,04
Monat 6	239	39,9	14,39	234	44,4	12,60
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	**239**	**-2,1**	**12,58**	**234**	**1,3**	**11,30**
Behandlungseffekt (Veränderung der psychischen Summenskala (MCS) vom Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert [97,5% KI]				3,4 [0,9; 5,9]		
Standardfehler				1,10		
Die angegebenen Werte wurden auf die allgemeine US-Bevölkerung normiert (normbasierter Score).						
PCS – körperliche Summenskala (*physical component score*), MCS – psychische Summenskala (*mental component score*), MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung (*standard deviation*), KI – Konfidenzintervall						

Hauptanalyse

Die Analyse der Veränderung der allgemeinen Lebensqualität wurde auf Grundlage der All-randomized-Population durchgeführt. Zur Erhebung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Short-Form-36(SF-36)-Fragebogen verwendet. Die Ergebnisse des SF-36 sind auf die allgemeine US-Bevölkerung von 1998 normiert dargestellt (normbasierter Score).

In Bezug auf die Erhebung der Lebensqualität wurde vom G-BA im Beratungsgespräch zu Macitentan gefordert, dass „*Anstrengungen unternommen werden [sollen], eine möglichst*

hohe Rücklaufquote (≥70%) bezogen auf die Intention-to-Treat (ITT)-Population [hier: All-randomized-Population] *zu erzielen*" [11]. In SERAPHIN betrugen die Rücklaufquoten des SF-36 nach 6 Monaten 76,4% im Placebo-Arm und 83,9% im Macitentan-Arm. Die Rücklaufquoten nach 12 Monaten wiederum betrugen 60,4% im Placebo-Arm und 71,5% im Macitentan-Arm. Somit unterschreitet die Rücklaufquote im Placebo-Arm zu diesem Zeitpunkt die 70%-Grenze des G-BA deutlich. Im Rahmen dieses Dossiers werden daher nur die Ergebnisse der SF-36-Erhebung nach 6 Monaten dargestellt.

Die mittlere Veränderung der körperlichen Summenskala des SF-36-Fragebogens vom Basiswert bis Monat 6 betrug 2,3 bei Patienten in der Macitentan-Gruppe und -0,7 in der Placebo-Gruppe. Der Behandlungseffekt [97,5% KI] von Macitentan im Vergleich zu Placebo betrug 3,0 [1,3; 4,7] und war statistisch signifikant.

Die mittlere Veränderung der körperlichen Summenskala des SF-36-Fragebogens vom Basiswert bis Monat 6 wiederum betrug 1,3 bei Patienten in der Macitentan-Gruppe und -2,1 in der Placebo-Gruppe. Der Behandlungseffekt [97,5% KI] von Macitentan im Vergleich zu Placebo betrug 3,4 [0,9; 5,9] und war ebenfalls statistisch signifikant.

Ein belastbarer, PAH-spezifischer Schwellenwert der Veränderung des SF-36 ist derzeit nicht bekannt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Dennoch zeigen vergangene Analysen, die im Manual des SF-36 beschrieben sind [81], dass in vielen Indikationen eine Verbesserung in den SF-36-Domänen von etwa 3 Punkten mit einer klinisch relevanten Verringerung der Mortalität um 20% verbunden sind. Dementsprechend ist der durch Macitentan vermittelte Therapieeffekt auf die körperliche und die psychische Summenskala als klinisch relevante Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität zu werten.

Nebenanalysen

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Nebenanalysen auf die Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36) in Monat 6 im Vergleich zum Basiswert.

Auswertung der Einzeldimensionen

Wie in Tabelle 4-59 sowie Abbildung 4-12 dargestellt, hatten sich die Patienten in der Macitentan-Gruppe nach 6 Monaten in allen Einzeldimensionen verbessert, während sich die Patienten in der Placebo-Gruppe hingegen in verschiedenen Einzeldimensionen verschlechtert hatten. Der Behandlungseffekt war in allen Dimensionen mit Ausnahme der Dimension „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung" signifikant und erreichte (im Vergleich zu Placebo) Werte zwischen 2,6 und 3,8.

Tabelle 4-59: „Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)“ – Auswertung der Einzeldimensionen

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: All-randomized**					
Intervention	Placebo N=250			Macitentan 10 mg N=242		
Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit vom Basiswert bis Monat 6 (Mittelwert)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	245	32,8	9,77	238	32,9	9,79
Monat 6	245	32,7	11,61	238	35,5	10,43
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	**245**	**-0,1**	**8,88**	**238**	**2,5**	**8,68**
Behandlungseffekt (Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit vom Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert [97,5% KI]				2,6 [0,8; 4,4]		
Standardfehler				0,80		
Veränderung der körperlichen Rollenfunktion vom Basiswert bis Monat 6 (Mittelwert)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	242	34,8	10,80	238	34,4	10,68
Monat 6	242	35,1	12,12	238	37,4	11,90
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	**242**	**0,3**	**10,21**	**238**	**3,1**	**10,47**
Behandlungseffekt (Veränderung der körperlichen Rollenfunktion vom Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert [97,5% KI]				2,8 [0,6; 4,9]		
Standardfehler				0,94		
Veränderung des körperlichen Schmerzes vom Basiswert bis Monat 6 (Mittelwert)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	243	45,4	11,82	237	43,9	11,57
Monat 6	243	43,3	13,63	237	45,6	11,20
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	**243**	**-2,2**	**11,56**	**237**	**1,6**	**12,00**
Behandlungseffekt (Veränderung des körperlichen Schmerzes vom Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert [97,5% KI]				3,8 [1,4; 6,2]		
Standardfehler				1,08		
Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung vom Basiswert bis Monat 6 (Mittelwert)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	245	35,0	9,11	237	35,5	8,45
Monat 6	245	34,9	11,69	237	36,7	10,04
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	**245**	**-0,1**	**8,96**	**237**	**1,3**	**8,45**

Behandlungseffekt (Veränderung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung vom Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert [97,5% KI]				1,3 [-0,4; 3,1]		
Standardfehler				0,79		
Veränderung der Vitalität vom Basiswert bis Monat 6 (Mittelwert)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	241	43,9	10,30	236	44,2	9,68
Monat 6	241	42,9	12,49	236	45,9	10,92
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	**241**	**-1,0**	**10,27**	**236**	**1,7**	**9,92**
Behandlungseffekt (Veränderung der Vitalität vom Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert [97,5% KI]				2,7 [0,6; 4,8]		
Standardfehler				0,92		
Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit vom Basiswert bis Monat 6 (Mittelwert)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	244	38,6	11,31	237	39,3	11,65
Monat 6	244	37,3	13,31	237	41,1	11,97
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	**244**	**-1,3**	**11,83**	**237**	**1,8**	**11,33**
Behandlungseffekt (Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit vom Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert [97,5% KI]				3,2 [0,8; 5,5]		
Standardfehler				1,06		
Veränderung der emotionalen Rollenfunktion vom Basiswert bis Monat 6 (Mittelwert)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	242	36,2	13,32	237	35,9	13,74
Monat 6	242	35,1	15,46	237	38,3	14,31
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	**242**	**-1,1**	**14,92**	**237**	**2,4**	**14,29**
Behandlungseffekt (Veränderung der emotionalen Rollenfunktion vom Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert [97,5% KI]				3,5 [0,5; 6,5]		
Standardfehler				1,34		
Veränderung des psychischen Wohlbefindens vom Basiswert bis Monat 6 (Mittelwert)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	241	41,8	11,30	236	43,4	10,17
Monat 6	241	39,4	15,07	236	44,5	11,83
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	**241**	**-2,4**	**13,30**	**236**	**1,1**	**10,77**

Behandlungseffekt (Veränderung des psychischen Wohlbefindens vom Basiswert bis Monat 6)	
Mittelwert [97,5 % KI]	3,6 [1,1; 6,0]
Standardfehler	1,11
Die angegebenen Werte wurden auf die allgemeine US-Bevölkerung normiert (normbasierter Score). MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung (*standard deviation*), KI – Konfidenzintervall	

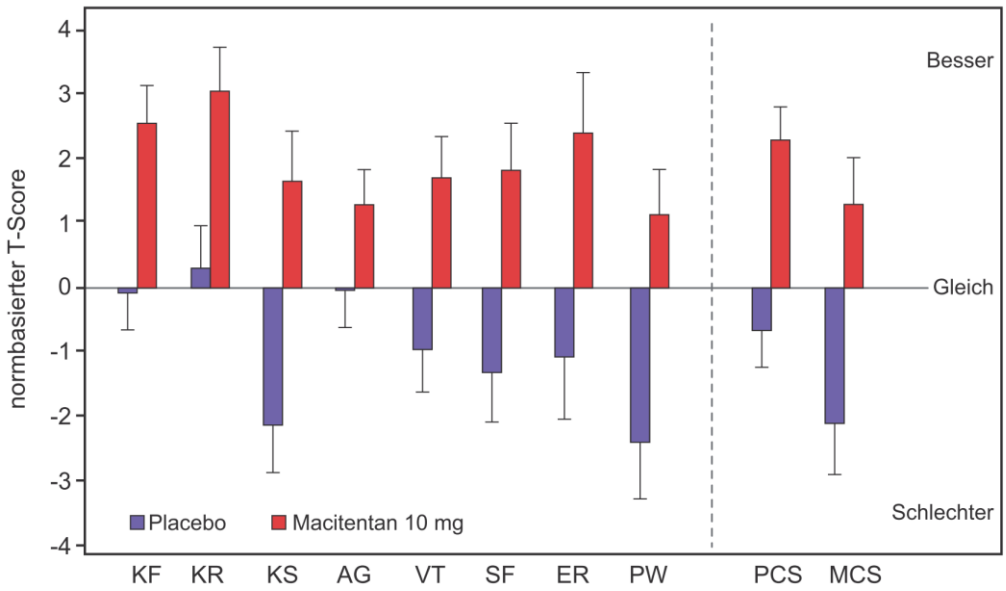


Abbildung 4-12: Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (nach SF-36) vom Basiswert bis Monat 6
Die Balken der Abbildung stellen die standardisierten Mittelwerte der normbasierten Scores unter Verwendung der 1998-SF-36v2-Norm und mit Imputation fehlender Werte dar. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. KF – körperliche Funktionsfähigkeit, KR – körperliche Rollenfunktion, KS – körperlicher Schmerz, AG – allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VT – Vitalität, SF – soziale Funktionsfähigkeit, ER – emotionale Rollenfunktion, PW – Psychisches Wohlbefinden, PCS – körperliche Summenskala, MCS – psychische Summenskala

Responder-Analyse

Neben der präspezifierten Analyse der Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36) als kontinuierliche Variable, wurde in einer veröffentlichten Post-hoc-Analyse die Zeit bis zur Verschlechterung der SF-36-Summenscores um mindestens 3 Punkte untersucht. Wie bereits zuvor beschrieben, handelt es sich hierbei um einen Wert, der generell als klinisch relevante Veränderung der SF-36-Scores angesehen wird. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 4-60 dargestellt.

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des körperlichen Summenscores ergab eine Reduktion des relativen Risikos unter Macitentan im Vergleich zu Placebo von 40 % (HR

[95% KI]: 0,60 [0,47; 0,76]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (Log-Rang-Test: p<0,0001).

Die Analyse der Zeit bis Verschlechterung des psychischen Summenscores um mindestens 3 Punkte wiederum ergab eine Reduktion des relativen Risikos unter Macitentan im Vergleich zu Placebo von 24% (HR [95% KI]: 0,76 [0,61; 0,95]). Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (Log-Rang-Test: p=0,0173).

Tabelle 4-60: Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der SF-36-Summenscores um mindestens 3 Punkte

Summenskala	**Behandlungseffekt von Macitentan 10 mg gegenüber Placebo** HR [95% KI], p-Wert (Log-Rang)
Zeit bis zur Verschlechterung des Summenscores des SF-36 um mindestens 3 Punkte	
Körperliche Summenskala (PCS)	0,60 [0,47; 0,76] p<0,0001
Psychische Summenskala (MCS)	0,76 [0,61; 0,95] p = 0,0173
HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, PCS – körperliche Summenskala (*physical component score*), MCS – psychische Summenskala (*mental component score*) Es handelt sich um eine veröffentlichte Post-hoc-Analyse [92]. Grundlage der Analyse war die All-randomized-Population	

Analyse ohne Imputation fehlender Werte

Die Auswertung der Ergebnisse des SF-36 ohne Imputation fehlender Werte zeigt grundsätzlich ähnliche Resultate wie die Auswertung mit Imputation (vgl. Abbildung 4-13). Sowohl die körperliche als auch die psychische Summenskala zeigen unabhängig von einer vorgenommenen Ersetzung fehlender Werte eine gegenüber Placebo deutliche Verbesserung zu Monat 6. Lediglich die Verbesserung der psychischen Summenskala zu Monat 12 ist ohne Imputation weniger stark ausgeprägt als mit Imputation. Zu diesem Zeitpunkt war die Rücklaufquote des SF-36 im Placebo-Arm jedoch deutlich niedriger als 70 % und liegt damit unter der vom G-BA angegebenen Grenze, unterhalb derer aussagekräftige Ergebnisse nicht zu erwarten sind.

Da eine Worst-case-Strategie zur Ersetzung fehlender Werte im SF-36 durchgeführt wurde und die Zahl der Therapieabbrüche, die früh in der Behandlungsphase auftraten, in der Placebo-Gruppe höher war als in der Macitentan-Gruppe, führt dies in Folge zu einer Benachteiligung der Placebo-Gruppe in der Auswertung und damit zu einem tendenziell größeren Behandlungseffekt als eine Analyse ohne Ersetzung. Würden hingegen die

fehlenden Angaben nicht ersetzt, so würden in der Analyse Informationen zu vielen Patienten fehlen (und zwar anteilmäßig mehr in der Placebo-Gruppe), was zu einer Benachteiligung der Macitentan-Gruppe führen würde.

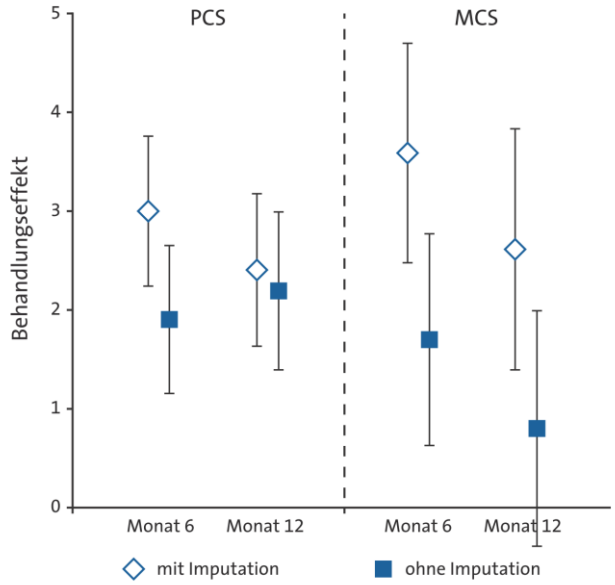


Abbildung 4-13: Vergleich des Behandlungseffektes im SF-36 mit und ohne Imputation
Dargestellt ist der placebokorrigierte Behandlungseffekt der körperlichen (PCS) und psychischen (MCS) Summenskala des SF-36 (Mittelwert ± Standardfehler). Es handelt sich um eine Post-hoc-Analyse [101].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen

Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für beide Summenscores des SF-36 keinen Beleg für eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-27 und Abbildung 4-28). Zudem ist der Therapieeffekt für beide Summenscores in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa ähnlich ausgeprägt wie in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht von einem unterschiedlichen Therapieffekt für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Anteil Patienten mit mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis (*treatment emergent adverse events*) bis EOT plus 28 Tage. Unerwünschte Ereignisse (UE) waren definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen, inklusive abnormer Laborergebnisse, Symptome oder Krankheiten, die während des Verlaufs der Studie auftrat, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stand. Als therapiebedingtes UE wurde jegliches UE bezeichnet, das zeitgleich mit der Anwendung der Studienmedikation auftrat, unabhängig davon, ob sein Auftreten in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stand. Unerwünschte Ereignisse schlossen folgende Punkte mit ein: - Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung - Anstieg in Frequenz oder Intensität einer bereits bestehenden episodischen Erkrankung oder bereits bestehender Beschwerden - Erkrankungen oder Beschwerden, die während der Anwendung der Studienmedikation bemerkt oder diagnostiziert wurden, auch wenn sie bereits vor dem Beginn der Studie vorgelegen haben könnten, sowie chronische, persistierende Erkrankungen oder Symptome, die bereits zum Basiswert vorlagen, aber sich nach dem Beginn der Studie verschlechterten - Fehlende Wirksamkeit in der Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit. - Ungewöhnliche Ergebnisse, z. B. EKG-Befunde, mussten als UE berichtet werden, wenn sie einen klinisch signifikanten Befund darstellten, der zur Basiswertbestimmung nicht vorlag oder sich während der Studie verschlechterte. - Ungewöhnliche Ergebnisse von Laborbefunden mussten als UE berichtet werden, wenn sie einen klinisch signifikanten Befund darstellten – unabhängig von einer möglichen Symptomatik –, der zur Basiswertbestimmung nicht vorlag, sich während der Studie verschlechterte oder zu einer Reduktion, zeitweiligen Unterbrechung oder permanenten Unterbrechung der Studienmedikation führte. Unerwünschte Ereignisse beinhalteten nicht folgende Punkte: - Medizinische oder chirurgische Prozeduren, z. B. chirurgische Eingriffe, Endoskopie, Zahnextraktion oder Transfusion. Im Gegensatz dazu wird jedoch das Ereigns, das zur jeweiligen Prozedur führte, als UE gezählt. Handelte es sich hierbei um ein schwerwiegendes Ereignis, musste es als SUE beschrieben werden. - Vorbestehende Erkrankungen oder Beschwerden, die sich nicht verschlechterten. - Situationen, in denen keine unerwünschte Veränderung vorlag, z. B. Krankenhausaufenthalte für selbstgewählte kosmetische Eingriffe oder aus sozialen oder Zweckmäßigkeitsgründen. - Überdosierung der Studienmedikation oder der Hintergrundtherapie, die nicht zu Anzeichen oder Symptomen führten. Die Intensität der UEs wurde mittels einer dreistufigen Klassifikation vom Prüfarzt als mild, moderat oder schwer beschrieben. Erhöhte sich die Intensität eines UE während des Verlaufs der Studie, wurde lediglich die höchste Intensität berichtet. Verringerte sich die Intensität, wurde keine Veränderung der Schwere vorgenommen.

Mild

Das Ereignis ist möglicherweise für den Patienten wahrnehmbar, beeinflusst seine täglichen Aktivitäten aber nicht und erfordert üblicherweise keine Intervention.

Moderat

Das Ereignis führt möglicherweise zu Unbehagen beim Patienten, die Ausführung der täglichen Aktivitäten kann eingeschränkt sein, eine Intervention ist möglicherweise notwendig.

Schwer

Das Ereignis löst möglicherweise bemerkenswertes Unbehagen beim Patienten aus, schränkt ihn meist in seinen täglichen Aktivitäten ein und beeinträchtigt möglicherweise die Fortsetzung der Studie. Eine Behandlung oder Intervention ist üblicherweise notwendig.

Ein mildes, moderates oder schweres UE kann, muss aber nicht gleichzeitig schwerwiegend sein. Diese Begriffe werden verwendet, um die Intensität eines spezifischen Ereignisses zu beschreiben (wie z. B. bei mildem, moderatem oder schwerem Myokardinfarkt). Ein schweres Ereignis kann jedoch auch von relativ geringfügiger medizinischer Bedeutung sein (wie z. B. schwere Kopfschmerzen) und muss nicht notwendigerweise schwerwiegend sein. Fieber von 39 °C, das nicht als schwer betrachtet wird, kann sich aber per Definition zu einem schwerwiegenden Ereignis entwickeln, wenn es einen Krankenhausaufenthalt um einen Tag verlängert.

Unerwünschte Ereignisse wurden zusätzlich nach bevorzugtem Term (*prefered term*, PT) und System-Organ-Klasse (*system organ class*, SOC) der MedDRA-Klassifikation, Version 15.0, zusammengefasst.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden, es liegen jedoch sonstige das

Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. So setzt die Auswertung der Ereignisse des Endpunkts als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios, Odds Ratios und absoluter Risikodifferenz samt zugehöriger Konfidenzintervalle gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Zeitpunkt ausgewertet werden [94]. In die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurden jedoch sämtliche UE eingeschlossen, die vom Zeitpunkt der Basiswerterhebung bis zum Ende der Behandlung plus 28 Tage aufgetreten waren, d. h. es fand eben nicht eine Auswertung zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt statt.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: All-treated**			
Intervention	Placebo N=249		Macitentan 10 mg N=242	
Anzahl Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis				
	n	%	n	%
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	240	96,4	229	94,6
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis schwerer Intensität	112	45,0	84	34,7
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	0,98 [0,94; 1,02]	0,66 [0,28; 1,58]	-1,8 [-5,4; 1,9]	0,3884
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis schwerer Intensität	0,77 [0,61; 0,99]	0,65 [0,45; 0,94]	-10,3 [-18,9; -1,7]	0,0215
RR, das zugehörige 95 % KI und der p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt. Weiterhin dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche OR oder – sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger waren als 5 – exakte, nach der PROC-FREQ-Prozedur bestimmte OR. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode. Sämtliche Berechnungen wurden post-hoc durchgeführt. KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR - Odds Ratio, RD - absolute Risikodifferenz				

Hauptanalyse

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse (UE) wurde auf Grundlage der All-treated-Population durchgeführt. Ausgewertet wurden sämtliche UE, die bis zu EOT plus 28 Tage auftraten. Wechselten Patienten nach dem Ende der Behandlung unmittelbar in die offene Extensionsstudie SERAPHIN-OL, wurden UE, die zwar noch innerhalb der 28-tägigen Follow-up-Periode auftraten, nicht im Studienbericht zu SERAPHIN, sondern im Studienbericht der Extensionsstudie erfasst, da die Patienten in diesem Zeitraum bereits die Studienmedikation der Extensionsstudie einnahmen. Aufgrund der sehr langen Dauer der doppelblinden Behandlungsphase ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich die Interpretation der Sicherheitsergebnisse hierdurch verändert.

Insgesamt trat im Verlauf der Behandlungsphase von SERAPHIN bei 94,6 % der Patienten im Macitentan-Arm und bei 96,4 % der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE auf. Dies entspricht einer RR [95 % KI] im Vergleich von Macitentan zu Placebo von 0,98 [0,94; 1,02] und einer absoluten RD [95 % KI] von -1,8 Prozentpunkten [-5,4 %-P.; 1,9 %-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,3884).

Neben der Gesamtrate der UE wurde auch der Anteil der Patienten ausgewertet, bei denen mindestens ein UE schwerer Intensität aufgetreten war. Als UE schwerer Intensität wurde ein UE dann eingestuft, wenn es ein bemerkenswertes Unbehagen beim Patienten auslöst, ihn meist bei seinen täglichen Aktivitäten einschränkt oder möglicherweise die Fortsetzung der Studie beeinträchtigt. Üblicherweise ist eine Behandlung oder eine Intervention im Zusammenhang mit schweren UE notwendig. Es ist zudem wichtig darauf hinzuweisen, dass ein schweres UE auch von geringer klinischer Relevanz sein kann und nicht zwangsläufig mit einem schwerwiegenden UE gleichzusetzen ist.

Schwere UE traten in SERAPHIN bei 34,7 % der Patienten im Macitentan-Arm auf und damit deutlich seltener als bei Patienten im Placebo-Arm (45,0 %). Dies entspricht einer Verringerung des relativen Risikos von 23 % (RR [95 % KI]: 0,77 [0,61; 0,99]) und des absoluten Risikos von 10,3 Prozentpunkten (RD [95 % KI]: -10,3 %-P. [-18,9 %-P.; -1,7 %-P.]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p=0,0215).

Nebenanalysen

Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts

Die folgende Tabelle 4-64 zeigt die vom G-BA im Beratungsgespräch zu Macitentan [11] geforderten Sensitivitätsanalysen der UE unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“. Wichtig hierbei ist, dass ein Ausschluss der UE, die mit dem primären Endpunkt assoziiert sind, auf Ebene der bevorzugten Bezeichnungen nicht möglich ist. Zwar besteht mit „Pulmonal arterielle Hypertonie“ eine PT, die eine gewisse Überdeckung mit Ereignissen des primären Endpunkts besitzt, diese Überdeckung ist jedoch nicht ausreichend für ein zuverlässiges Ergebnis. Zudem mussten die Ereignisse des primären Endpunkts zwingend vom CEC als Endpunktereignis bestätigt werden. „Pulmonal arterielle Hypertonie“ konnte daher nicht als Grundlage der zuvor beschriebenen Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts herangezogen werden. Stattdessen wurden in der Sensitivitätsanalyse sämtliche UE ausgeschlossen, deren Start-Datum mit dem Start-Datum eines MM-Ereignisses zusammenfällt oder die später begannen.

Werden die mutmaßlichen Ereignisse des primären Endpunkts aus der Analyse der unerwünschten Ereignisse ausgeschlossen, so ergibt sich in der Betrachtung der Raten über den gesamten Behandlungszeitraum zunächst ein ähnliches Bild wie ohne Ausschluss dieser Ereignisse. Bei 90,9 % der Patienten im Macitentan-Arm trat im Laufe der gesamten Behandlungsphase ein UE auf, während dies bei 90,0 % der Patienten im Placebo-Arm der Fall war. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist genauso wie in der Analyse

der UE unter Einschluss der Ereignisse des primären Endpunkts auch hier statistisch nicht signifikant (Barnards exakter Text: p=0,7744). Risk Ratio [95 % KI] und absolute Risikodifferenz [95 % KI] betragen 1,01 [0,95; 1,07] bzw. 0,9 %-P. [-4,3 %-P.; 6,2 %-P.].

Die Rate der UE schwerer Intensität war in der Analyse unter Ausschluss der mutmaßlichen Ereignisse des primären Endpunkts in der Placebo-Gruppe höher als in der Macitentan-Gruppe (RR [95 % KI]: 0,81 [0,62; 1,07], RD [95 % KI]: 6,1 %-P. [-14,1 %-P.; 2,0 %-P.]. Die Ergebnisse sind damit grundsätzlich konsistent mit der Hauptanalyse unter Einschluss der mutmaßlichen MM-Ereignisse, im Gegensatz zu dieser war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Sensitivitätsanalyse hingegen statistisch nicht signifikant (Barnards exakter Text: p=0,1438).

Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts in SERAPHIN

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: All-treated**			
Intervention	Placebo N=249		Macitentan 10 mg N=242	
Anzahl Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis				
	n	%	n	%
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	224	90,0	220	90,9
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis schwerer Intensität	81	32,5	64	26,4
Behandlungseffekt (Macitentan gegenüber Placebo)				
	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	1,01 [0,95; 1,07]	1,12 [0,61; 2,04]	0,9 [-4,3; 6,2]	0,7744
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis schwerer Intensität	0,81 [0,62; 1,07]	0,75 [0,51; 1,10]	-6,1 [-14,1; 2,0]	0,1438
Da es nicht möglich ist, UE, die mit dem primären Endpunkt „Zeit bis zum ersten CEC-bestätigten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ assoziiert sind, auf Ebene der PT auszuschließen, werden in der Sensitivitätsanalyse sämtliche UE ausgeschlossen, deren Start-Datum mit dem Start-Datum des jeweiligen M/M-Ereignisses zusammenfällt oder die später begannen. Dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche RR und OR. Sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger als 5 waren, wurden exakte Werte berechnet. Für die Berechnung der RR wurde hierfür die Farrington-Manning-Methode verwendet, für die Berechnung der OR die PROC-FREQ-Prozedur. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode. Der p-Wert schließlich wurde anhand Barnards exaktem Test berechnet. Sämtliche Analysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR – Odds Ratio, RD – absolute Risikodifferenz				

Aufteilung nach bevorzugter Bezeichnung oder System-Organ-Klasse

Tabelle 4-65 zeigt eine Auswertung der in der gesamten Behandlungsphase aufgetretenen UE nach bevorzugter Bezeichnung (*preferred term*, PT), der sie zuzuorden sind.

Das am häufigsten beobachtete UE während der Behandlungsphase war die Verschlechterung der PAH (berichtet als PT „Pulmonal arterielle Hypertonie“); sie trat bei 21,9 % in der Macitentan-Gruppe und bei 34,9 % in der Placebo-Gruppe auf. Die nächsthäufigeren UE waren periphere Ödeme (Macitentan: 18,2 % vs. Placebo: 18,1 %) und Rechtsherzversagen (22,5 % vs. 13,2 %).

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestanden insbesondere in Bezug auf Pulmonal arterielle Hypertonie (21,9 % vs. 34,9 %) und Rechtsherzversagen (22,5 % vs. 13,2 %), von denen häufiger Patienten im Placebo-Arm betroffen waren, sowie in Bezug auf Anämie (13,2 % vs. 3,2 %) und Bronchitis (11,6 % vs. 5,6 %), die häufiger im Macitentan-Arm aufgetreten waren. Anämie wurde zudem als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse ausgewertet (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.13).

Tabelle 4-65: Auflistung der unerwünschten Ereignisse nach bevorzugter Bezeichnung (MedDRA Version 15), die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren

	Placebo		**Macitentan 10 mg**	
N	249		242	
	n	%	n	%
Patienten mit mindestens einem UE	240	96,4	229	94,6
Pulmonal arterielle Hypertonie	87	34,9	53	21,9
Periphere Ödeme	45	18,1	44	18,2
Infektion der oberen Atemwege	33	13,3	37	15,3
Nasopharyngitis	26	10,4	34	14,0
Kopfschmerz	22	8,8	33	13,6
Rechtsherzversagen	56	22,5	32	13,2
Anämie	8	3,2	32	13,2
Bronchitis	14	5,6	28	11,6
Schwindel	27	10,8	26	10,7
Diarrhöe	17	6,8	22	9,1
Husten	30	12,0	21	8,7
Infektion des Harntrakts	14	5,6	21	8,7
Brustschmerzen	20	8,0	19	7,9
Dyspnoe	22	8,8	18	7,4
Schlaflosigkeit	10	4,0	17	7,0
Hypotonie	11	4,4	15	6,2
Pharyngitis	7	2,8	15	6,2
Virale Infektion der Atemwege	9	3,6	15	6,2
Hypokaliämie	14	5,6	14	5,8
Influenza	4	1,6	14	5,8
Palpitationen	13	5,2	12	5,0
Übelkeit	13	5,2	12	5,0
Thrombocytopenie	7	2,8	12	5,0
Synkope	21	8,4	11	4,5
Erbrechen	17	6,8	10	4,1
Pneumonie	13	5,2	10	4,1
Rückenschmerzen	21	8,4	9	3,7
Erschöpfung	15	6,0	9	3,7

Extremitätenschmerz	15	6,0	7	2,9
Dyspepsie	14	5,6	7	2,9

Bevorzugte Bezeichnungen, bei denen der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ≥5 Prozentpunkte war, sind grau hinterlegt (hellgrau – Inzidenz in Macitentan-Gruppe höher, mittelgrau – Inzidenz in Placebo-Gruppe höher). Grundlage der Analyse war die All-treated-Population.

UE – Unerwünschtes Ereignis

Das Ergebnis der Auswertung der UE nach System-Organ-Klasse (*system organ class*, SOC) in Tabelle 4-66 spiegelt letztlich das Ergebnis der Aufteilung nach PT wider. Die Unterschiede in SOC, bei denen ein häufigeres Auftreten entsprechender UE im Macitentan-Arm beobachtet wurde, wie z. B. Infektionen und parasitäre Erkrankungen (61,6 % vs. 53,8 %) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (8,8 % vs. 22,3 %) lassen sich zu einem wesentlichen Anteil durch die Unterschiede in Bezug auf die PT „Bronchitis“ (und andere Erkrankungen der Atemwege) bzw. durch die Unterschiede in Bezug auf „Anämie“ erklären.

Im Gegenzug war die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, in der mehr UE im Placebo-Arm als im Macitentan-Arm beobachtet wurden, überwiegend durch die Unterschiede der PT „Pulmonal arterielle Hypertonie“ geprägt, während sich die Unterschiede in der SOC „Herzerkrankungen“ sehr wesentlich durch Unterschiede in Bezug auf „Rechtsherzversagen“ erklären lassen.

Tabelle 4-66: Auflistung der unerwünschten Ereignisse nach System-Organ-Klasse (MedDRA Version 15)

	Placebo		**Macitentan 10 mg**	
N	249		242	
	n	%	n	%
Patienten mit mindestens einem UE	240	96,4	229	94,6
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	134	53,8	149	61,6
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	146	58,6	112	46,3
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	86	34,5	87	36,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	84	33,7	85	35,1
Erkrankungen des Nervensystems	72	28,9	75	31,0
Herzerkrankungen	90	36,1	62	25,6
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	58	23,3	56	23,1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22	8,8	54	22,3
Untersuchungen	52	20,9	48	19,8
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	26	10,4	42	17,4
Gefäßerkrankungen	24	9,6	40	16,5
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	46	18,5	36	14,9
Psychiatrische Erkrankungen	28	11,2	34	14,0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29	11,6	27	11,2
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	8	3,2	26	10,7
Augenerkrankungen	9	3,6	24	9,9
Affektionen der Leber und der Gallenblase	13	5,2	11	4,5
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10	4,0	7	2,9
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	7	2,8	7	2,9
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9	3,6	5	2,1
Erkrankungen des Immunsystems	1	0,4	4	1,7
Endokrine Erkrankungen	4	1,6	4	1,7
Chirurgische und medizinische Eingriffe	7	2,8	3	1,2

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	2	0,8	0	0
Bevorzugte Bezeichnungen, bei denen der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ≥5 Prozentpunkte war, sind grau hinterlegt (hellgrau – Inzidenz in Macitentan-Gruppe höher, mittelgrau – Inzidenz in Placebo-Gruppe höher). Grundlage der Analyse war die All-treated-Population. UE – Unerwünschtes Ereignis				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für diesen Endpunkt keinen Beleg für eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-29 und Abbildung 4-30). Zudem ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zumindest für die Auswertung der schweren UE in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa stärker ausgeprägt als in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation tendenziell von einer Unterschätzung des Therapieffekts für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.11 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) bis EOT plus 28 Tage. Als SUE wird durch die Leitlinien der International Conference on Harmonisation (ICH) jegliches UE definiert, das zumindest eines der folgenden Kriterien erfüllt: - Es ist tödlich. - Es ist lebensbedrohlich. - Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts. - Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung. - Es handelt sich um eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler. - Es ist medizinisch bedeutsam oder setzt eine Intervention voraus, um zumindest eines der oben gelisteten Ergebnisse zu verhindern. Lebensbedrohlich bezieht sich in diesem Zusammenhang auf ein Ereignis, in dem der Proband/Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses zu versterben drohte, jedoch nicht auf ein Ereignis, das hypothetischer weise zum Tod hätte führen können, wenn es schwerer gewesen wäre. Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder zur Hospitalisierung führen, können ebenfalls als SUE angesehen werden, sofern sie ausgehend von einem angemessenen medizinischen Urteil den Patienten in Gefahr bringen und medizinische oder chirurgische Intervention erforderlich machen könnten, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse abzuwenden. Zur Operationalisierung der UE siehe auch Tabelle 4-61.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden, es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. So setzt die Auswertung der Ereignisse des Endpunkts als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios, Odds Ratios und absoluter Risikodifferenz samt zugehöriger Konfidenzintervalle gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Zeitpunkt ausgewertet werden [94]. In die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurden jedoch sämtliche UE eingeschlossen, die vom Zeitpunkt der Basiswerterhebung bis zum Ende der Behandlung plus 28 Tage aufgetreten waren, d. h. es fand eben nicht eine Auswertung zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt statt.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: All-treated**			
Intervention	Placebo N=249		Macitentan 10 mg N=242	
Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis				
	n	%	n	%
Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	137	55,0	109	45,0
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	0,82 [0,68; 0,99]	0,67 [0,47; 0,96]	-10,0 [-18,8; -1,2]	0,0303
RR, das zugehörige 95 % KI und der p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt. Weiterhin dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche OR oder – sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger waren als 5 – exakte, nach der PROC-FREQ-Prozedur bestimmte OR. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode. Sämtliche Berechnungen wurden post-hoc durchgeführt. KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR - Odds Ratio, RD - absolute Risikodifferenz				

Hauptanalyse

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse (UE) wurde auf Grundlage der All-treated-Population durchgeführt.

Insgesamt trat im Verlauf der Behandlungsphase von SERAPHIN bei 45,0 % der Patienten im Macitentan-Arm und bei 55,0 % der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein SUE auf. Dies entspricht einer Verringerung des relativen Risikos von 18 % (RR [95 % KI]: 0,82 [0,68; 0,99]) bzw. einer Verringerung des absoluten Risikos von 10,0 Prozentpunkten (RD [95 % KI]: -10,0 %-P. [-18,8 %-P.; -1,2 %-P.]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p=0,0303).

Nebenanalysen

Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts

Die folgende Tabelle 4-70 zeigt die vom G-BA im Beratungsgespräch zu Macitentan [11] geforderten Sensitivitätsanalysen der SUE unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis". Wichtig hierbei ist,

dass ein Ausschluss der UE, die mit dem primären Endpunkt assoziiert sind, auf Ebene der bevorzugten Bezeichnungen nicht möglich ist. Zwar besteht mit „Pulmonal arterielle Hypertonie“ eine PT, die eine gewisse Überdeckung mit Ereignissen des primären Endpunkts besitzt, diese Überdeckung ist jedoch nicht ausreichend für ein zuverlässiges Ergebnis. Zudem mussten die Ereignisse des primären Endpunkts zwingend vom CEC als Endpunktereignis bestätigt werden. „Pulmonal arterielle Hypertonie“ konnte daher nicht als Grundlage der zuvor beschriebenen Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts herangezogen werden. Stattdessen wurden in der Sensitivitätsanalyse sämtliche UE ausgeschlossen, deren Start-Datum mit dem Start-Datum eines MM-Ereignisses zusammenfällt, oder die später begannen.

Die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der mutmaßlichen Ereignisse des primären Endpunkts zeigt ein zur Hauptanalyse grundsätzlich konsistentes Ergebnis. In der Behandlungsphase traten nach Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts bei 36,0 % der Patienten im Macitentan-Arm und bei 43,0 % im Placebo-Arm mindestens ein SUE auf. Dies entspricht einer numerischen Reduktion des relativen Risikos von 16 % (RR [95 % KI]: 0,84 [0,67; 1,04]) und einer numerischen Reduktion des absoluten Risikos um 7,0 Prozentpunkte (RD [95 % KI]: -7,0 %-P. [-15,6 %-P.; 1,6 %-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (Barnards exakter Test: p=0,1277).

Tabelle 4-70: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts in SERAPHIN

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: All-treated**			
Intervention	Placebo N=249		Macitentan 10 mg N=242	
Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis				
	n	%	n	%
Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	107	43,0	87	36,0
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	0,84 [0,67; 1,04]	0,75 [0,52; 1,07]	-7,0 [-15,6; 1,6]	0,1277

Da es nicht möglich ist, UE, die mit dem primären Endpunkt „Zeit bis zum ersten CEC-bestätigten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ assoziiert sind, auf Ebene der PT auszuschließen, werden in der Sensitivitätsanalyse sämtliche UE ausgeschlossen, deren Start-Datum mit dem Start-Datum des jeweiligen M/M-Ereignisses zusammenfällt oder die später begannen.

Dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche RR und OR. Sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger als 5 waren, wurden exakte Werte berechnet. Für die Berechnung der RR wurde hierfür die Farrington-Manning-Methode verwendet, für die Berechnung der OR die PROC-FREQ-Prozedur. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode. Der p-Wert schließlich wurde anhand Barnards exaktem Test berechnet. Sämtliche Analysen wurden *post-hoc* durchgeführt.

KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR – Odds Ratio, RD – absolute Risikodifferenz

Aufteilung nach bevorzugter Bezeichnung oder System-Organ-Klasse

Tabelle 4-71 zeigt eine Auswertung der in der gesamten Behandlungsphase aufgetretenen SUE nach PT, der sie zuzuordnen sind. Der Großteil der aufgetretenen SUE sind primär der zugrundeliegenden Erkrankung und damit voraussichtlich nicht der Studienmedikation zuzurechnen. Die am häufigsten nach PT aufgetretenen SUE in SERAPHIN waren die Verschlechterung der pulmonal arteriellen Hypertonie (Macitentan: 13,2 % vs. Placebo: 22,5 %) und das Rechtsherzversagen (9,5 % vs. 16,1 %). Ebenfalls häufig aufgetreten waren auch Anämie (2,5 % vs. 0,4 %), Pneumonie (1,7 % vs. 3,2 %) und Synkope (1,7 % vs. 3,2 %).

Tabelle 4-71: Auflistung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach bevorzugter Bezeichnung (MedDRA Version 15), die bei mindestens 3 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren

	Placebo		**Macitentan 10 mg**	
N	249		242	
	n	%	n	%
Patienten mit mindestens einem SUE	137	55,0	109	45,0
Pulmonal arterielle Hypertonie	56	22.5	32	13.2
Rechtsherzversagen	40	16.1	23	9.5
Anämie	1	0.4	6	2.5
Pneumonie	8	3.2	4	1.7
Synkope	6	2.4	4	1.7
Vorhofflimmern	2	0.8	4	1.7
Hämoptysis	4	1.6	3	1.2
Brustschmerz	1	0.4	3	1.2
Atemstillstand	2	0.8	3	1.2
Infektion des Harntrakts	3	1.2	2	0.8

Bevorzugte Bezeichnungen, bei denen der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ≥1 Prozentpunkte war, sind grau hinterlegt (hellgrau – Inzidenz in Macitentan-Gruppe höher, mittelgrau – Inzidenz in Placebo-Gruppe höher). Grundlage der Analyse war die All-treated-Population.

SUE – schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aufgeteilt nach SOC zeigt Tabelle 4-72. Am häufigsten traten in der Behandlungsphase von SERAPHIN SUE in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (18,6 % vs. 26,5 %) auf. Ebenfalls häufig waren „Herzerkrankungen“ (13,6 % vs. 20,1 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (8,3 % vs. 9,6 %).

Tabelle 4-72: Auflistung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach System-Organ-Klasse (MedDRA Version 15)

	Placebo		**Macitentan 10 mg**	
N	249		242	
	n	%	n	%
Patienten mit mindestens einem SUE	137	55,0	109	45,0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	66	26,5	45	18,6
Herzerkrankungen	50	20,1	33	13,6
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24	9,6	20	8,3
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7	2,8	11	4,5
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3	1,2	9	3,7
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7	2,8	8	3,3
Erkrankungen des Nervensystems	10	4,0	6	2,5
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6	2,4	6	2,5
Untersuchungen	2	0,8	5	2,1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1	0,4	5	2,1
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6	2,4	3	1,2
Gefäßerkrankungen	8	3,2	2	0,8
Affektionen der Leber und der Gallenblase	4	1,6	2	0,8
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4	1,6	2	0,8
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2	0,8	2	0,8
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2	0,8	1	0,4
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5	2,0	1	0,4
Psychiatrische Erkrankungen	2	0,8	1	0,4
Augenerkrankungen	0	0	1	0,4
Endokrine Erkrankungen	0	0	1	0,4
Chirurgische und medizinische Eingriffe	2	0,8	1	0,4

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	2	0,8	0	0
Bevorzugte Bezeichnungen, bei denen der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ≥2 Prozentpunkte war, sind grau hinterlegt (hellgrau – Inzidenz in Macitentan-Gruppe höher, mittelgrau – Inzidenz in Placebo-Gruppe höher). Grundlage der Analyse war die All-treated-Population. SUE – Unerwünschtes Ereignis				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für diesen Endpunkt keinen Beleg für eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-31). Zudem ist der Therapieeffekt in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa stärker ausgeprägt als in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation tendenziell von einer Unterschätzung des Therapieffekts für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.12 Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig abbrachen. Die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse werden analog zur Darstellung der UE nach System-Organ-Klasse (*system organ class*, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (*preferred term*, PT) der MedDRA-Klassifikation, Version 15, zusammengefasst. Zur Operationalisierung der UE siehe auch Tabelle 4-61.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden, es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. So setzt die Auswertung der Ereignisse des Endpunkts als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios, Odds Ratios und absoluter Risikodifferenz samt zugehöriger Konfidenzintervalle gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Zeitpunkt ausgewertet werden [94]. In die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurden jedoch sämtliche UE eingeschlossen, die vom Zeitpunkt der Basiswerterhebung bis zum Ende der Behandlung plus 28 Tage aufgetreten waren, d. h. es

fand eben nicht eine Auswertung zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt statt.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: All-treated**			
Intervention	Placebo N=249		Macitentan 10 mg N=242	
Anzahl Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis				
	n	%	n	%
Therapieabbrecher wegen eines unerwünschten Ereignisses	31	12,4	26	10,7
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Therapieabbrecher wegen eines unerwünschten Ereignisses	0,86 [0,50; 1,43]	0,85 [0,49; 1,47]	-1,7 [-7,4; 4,0]	0,5759

RR, das zugehörige 95 % KI und der p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt. Weiterhin dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche OR oder – sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger waren als 5 – exakte, nach der PROC-FREQ-Prozedur bestimmte OR. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode.

Sämtliche Berechnungen wurden post-hoc durchgeführt.

KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR - Odds Ratio, RD - absolute Risikodifferenz

Hauptanalyse

Die Analyse der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wurde auf Grundlage der All-treated-Population durchgeführt.

Macitentan wurde in der SERAPHIN-Studie gut vertragen. Therapieabbrüche traten bei 10,7 % in der Macitentan-Gruppe auf. Im Vergleich dazu brachen 12,4 % in der Placebo-Gruppe die Therapie wegen des Auftretens unerwünschter Ereignisse ab. Im Vergleich zwischen Macitentan und Placebo war kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf

Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zu beobachten (RR [95 % KI]: 0,86 [0,50; 1,43], RD [95 % KI]: -1,7 %-P. [-7,4 %-P.; 4,0 %-P.], p=0,5759).

Nebenanalysen

Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts

Die folgende Tabelle 4-76 zeigt die vom G-BA im Beratungsgespräch zu Macitentan [11] geforderten Sensitivitätsanalysen der SUE unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“. Wichtig hierbei ist, dass ein Ausschluss der UE, die mit dem primären Endpunkt assoziiert sind, auf Ebene der bevorzugten Bezeichnungen nicht möglich ist. Zwar besteht mit „Pulmonal arterielle Hypertonie“ eine PT, die eine gewisse Überdeckung mit Ereignissen des primären Endpunkts besitzt, diese Überdeckung ist jedoch nicht ausreichend für ein zuverlässiges Ergebnis. Zudem mussten die Ereignisse des primären Endpunkts zwingend vom CEC als Endpunktereignis bestätigt werden. „Pulmonal arterielle Hypertonie“ konnte daher nicht als Grundlage der zuvor beschriebenen Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts herangezogen werden. Stattdessen wurden in der Sensitivitätsanalyse sämtliche UE ausgeschlossen, deren Start-Datum mit dem Start-Datum eines MM-Ereignisses zusammenfällt, oder die später begannen.

Die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der mutmaßlichen Ereignisse des primären Endpunkts zeigt ein zur Hauptanalyse konsistentes Ergebnis. In der Behandlungsphase brachen nach Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts 7,4 % der Patienten im Macitentan-Arm und 7,2 % im Placebo-Arm die Therapie wegen eines UE ab. Dies entspricht einer Risk Ratio [95 % KI] von 1,03 [0,55; 1,93]) sowie einer absoluten Risikodifferenz [95 % KI] von 0,2 %-P. [-4,4 %-P.; 4,8 %-P.]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (Barnards exakter Test: p=0,9478).

Tabelle 4-76: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ unter Ausschluss der Ereignisse des primären Endpunkts in SERAPHIN

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: All-treated**			
Intervention	Placebo N=249		Macitentan 10 mg N=242	
Anzahl Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis				
	n	%	n	%
Therapieabbrecher wegen eines unerwünschten Ereignisses	18	7,2	18	7,4
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Therapieabbrecher wegen eines unerwünschten Ereignisses	1,03 [0,55; 1,93]	1,03 [0,52; 2,03]	0,2 [-4,4; 4,8]	0,9478

Da es nicht möglich ist, UE, die mit dem primären Endpunkt „Zeit bis zum ersten CEC-bestätigten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ assoziiert sind, auf Ebene der PT auszuschließen, werden in der Sensitivitätsanalyse sämtliche UE ausgeschlossen, deren Start-Datum mit dem Start-Datum des jeweiligen M/M-Ereignisses zusammenfällt oder die später begannen.

Dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche RR und OR. Sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger als 5 waren, wurden exakte Werte berechnet. Für die Berechnung der RR wurde hierfür die Farrington-Manning-Methode verwendet, für die Berechnung der OR die PROC-FREQ-Prozedur. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode. Der p-Wert schließlich wurde anhand Barnards exaktem Test berechnet. Sämtliche Analysen wurden *post-hoc* durchgeführt.

KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR – Odds Ratio, RD – absolute Risikodifferenz

Aufteilung nach bevorzugter Bezeichnung oder System-Organ-Klasse

Tabelle 4-77 zeigt eine Auswertung der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, aufgeteilt nach PT des zugrundliegenden UE. Hauptgrund für den vorzeitigen Abbruch der Studienbehandlung waren UE, die in Beziehung zur zugrunde liegenden Erkrankung standen, vorwiegend die Verschlechterung der PAH oder Rechtsherzversagen.

Tabelle 4-77: Auflistung der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach bevorzugter Bezeichnung des zugrundeliegenden unerwünschten Ereignisses (MedDRA Version 16), die bei mindestens 3 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren (gesamte Behandlungsphase)

	Placebo		**Macitentan 10 mg**	
N	249		242	
	n	%	n	%
Therapieabbrecher aufgrund eines UE	31	12,4	26	10,7
Pulmonal arterielle Hypertonie	10	4,0	4	1,7
Rechtsherzversagen	6	2,4	4	1,7
Leberfunktionstest anomal	2	0,8	3	1,2
Kopfschmerz	0	0	3	1,2

Bevorzugte Bezeichnungen, bei denen der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ≥1 % war, sind grau hinterlegt (hellgrau – Inzidenz in Macitentan-Gruppe höher, mittelgrau – Inzidenz in Placebo-Gruppe höher). Grundlage der Analyse war die All-treated-Population.

UE – unerwünschtes Ereignis

Die Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse aufgeteilt nach SOC zeigt Tabelle 4-78. Am häufigsten wurde die Behandlung in SERAPHIN wegen UE der SOC „Untersuchungen“ (Macitentan: 2,5 % vs. Placebo: 0,8 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (2,1 % vs. 4,8 %) und „Herzerkrankungen“ (2,1 % vs. 3,6 %) abgebrochen.

Tabelle 4-78: Auflistung der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach System-Organ-Klasse (MedDRA Version 15)

	Placebo		**Macitentan 10 mg**	
N	249		242	
	n	%	n	%
Therapieabbrecher aufgrund eines UE	31	12,4	26	10,7
Untersuchungen	2	0,8	6	2,5
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12	4,8	5	2,1
Herzerkrankungen	9	3,6	5	2,1
Erkrankungen des Nervensystems	2	0,8	4	1,7
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1	0,4	3	1,2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1	0,4	2	0,8
Affektionen der Leber und der Gallenblase	2	0,8	2	0,8
Gefäßerkrankungen	0	0	1	0,4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2	0,8	1	0,4
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	1	0,4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2	0,8	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	0,4	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1	0,4	0	0
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1	0,4	0	0

Bevorzugte Bezeichnungen, bei denen der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ≥1 Prozentpunkte war, sind grau hinterlegt (hellgrau – Inzidenz in Macitentan-Gruppe höher, mittelgrau – Inzidenz in Placebo-Gruppe höher). Grundlage der Analyse war die All-treated-Population.

UE – Unerwünschtes Ereignis

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für diesen Endpunkt keinen Beleg für eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-32). Zudem ist der Therapieeffekt in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa stärker ausgeprägt als in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation tendenziell von einer Unterschätzung des Therapieffekts für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse bis EOT plus 28 Tage. Zur Operationalisierung der UE siehe auch Tabelle 4-61. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren „Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktion“, „Verringerung des Hämoglobins“, „Ödeme“ und „Hypotonie“. Die bevorzugten Begriffe (*preferred terms*, PT) dieser Gruppierungen wurden vor der Entblindung ausgewählt. Zur Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurde folgendermaßen vorgegangen: <u>Ödeme</u> PTs aus der Gesamtliste der UE wurden in diese Gruppierung aufgenommen, wenn sie in den SMQs „Hämodynamische Ödeme, Effusionen und Flüssigkeitseinlagerungen“ (*Haemodynamic oedema, effusions and fluid overload*) auftauchten. Aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung wurden die PTs für pulmonale Ödeme, pleurale Effusionen, perikardiale Effusionen und Gelenksschwellungen von dieser Gruppierung ausgenommen. Zusätzliche PTs, die nicht innerhalb der genannten SMQs enthalten waren, aber dieser Gruppierung zugerechnet wurden, sind mit einem Stern markiert (siehe unten): - Ödem der Augen (*eye oedema*)* - Ödem des Augenlids (*eyelid oedema*)* - Ödem des Gesichts (*face oedema*)* - Flüssigkeitseinlagerung (*fluid overload*) - Flüssigkeitsretention (*fluid retention*) - Generalisiertes Ödem (*generalised oedema*) - Lokalisiertes Ödem (*localised oedema*) - Ödem (*oedema*) - Peripheres Ödem (*oedema peripheral*) - Orbitales Ödem (*orbital oedema*)* - Periorbitales Ödem (*periorbital oedema*)* - Schwellung des Gesichts (*swelling face*)* - Ascites (*ascites*) - Hypervolämie (*hypervolaemia*) - Hydrothorax (*hydrothorax*) - Lymphödem (*lymphoedema*) - Flüssigkeitsansammlung im Becken (*pelvic fluid collection*) <u>Verringerung des Hämoglobins</u> PTs aus der Gesamtliste der UE wurden in diese Gruppierung aufgenommen, wenn sie in den SMQs „Hämotopoetische Erythropenie“ (*haematopoietic erythropenia*) oder „Hämatopoetische Zytopenien, die mehr als einen Zelltyp des Blutes betreffen“ (*haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell*) auftauchten. Zusätzliche PTs, die nicht innerhalb der genannten SMQs enthalten waren, aber dieser Gruppierung zugerechnet wurden, sind mit einem Stern markiert (siehe unten).

In den Fällen, in denen die Inzidenz eines PT im Datensatz null war, d. h. das Ereignis bei keinem Patienten aufgetreten war, wurde der Term nicht in die UE-Tabelle aufgenommen. Ausgehend von den oben beschriebenen Suchkriterien enthält die folgende Liste die PTs der Gruppierung „Verringerung des Hämoglobins“, die zumindest einmal innerhalb der Studie berichtet wurden:

- Anämie (*anaemia*)
- Autoimmunhämolytische Anämie (*anaemia haemolytic autoimmune*)*
- Megaloblastäre Anämie (*anaemia megaloblastic*)*
- Erythropenie (*erythropenia*)
- Verringertes Hämatokrit (*haematocrit decreased*)*
- Verringertes Hämoglobin (*haemoglobin decreased*)*
- Hämolytische Anämie (*haemolytic anaemia*)*
- Eisenmangelanämie (*iron deficiency anaemia*)*
- Panzytopenie (*pancytopenia*)
- Verringerte Erythrozytenzahl (*red blood cell count decreased*)

Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktion

PTs aus der Gesamtliste der UE wurden in diese Gruppierung aufgenommen, wenn sie in der umfassenden Suche zu medikamentenbedingten Leberstörungen der Standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ, MedDRA Version 15.0) auftauchten.

PTs, die unter der Sub-SMQ der „Leberbezogenen Koagulations- und Blutungsstörungen“ (*liver-related coagulation und bleeding disturbances*) gelistet wurden, wurden aufgrund der häufigen Verwendung von Antikoagulantien in der PAH-Patientenpopulation aus dieser Gruppierung ausgeschlossen. Genauso wurden PTs, die mit Rechtsherzversagen assoziiert sind (Hepatomegalie (*hepatomegaly*), hepatische Steatosis (*hepatic steatosis*), Ascites (*ascites*)) aus dieser Gruppierung ausgeschlossen.

In den Fällen, in denen die Inzidenz eines PT im Datensatz null war, d. h. das Ereignis bei keinem Patienten aufgetreten war, wurde der Term nicht in die UE-Tabelle aufgenommen. Ausgehend von den oben beschriebenen Suchkriterien enthält die folgende Liste die PTs der Gruppierung „Leberstörungen und abnorme Leberfunktion“, die zumindest einmal innerhalb der Studie berichtet wurden:

- Erhöhte Alanin-Aminotransferase (*alanine aminotransferase increased*)
- Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (*aspartate aminotransferase increased*)
- Erhöhtes konjugiertes Bilirubin (*bilirubin conjugated increased*)
- Erhöhte alkaline Phosphatase im Blut (*blood alkaline phophatase increased*)
- Erhöhtes Bilirubin im Blut (*blood bilirubin increased*)
- Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (*gamma-glutamyltransferase increased*)
- Leberzirrhose (*hepatic cirrhosis*)
- Erhöhung der Leberenzyme (*hepatic enzyme increased*)
- Abnorme Leberfunktion (*hepatic function abnormal*)
- Hepatitis (*hepatitis*)
- Akute Hepatitis (*hepatitis acute*)
- Hyperbilirubinämie (*hyperbilirubinaemia*)
- Ischämische Hepatitis (*ischaemic hepatitis*)
- Gelbsucht (*jaundice*)
- Abnormer Leberfunktionstest (*liver function test abnormal*)
- Leberschaden (*liver injury*)
- Erhöhte Transaminase (*transaminases increased*)

Hypotonie

Hierfür stand in der MedDRA-Version 14.0 keine SMQ zur Verfügung. Es wurden die

folgenden PTs einbezogen:

- Verringerter systolischer Blutdruck (*blood pressure systolic decreased*)
- Hypotonie (*hypotension*)
- Orthostatische Hypotonie (*orthostatic hypotension*)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden, es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. So setzt die Auswertung der Ereignisse des Endpunkts als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios, Odds Ratios und absoluter Risikodifferenz samt zugehöriger Konfidenzintervalle gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Zeitpunkt ausgewertet werden [94]. In die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurden jedoch sämtliche UE eingeschlossen, die vom Zeitpunkt der Basiswerterhebung bis zum Ende der Behandlung plus 28 Tage aufgetreten waren, d. h. es fand eben nicht eine Auswertung zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt statt.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN	**Ausgewertete Population: All-treated**			
Intervention	Placebo N=249		Macitentan 10 mg N=242	
Anzahl Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis				
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse	n	%	n	%
Ödeme	50	20,1	50	20,7
Verringerung des Hämoglobins	12	4,8	38	15,7
Leberstörungen und abnorme Leberfunktion	36	14,5	21	8,7
Hypotonie	11	4,4	17	7,0
Behandlungseffekt (Macitentan 10 mg gegenüber Placebo)				
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI] (Prozentpunkte)	p
Ödeme	1,03 [0,71; 1,49]	1,04 [0,67; 1,61]	0,6 [-6,5; 7,7]	0,9110
Verringerung des Hämoglobins	3,26 [1,74; 7,62]	3,68 [1,87; 7,23]	10,9 [5,6; 16,2]	<0,0001
Leberstörungen und abnorme Leberfunktion	0,60 [0,32; 1,00]	0,56 [0,32; 0,99]	-5,8 [-11,4; -0,2]	0,0493
Hypotonie	1,59 [0,75; 3,59]	1,64 [0,75; 3,57]	2,6 [-1,5; 6,7]	0,2456

RR, das zugehörige 95 % KI und der p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt. Weiterhin dargestellt sind nicht-adjustierte, übliche OR oder – sofern Werte in der Vierfeldertafel niedriger waren als 5 – exakte, nach der PROC-FREQ-Prozedur bestimmte OR. Die Berechnung der RD erfolgte mithilfe der exakten Clopper-Pearce-Methode.

Sämtliche Berechnungen wurden post-hoc durchgeführt.

KI – Konfidenzintervall, RR – Risk Ratio, OR - Odds Ratio, RD - absolute Risikodifferenz

Hauptanalyse

Die oben dargestellten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden als vordefinierte Gruppierungen bevorzugter Bezeichnungen der MedDRA-Klassifizierung erhoben, um üblicherweise mit der Klasse der ERA assoziierte UE nähergehend zu untersuchen. Die Analyse wurde in der All-treated-Population durchgeführt.

Ödeme

Ödeme wurden bisher als Klasseneffekt der ERA angesehen [4]. In SERAPHIN wurden jedoch etwa gleiche Inzidenzen für das Auftreten Ödem-assoziierter UE in den einzelnen Behandlungsgruppen beobachtet (Macitentan: 20,7 % vs. Placebo: 20,1 %); ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Macitentan-Arm und Placebo-Arm war nicht zu beobachten (RR [95 % KI]: 1,03 [0,71; 1,49], RD [95 % KI]: 0,6 %-P. [-6,5 %-P.; 7,7 %-P.], p=0,9110).

Die in Abbildung 4-14 dargestellte Analyse der Zeit bis zum ersten Ödem-assoziierten UE bestätigt die Vermutung, dass kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt. Die Hazard Ratio [95 % KI] in der genannten Ereigniszeitanalyse betrug 0,92 [0,63; 1,38], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

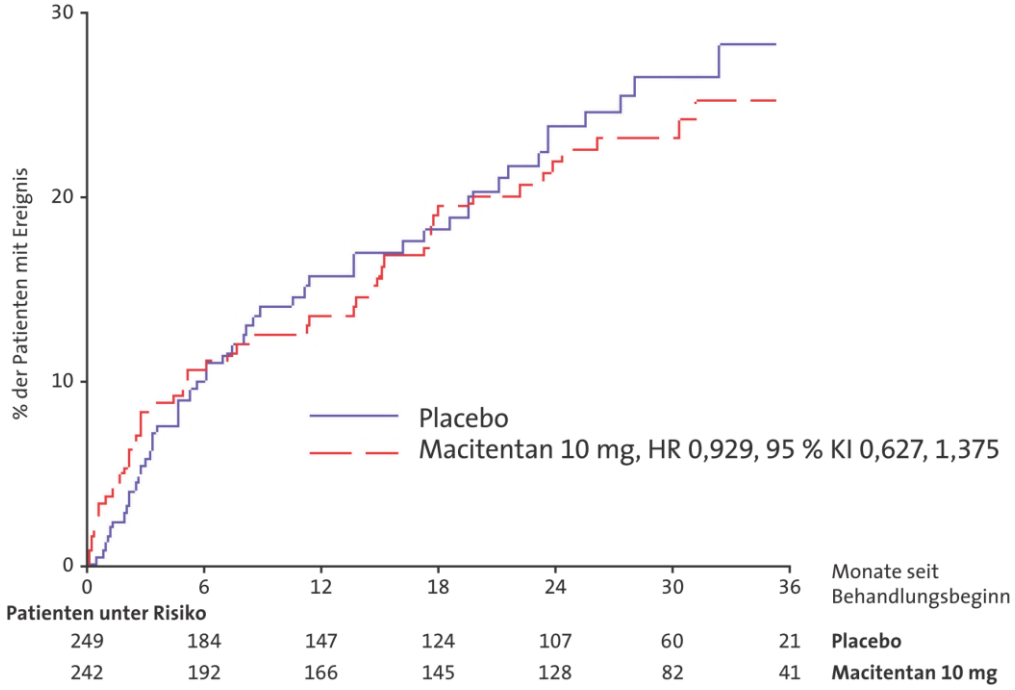


Abbildung 4-14: Zeit bis zum ersten Ödem-assoziierten UE bis EOT plus 28 Tage

Verringerung des Hämoglobins

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, das mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert wird, betrug in der Behandlungsphase 15,7 % im Macitentan-Arm und 4,8 % im Placebo-Arm. Dies entspricht einer Risk Ratio [95 % KI] von 3,26 [1,74; 7,62] sowie einer absoluten Risikodifferenz [95 % KI] von 10,9 %-P. [5,6 %-P.; 16,2 %-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p<0,0001).

Die Analyse der Zeit bis zum ersten UE, das mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert ist, ergab ein grundsätzlich ähnliches Bild (vgl. auch Abbildung 4-15), die Hazard Ratio [95 % KI] dieser Analyse betrug 2,87 [1,50; 5,49].

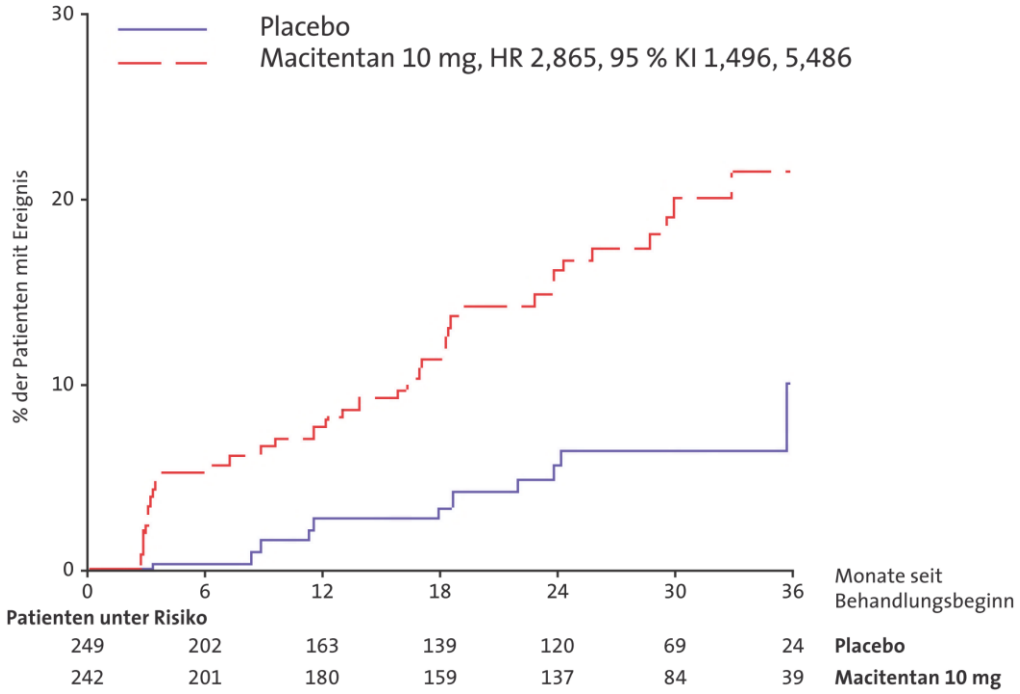


Abbildung 4-15: Zeit bis zum ersten UE, das mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert ist, bis EOT plus 28 Tage

Die mittlere Hämoglobin-Konzentration nahm über den gesamten Verlauf von SERAPHIN gemessen im Macitentan-Arm um 1,1 g/dl ab, im Placebo-Arm waren es hingegen 0,1 g/dl. Andererseits wurde bei insgesamt niedriger Ereignisrate kein Unterschied im Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund Anämie-assoziierter UE zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. In beiden Gruppen, Placebo und 10 mg Macitentan, kam es über den gesamten Verlauf der Studie nur zu jeweils einem Anämie-assoziierten Therapieabbruch (ein Patient im 10-mg-Macitentan-Arm beendete die Therapie vorzeitig wegen einer Anämie, ein Patient im Placebo-Arm wegen einer megaloblastischen Anämie).

Insgesamt entspricht die während der Behandlung mit Macitentan in SERAPHIN aufgetretene mittlere Verringerung des Hämoglobinspiegels von 1 g/dl [10] Werten, wie sie auch in früheren Studien in der Behandlung mit den beiden ERA Bosentan (0,9 g/dl [6]) und Ambrisentan (0,9–1,2 g/dl [5]) beobachtet wurden. Ebenfalls in Analogie zu Bosentan und Ambrisentan war die Abnahme der Hämoglobinkonzentration überwiegend in den ersten 4–12 Wochen der Behandlung mit Macitentan zu beobachten; im weiteren Verlauf der Behandlung blieb die Hämoglobinkonzentration stabil (vgl. Abbildung 4-16) [5, 6, 10].

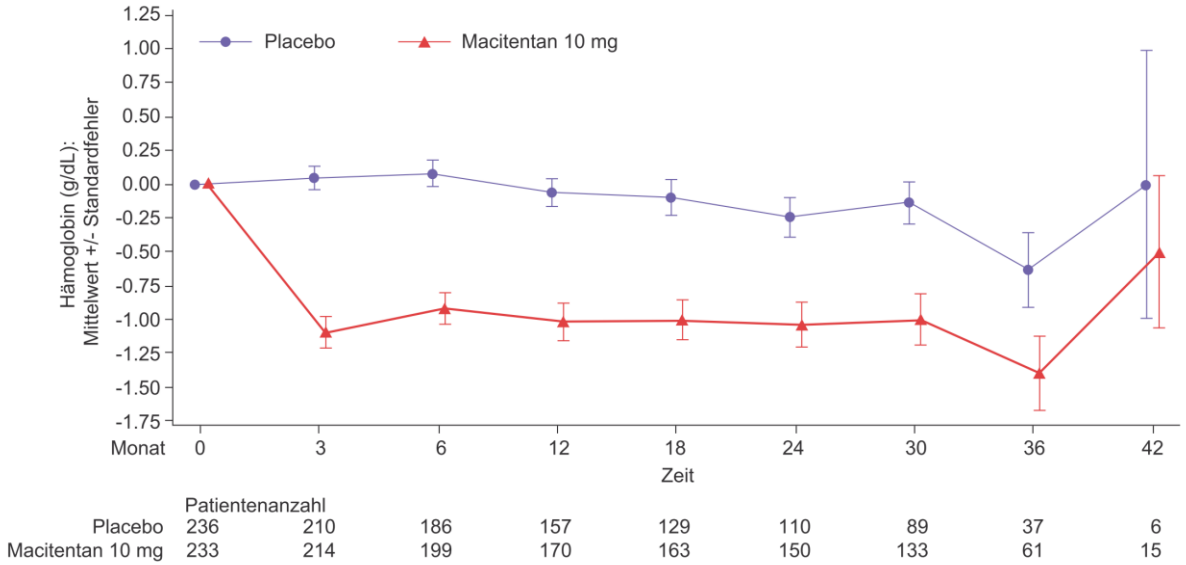


Abbildung 4-16: Veränderung der Hämoglobinkonzentration vom Basiswert in SERAPHIN

Leberstörungen und abnorme Leberfunktionen

Die Inzidenz von UE, die im Zusammenhang mit Leberstörungen oder abnormer Leberfunktion stehen, war im Macitentan-Arm (8,7 %) niedriger als im Placebo-Arm (14,5 %). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verringerung des relativen Risikos für das Auftreten eines entsprechenden UE gegenüber Placebo von 40 % (RR [95 % KI]: 0,60 [0,32; 1,00], p=0,0493) und des absoluten Risikos von 5,8 Prozentpunkten (RD [95 % KI]: -5,8 %-P. [-11,4 %-P.; -0,2 %-P.]). Somit scheint Macitentan im Gegensatz zu anderen ERA [8] keinen Leberschaden zu verursachen. Diese Annahme ist konsistent mit der Beobachtung, dass Macitentan nicht zu einer klinisch relevanten Inhibition des Gallensalztransports führt [102].

Auch die Betrachtung der Zeit bis zum ersten UE, das mit einer abnormen Leberfunktion assoziiert ist, bis zu EOT plus 28 Tage zeigt einen statistischen Vorteil für Macitentan gegenüber Placebo (HR [95 % KI]: 0,48 [0,28; 0,83]). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde bereits sehr früh sichtbar und blieb über die gesamte Dauer der Studie bestehen (siehe Abbildung 4-17).

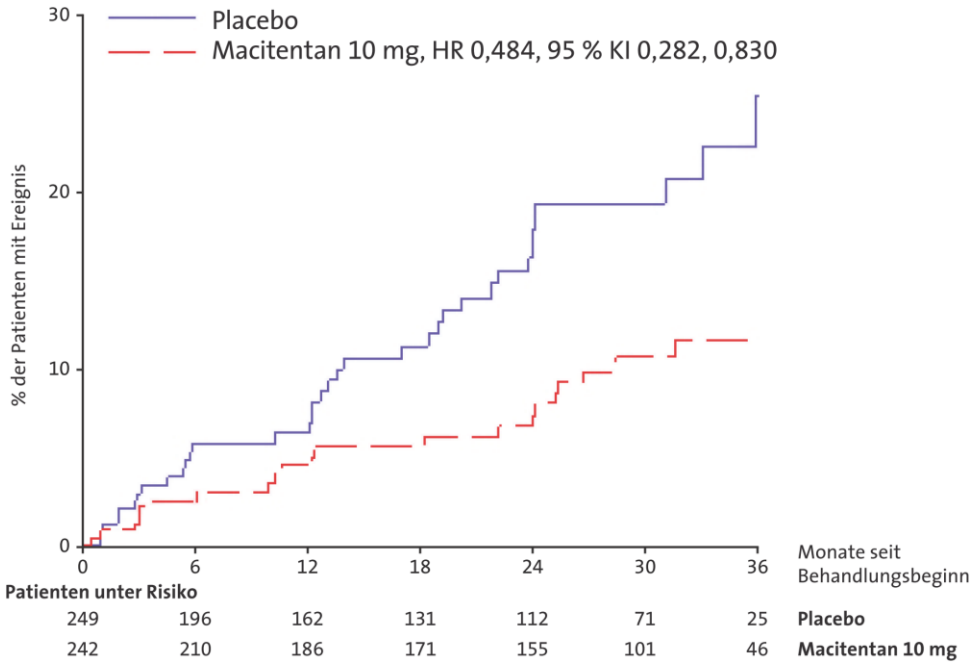


Abbildung 4-17: Zeit bis zum ersten UE, das mit einer abnormen Leberfunktion assoziiert ist, bis EOT plus 28 Tage

Die Annahme, die sich aus den oben dargestellten Ergebnissen zur Analyse der Leberstörungs-bezogenen UE ergibt, dass Macitentan ein positives hepatisches Sicherheitsprofil besitzt, wird durch die Ergebnisse der Leberfunktionstests, die in SERAPHIN durchgeführt wurden, gestützt (siehe Tabelle 4-82). So betrug der Anteil der Patienten, die eine Abweichung des ALT- oder des AST-Wertes über das Dreifache des Normalbereiches hinaus aufwiesen (indikativ für Medikamente, die sich in relativ hohen Raten als hepatotoxisch herausstellen könnten [103]), 3,4 % im Macitentan-Arm und 4,5 % im Placebo-Arm. Der Anteil der Patienten, die eine Abweichung der beiden Werte über das Achtfache des Normalen (Grenzwert, ab dem die FDA vorschlägt, einen Therapieabbruch zu erwägen [103]) hinaus aufwiesen, war 2,1 % in der Macitentan-Gruppe und 0,4 % in der Placebo-Gruppe. Eine Überschreitung von ALT oder AST >3× ULN in Kombination mit einer Überschreitung des Gesamtbilirubins (TBIL) >2× ULN, die u. a. von der FDA als Hinweis auf einen hepatozellulären Schaden angesehen werden, der ausreichend ist, ernsthafte Schädigungen der Leber hervorzurufen, wurde bei 4 Patienten im 10-mg-Arm und bei ebenfalls 4 Patienten im Placebo-Arm beobachtet. Sämtliche in diesem Abschnitt genannten Ereignisse traten jedoch im Kontext der Verschlechterung der PAH auf oder es gab zudem noch weitere Faktoren, die als medizinische Ursache schlüssig in Frage kamen.

UE, die im Zusammenhang mit Leberfunktionsstörungen auftraten, führten bei 8 Patienten im Macitentan-Arm und bei 3 Patienten im Placebo-Arm zu einem Abbruch der Therapie.

Tabelle 4-82: Inzidenz präspezifizierter therapiebedingter Abweichungen im Leberfunktionstest bis EOT plus 28 Tage

	Placebo		Macitentan 10 mg	
Abweichender Laborwert	n/N[1]	%	n/N[1]	%
ALT >3 × ULN	4/244	1,6	8/236	3,4
ALT oder AST >3 × ULN	11/244	4,5	8/236	3,4
ALT oder AST >3 × ULN und TBIL >2 × ULN	4[2]/237	1,7	4/230	1,7
ALT >8 × ULN	1/244	0,4	5/236	2,1
ALT oder AST >8 × ULN	1/244	0,4	5/236	2,1
TBIL >2 × ULN	35/237	14,8	19/230	8,3

[1]) Anzahl an Patienten mit ≥1 Abweichung / Gesamtzahl aller Patienten

[2]) Ausschließlich eines Patienten mit TBIL >2 × ULN, dessen Wert jedoch in einem lokalen Labor gemessen wurde und nicht in die Studiendatenbank eingeschlossen wurde.

ALT – Alanin-Aminotransferase, AST – Aspartat-Aminotransferase, TBIL – Gesamt-bilirubin (*total bilirubin*), ULN – obere Grenze des Normbereiches (*upper limit of normal*)

Hypotonie

Die Hypotonie ist eine bekannte Einschränkung der Anwendung von ERA, Prostanoiden und anderen Vasodilatatoren [104]. Die Inzidenz Hypotonie-assoziierter UE war in der Macitentan-Gruppe leicht höher als in der Placebo-Gruppe (Macitentan: 7,0 %, Placebo: 4,4 %), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 1,59 [0,75; 3,59], RD [95 % KI]: 2,6 %-P. [-1,5 %-P.; 6,7 %-P.], p = 0,2456). Da die UE „Synkope“ und „Schwindel“ in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich häufig auftraten (vgl. Tabelle 4-65), ist davon auszugehen, dass der Unterschied im Auftreten Hypotonie-assoziierter UE als nicht klinisch relevant einzuschätzen ist.

Ebenso wie die oben dargestellte Risk Ratio lässt auch die Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Hypotonie-assoziierten UE bis EOT plus 28 Tage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Macitentan (HR [95 % KI]: 1,45 [0,68; 3,10] erkennen (vgl. auch Abbildung 4-18).

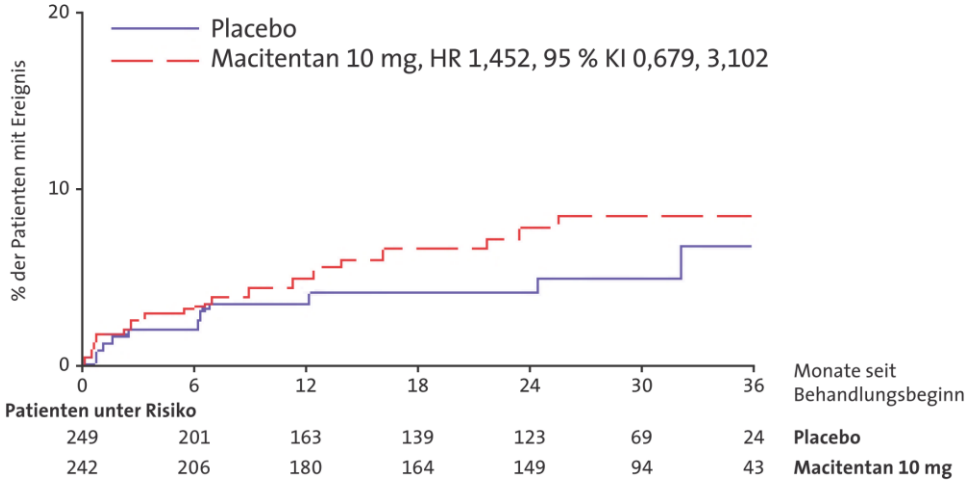


Abbildung 4-18: Zeit bis zum ersten Hypotonie-assoziierten UE bis EOT plus 28 Tage

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Es werden lediglich die Ergebnisse einer Studie dargestellt, die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße bzw. kaukasische Patienten (52,6 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Weiterhin zeigt ein Vergleich mit den Basiswertcharakteristika der für dieses Dossier angefertigten Analyse der deutschen PAH-Population von COMPERA [93], dass in SERAPHIN zwar tendenziell etwas jüngere (45,6 Jahre gegenüber 62,7 Jahre in COMPERA) und mehr weibliche Patienten (76,5 % gegenüber 63,5 % in COMPERA) eingeschlossen wurden, die Basiswertcharakteristika aber grundsätzlich vergleichbar sind.

Schließlich zeigen auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region keinen Beleg für eine Effektmodifikation für diesen Endpunkt (siehe Abbildung 4-33, Abbildung 4-34,

Abbildung 4-35 und Abbildung 4-36). Der Therapieeffekt ist für alle UE von besonderem Interesse in der für Deutschland repräsentativen Region Westeuropa ähnlich ausgeprägt wie in der Gesamtstudienpopulation von SERAPHIN, sodass bei einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht von einem unterschiedlichen Therapieeffekt für Deutschland auszugehen wäre.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Darstellung der Subgruppen erfolgt für die Studie SERAPHIN getrennt für jeden Endpunkt und gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind zusammenfassend in Form von Forest-Plots berichtet. Analysiert wurden die folgenden Subgruppen:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- PAH-spezifische Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung (ja, nein)
- Geographische Region (Nordamerika, Westeuropa/Australien, Osteuropa, Asien, Lateinamerika)
- WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung (I/II, III/IV)
- Alter zum Zeitpunkt des Screenings (<18 Jahre, 18–64 Jahre, >64 Jahre)

A priori definiert, d. h. bereits im Studienprotokoll festgelegt, waren keine der oben geannten Subgruppenanalysen, für einzelne Endpunkte waren Subgruppenanalysen aber im statistischen Analyseplan von SERAPHIN festgelegt worden. Die hier dargestellten Forest-Plots der Subgruppenanalyen wurden jedoch vollständig *post-hoc* durchgeführt.

Sofern sich mehrere Zeitpunkte für die Analyse eines Endpunkts anboten, wurde derjenige Zeitpunkt für die Subgruppenanalysen verwendet, der auch bereits für die jeweilige Hauptanalyse herangezogen wurde. Beispielsweise erfolgte die Subgruppenanalyse für die

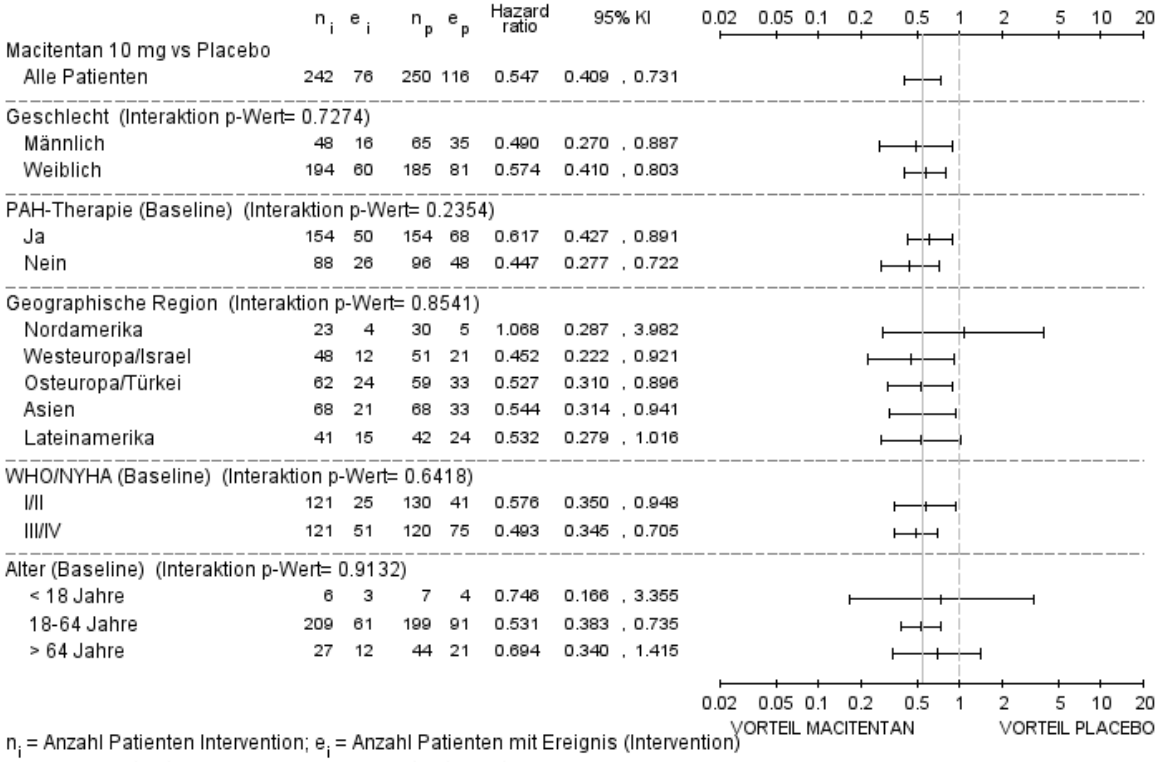
Veränderung der 6-MWD als Analyse der Veränderung in Monat 6 im Vergleich zum Basiswert.

Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 90 Testungen (18 Forest Plots à 5 Subgruppen) vorgenommen. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, beträgt bei einer Auftretenswahrscheinlichkeit falsch positiver Tests von 5% (akzeptierte Irrtumswahrscheinlichkeit des Tests) die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet würde 0,99% [105]. Es ist also mit ziemlicher Sicherheit davon auszugehen, dass es sich zumindest bei einigen der positiven Interaktionstests letztlich um falsch positive Ergebnisse handelt.

Ein positiver Interaktionstest ($p<0,05$) wird in diesem Dossier daher lediglich als Ausgangspunkt für die Überprüfung einer möglichen Effektmodifikation herangezogen. Liegt ein positiver Interaktionstest vor ($p<0,05$), werden zusätzlich die folgenden Kriterien geprüft, die aus dem Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie einem Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen zu Subgruppenanalysen abgeleitet wurden [82, 83]:

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

4.3.1.3.2.1 Zeit bis zum ersten Morbiditäts-/Mortalitätsereignis



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)
n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

Abbildung 4-19: Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-randomized. Die Auswertung sämtlicher Subgruppen war bereits im statistischen Analyseplan prädefiniert. KI – Konfidenzintervall

In keinem der durchgeführten Interaktionstests wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Es wird daher von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH

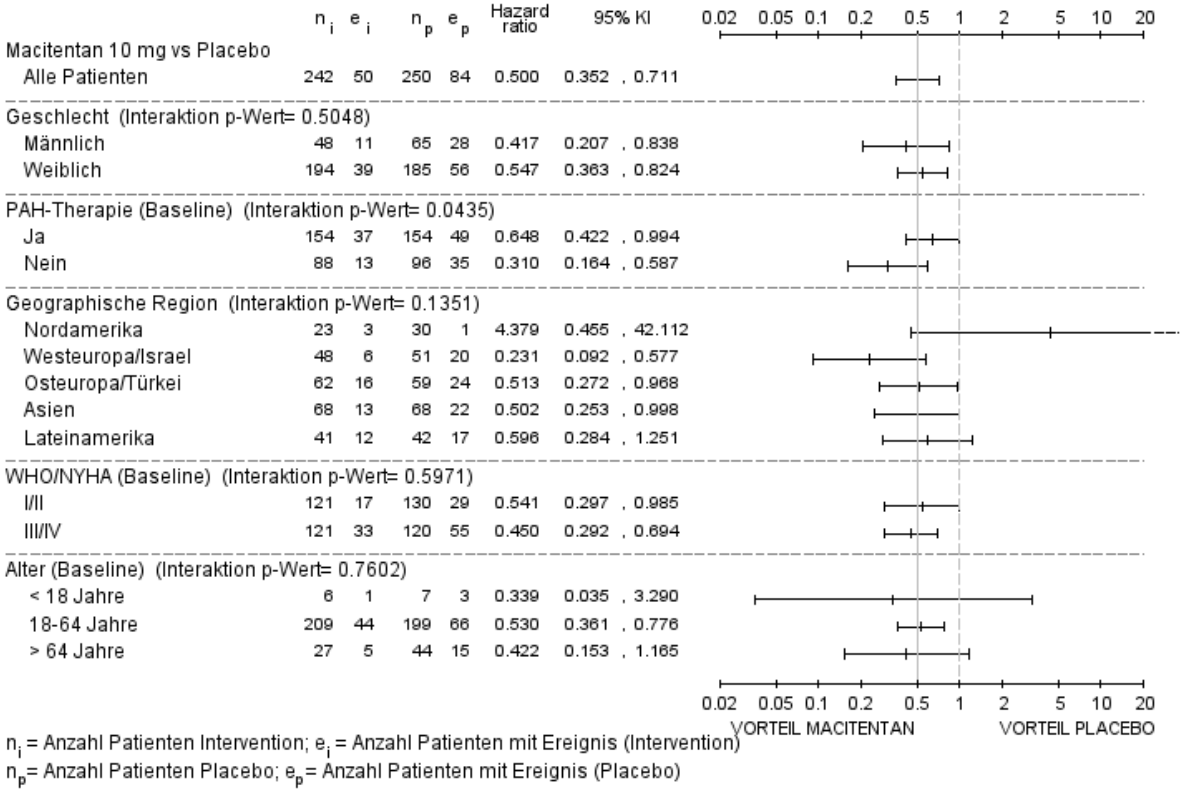


Abbildung 4-20: Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-randomized. Die Auswertung der Subgruppen Geschlecht, PAH-Therapie und Region war bereits im statistischen Analyseplan prädefiniert, alle weiteren Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

Bei der Auswertung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ ergibt sich in den Subgruppen nach PAH-spezifischer Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung ein positiver Interaktionstest (p=0,0435). In dieser Subgruppenanalyse zeigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung therapienaiv waren, einen deutlich stärkeren Therapieeffekt als Patienten mit PAH-spezifischer Therapie (HR: 0,31 vs. 0,65). In beiden Subgruppen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Positive Interaktionstests für die Subgruppe nach PAH-spezifischer Therapie wurden in SERAPHIN auch für die Endpunkte „Zeit bis zum Tod (EOS)“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.4) und „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.5) beobachtet. Da es sich bei der „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ um einen Kombinationsendpunkt aus den Ereignissen Tod und Hospitalisierung handelt, d. h. den Ereignissen, die auch bei den anderern genannten Endpunkten untersucht werden, können die Beobachtungen aber nicht als vollständig unabhängig angesehen werden.

Aus medizinischer Sicht wäre eine Effektmodifikation aufgrund der bestehenden PAH-spezifischen Therapie nicht unplausibel. Zumindest für die 6-MWD wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit bestehender Vortherapie sich nicht im gleichen Maße verbessern können wie therapienaive Patienten (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Insgesamt kann eine Effektmodifikation des Endpunkts „Zeit bis zum Tod wegen PAH und bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ daher nicht ausgeschlossen werden. Bei einer tatsächlichen Effektmodifikation würde sich jedoch ausschließlich das Ausmaß des Therapieeffekts zwischen den Subgruppen unterscheiden, qualitative Unterschiede würden sich nicht ergeben.

4.3.1.3.2.3 Zeit bis zum Tod (EOT)

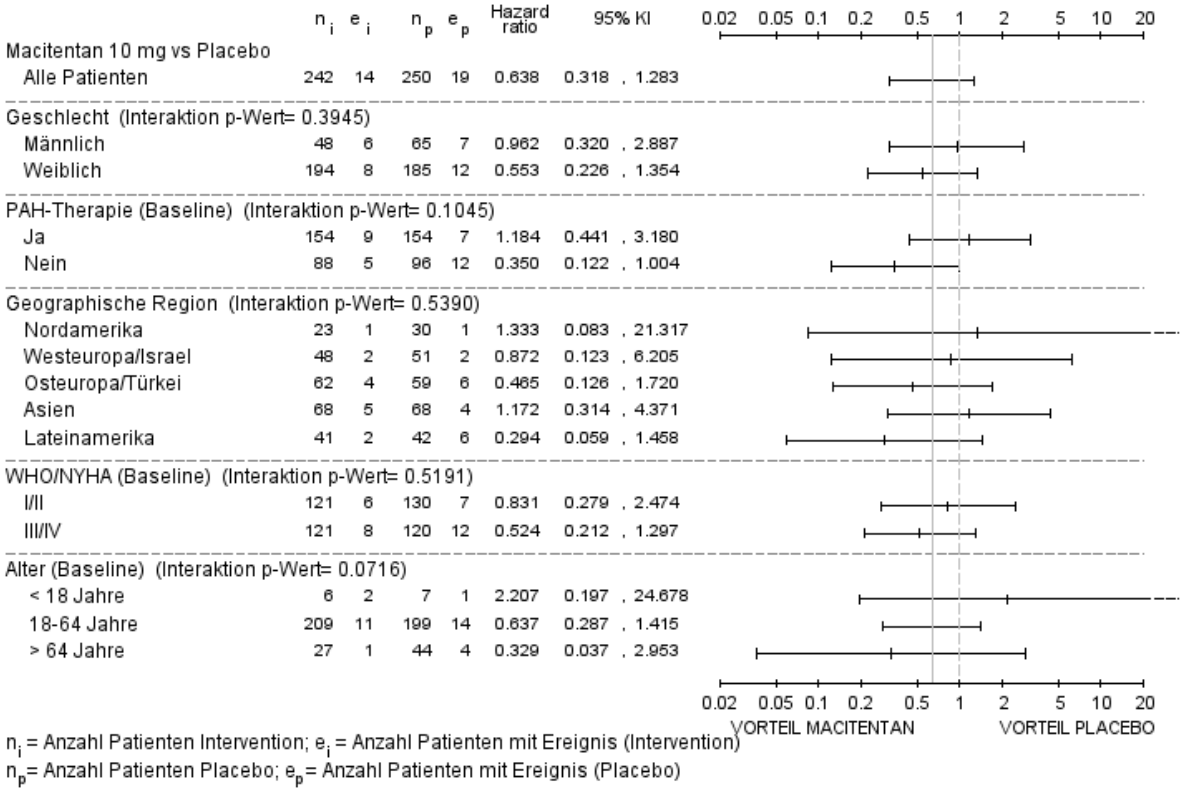


Abbildung 4-21: Zeit bis zum Tod (EOT) – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-randomized. Die Auswertung der Subgruppen Geschlecht, PAH-Therapie und Region war bereits im statistischen Analyseplan prädefiniert, alle weiteren Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

In keinem der durchgeführten Interaktionstests wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Es wird daher von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Zeit bis zum Tod (EOS)

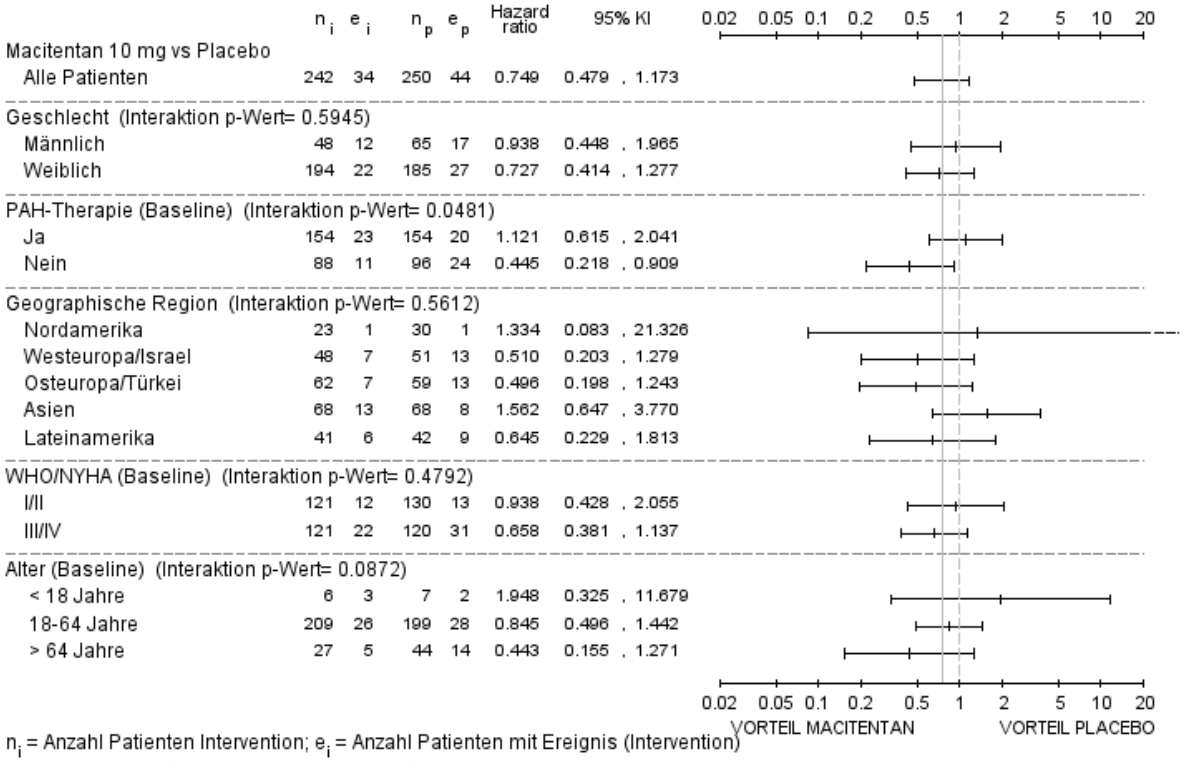


Abbildung 4-22: Zeit bis zum Tod (EOS) – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-randomized. Die Auswertung der Subgruppen Geschlecht, PAH-Therapie und Region war bereits im statistischen Analyseplan prädefiniert, alle weiteren Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

Bei der Auswertung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (EOS)“ ergibt sich in den Subgruppen nach PAH-spezifischer Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung ein positiver Interaktionstest (p=0,0481). In dieser Subgruppenanalyse zeigen Patienten in der Macitentan-Gruppe, die zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung keine spezifische PAH-Therapie erhielten, ein um 55 % verringertes und damit – im Gegensatz zu Patienten mit Hintergrundtherapie und zur Gesamtpopulation – signifikant niedrigeres Risiko, im Studienzeitraum zu versterben, als Patienten in der Placebo-Gruppe (HR [95 % KI]: 0,45 [0,22; 0,91]).

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 beschrieben, wurden in SERAPHIN auch für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ (4.3.1.3.2.5) und für den Kombinationsendpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ (4.3.1.3.2.2) positive Interaktionstests für die genannte Subgruppe beobachtet. Andererseits können die Endpunkte auch nicht als vollständig unabhängig voneinander betrachtet werden, da sie zumindest teilweise gleiche Ereignisse mit einschließen.

Aus medizinischer Sicht wäre eine Effektmodifikation aufgrund der bestehenden PAH-spezifischen Therapie nicht unplausibel. Zumindest für die 6-MWD wird ebenfalls davon

ausgegangen, dass Patienten mit bestehender Vortherapie sich nicht im gleichen Maße verbessern können wie therapienaive Patienten (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Insgesamt kann eine Effektmodifikation des Endpunkts „Zeit bis zum Tod (EOS)“ daher nicht ausgeschlossen werden. Bei einer tatsächlichen Effektmodifikation würden sich qualitative Unterschiede zwischen den Subgruppen ergeben und zwar insofern, dass bei therapienaiven Patienten von einem Überlebensvorteil von Patienten unter Macitentan im Vergleich zu Patienten unter Placebo auszugehen wäre. Bei Patienten mit PAH-spezifischer Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung besteht ebenso wie in der Gesamtstudienpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.2.5 Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH

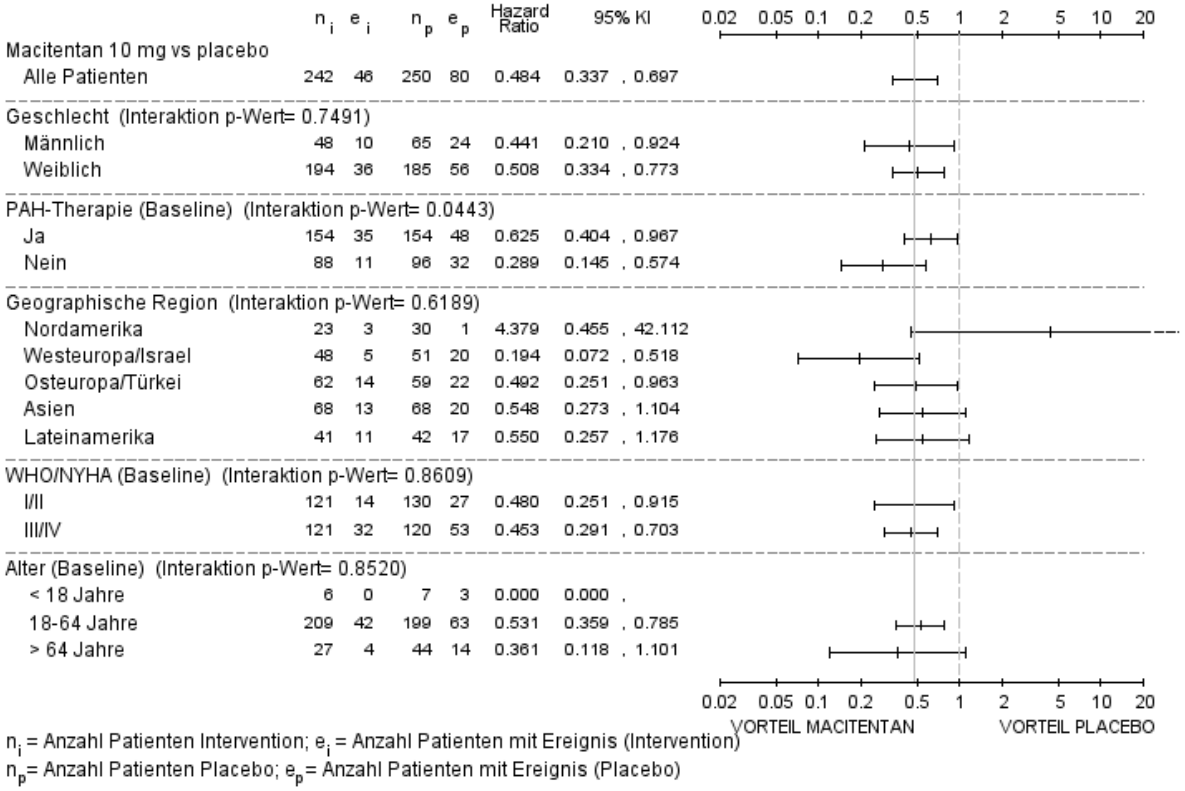


Abbildung 4-23: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-randomized. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

In der Auswertung der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ ergibt sich in den Subgruppen nach PAH-spezifischer Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung ein positiver Interaktionstest (p=0,0443). In dieser Subgruppenanalyse zeigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung therapienaiv waren, einen deutlich stärkeren Therapieeffekt als Patienten mit PAH-spezifischer Therapie (HR: 0,29 vs. 0,63). In beiden Subgruppen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Positive Interaktionstests für die Subgruppe nach PAH-spezifischer Therapie wurden in SERAPHIN auch für die Endpunkte „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.2) und „Zeit bis zum Tod (EOS)“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.4) beobachtet. Es ist hierbei zu beachten, dass die Endpunkte nicht als vollständig unabhängig angesehen werden können, da sie zumindest zum Teil gleiche Ereignisse auswerten.

Aus medizinischer Sicht wäre eine Effektmodifikation aufgrund der bestehenden PAH-spezifischen Therapie nicht unplausibel. Zumindest für die 6-MWD wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit bestehender Vortherapie sich nicht im gleichen Maße verbessern können wie therapienaive Patienten (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Insgesamt kann eine Effektmodifikation des Endpunkts „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ daher nicht ausgeschlossen werden. Bei einer tatsächlichen Effektmodifikation würde sich jedoch ausschließlich das Ausmaß des Therapieeffekts zwischen den Subgruppen unterscheiden, qualitative Unterschiede würden sich nicht ergeben.

4.3.1.3.2.6 Symptome der PAH

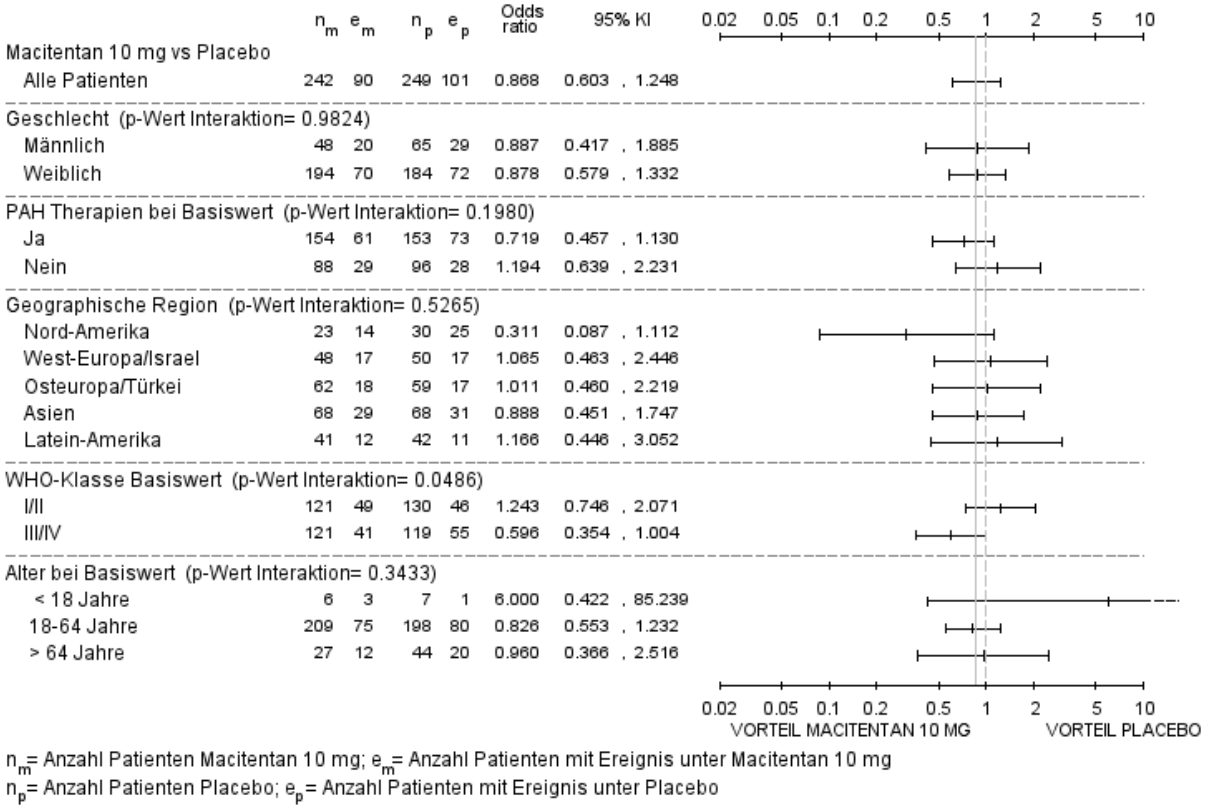


Abbildung 4-24: Symptome der PAH – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-treated. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

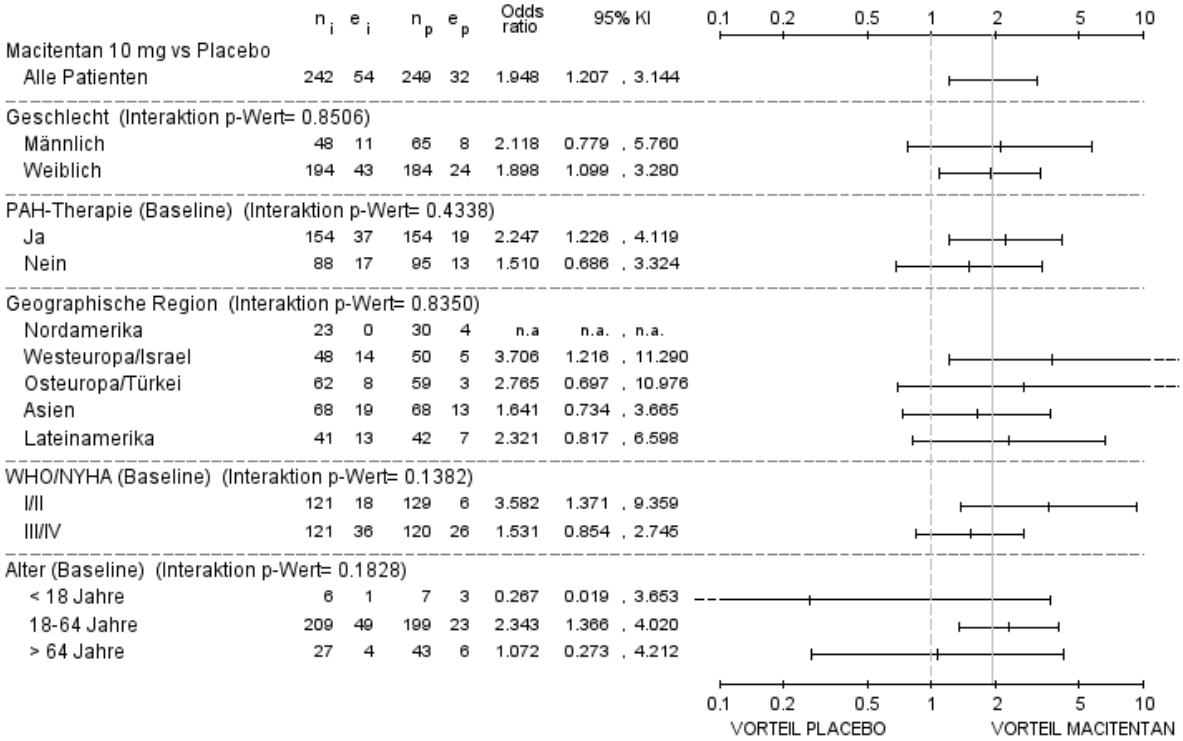
In der Auswertung der Interaktionstests für den Endpunkt „Symptome der PAH“ ergibt sich in den Subgruppen nach WHO-/NYHA-Klasse ein positiver Interaktionstest (p=0,0486). In dieser Subgruppenanalyse zeigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung in WHO-/NYHA-Klasse III/IV einen Therapieeffekt zugunsten von Macitentan während bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse I/II eine Tendenz zu Placebo vorliegt (OR: 1,24 vs. 0,60). In beiden Subgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen jedoch zumindest formal nicht statistisch signifikant. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Obergrenze des Konfidenzintervalls des Effektschätzers bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse III/IV 1,00 beträgt, der Wert für den Nulleffekt ist damit nur knapp vom Konfidenzintervall umschlossen.

Zwischen den vom G-BA definierten Symptomen der PAH und den Symptomen, die die Grundlage der Bewertung der WHO-/NYHA-Klasse bilden, besteht eine wesentliche Überdeckung, da die Symptome Dyspnoe, Erschöpfung und Synkopen bei beiden relevant sind. Insofern wäre es durchaus plausibel, wenn die Einschätzung der WHO-/NYHA-Klasse einen Einfluss auf das Auftreten von „Symptomen der PAH“ hätte.

Neben dem Endpunkt „Symptome der PAH“ liegen auch für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.10) und „Ödem-assoziierte UE“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.13) positive Interaktionstests für die Subgruppe nach WHO-/NYHA-Klasse vor. In allen diesen Endpunkten wurde eine tatsächliche Effektmodifikation letztlich ausgeschlossen, da neben dem positiven Interaktionstest keine weiteren Kriterien auf eine solche Effektmodifikation schließen lassen.

Insgesamt kann eine Effektmodifikation des Endpunkts „Symptome der PAH“ daher nicht ausgeschlossen werden. Bei einer tatsächlichen Effektmodifikation würden sich ggf. qualitative Unterschiede zwischen den Subgruppen ergeben und zwar insofern, dass bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse III/IV voraussichtlich von einem Vorteil von Patienten unter Macitentan im Vergleich zu Patienten unter Placebo auszugehen wäre.

4.3.1.3.2.7 Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse



n_i = Anzahl Patienten Intervention mit Wert für WHO/NYHA-Klasse; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)
n_p= Anzahl Patienten Placebo mit Wert für WHO/NYHA-Klasse; e_p= Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)
n.a. = nicht auswertbar.

Abbildung 4-25: Veränderung der WHO/NYHA-Klasse – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-randomized. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

In keinem der durchgeführten Interaktionstests wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Es wird daher von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen ausgegangen.

4.3.1.3.2.8 Veränderung der 6-MWD

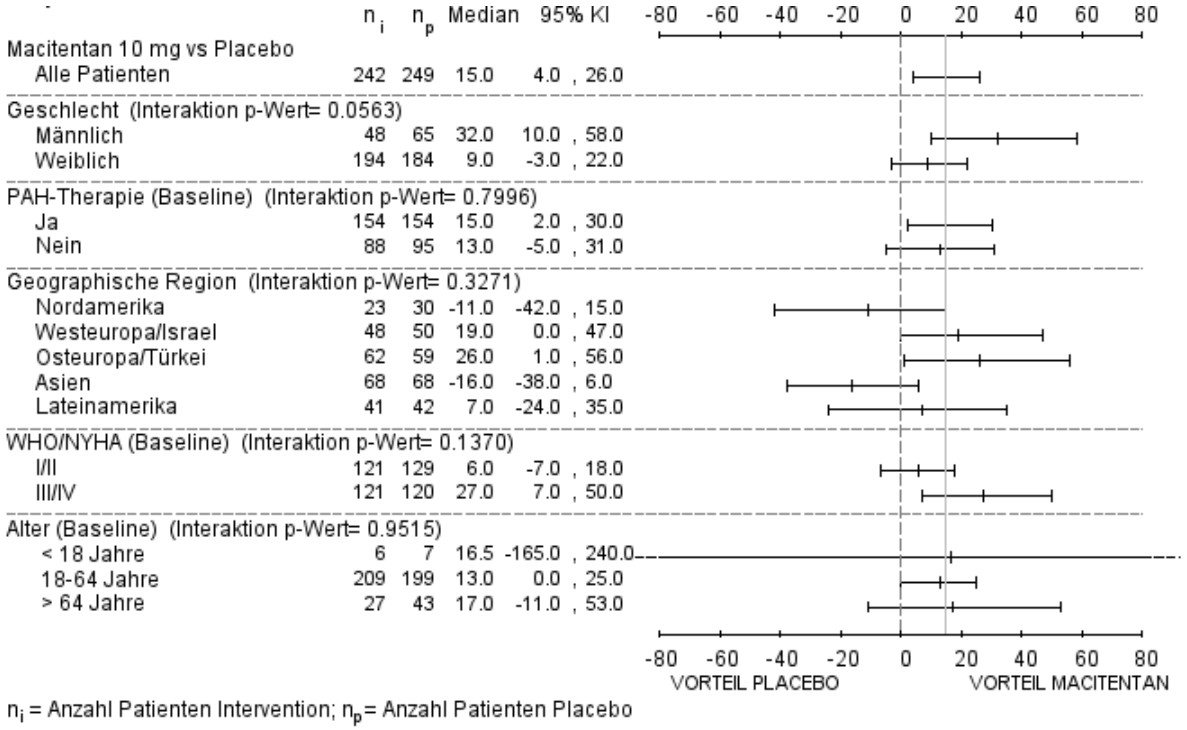
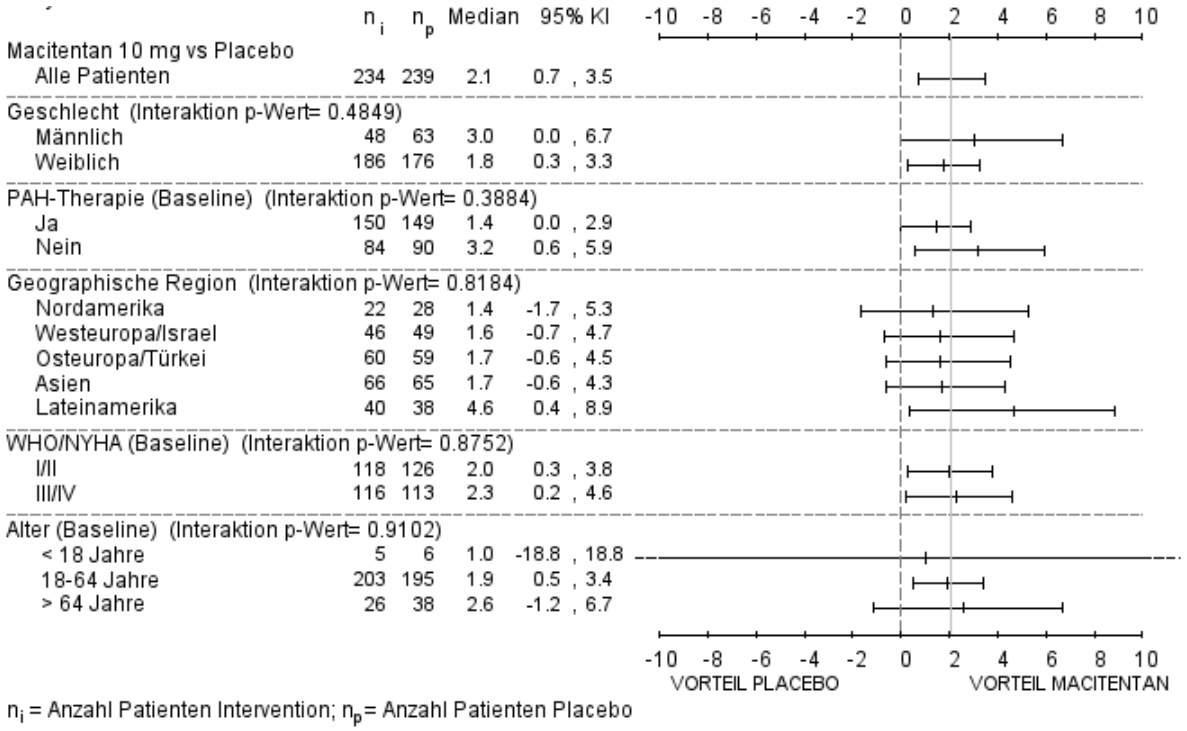


Abbildung 4-26: Veränderung der 6-MWD – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-randomized. Die Auswertung sämtlicher Subgruppen war bereits im statistischen Analyseplan prädefiniert. KI – Konfidenzintervall

In keinem der durchgeführten Interaktionstests wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Es wird daher von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen ausgegangen.

4.3.1.3.2.9 Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)



n_i = Anzahl Patienten Intervention; n_p = Anzahl Patienten Placebo

Abbildung 4-27: Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36, PCS) – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-randomized. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. PCS – körperlicher Summenscore (*physical component score*), KI – Konfidenzintervall

In keinem der durchgeführten Interaktionstests wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Es wird daher von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen ausgegangen.

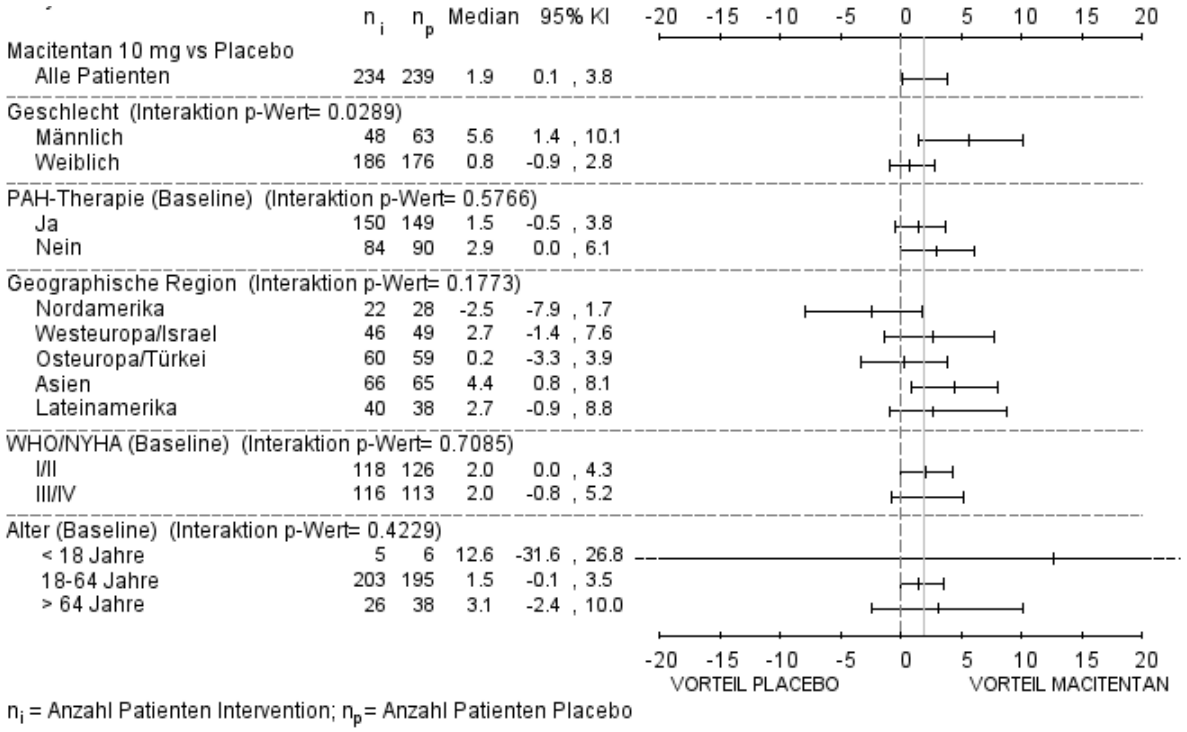


Abbildung 4-28: Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36, MCS) – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-randomized. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. MCS – psychischer Summenscore (*mental component score*), KI – Konfidenzintervall

Bei der Auswertung der Subgruppenanalysen für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36 ergibt sich in den Subgruppen nach Geschlecht ein positiver Interaktionstest (p=0,0289). Hierbei berichten die männlichen Patienten in Monat 6 eine stärkere Verbesserung des MCS im Vergleich zu Placebo als es die weiblichen Patienten tun (mediane Veränderung: 5,6 bei den Männern gegenüber 0,8 bei den Frauen). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei den Männern weiterhin wie in der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant, während bei den Frauen der Unterschied statistisch nicht signifikant ist.

Für die Subgruppen nach Geschlecht existiert jedoch keine medizinische, physiologische oder biologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation des SF-36-MCS erklären könnte. Zudem sind in der PAH keine Studien bekannt, bei denen ein ähnlicher Effekt beobachtet wurde.

Neben dem MCS des SF-36 liegt auch für den Endpunkt „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.12) ein positiver Interaktionstest für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht vor. Eine Effektmodifikation wurde bei diesem Endpunkt letztlich ausgeschlossen, da neben dem positiven Interaktionstest keine weiteren Kriterien auf eine solche Effektmodifikation schließen lassen.

Im Hinblick auf die Problematik der Multiplizität bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen und aufgrund der Tatsache, dass nur ein Teil der oben definierten Kriterien sicher erfüllt ist, werden die vorliegenden Ergebnisse daher als zufällige Effekte und

nicht als Nachweis einer tatsächlichen Effektmodifikation bewertet. Insgesamt wird beim MCS des SF-36 von einem homogenen Effekt über alle Subgruppen ausgegangen.

4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse

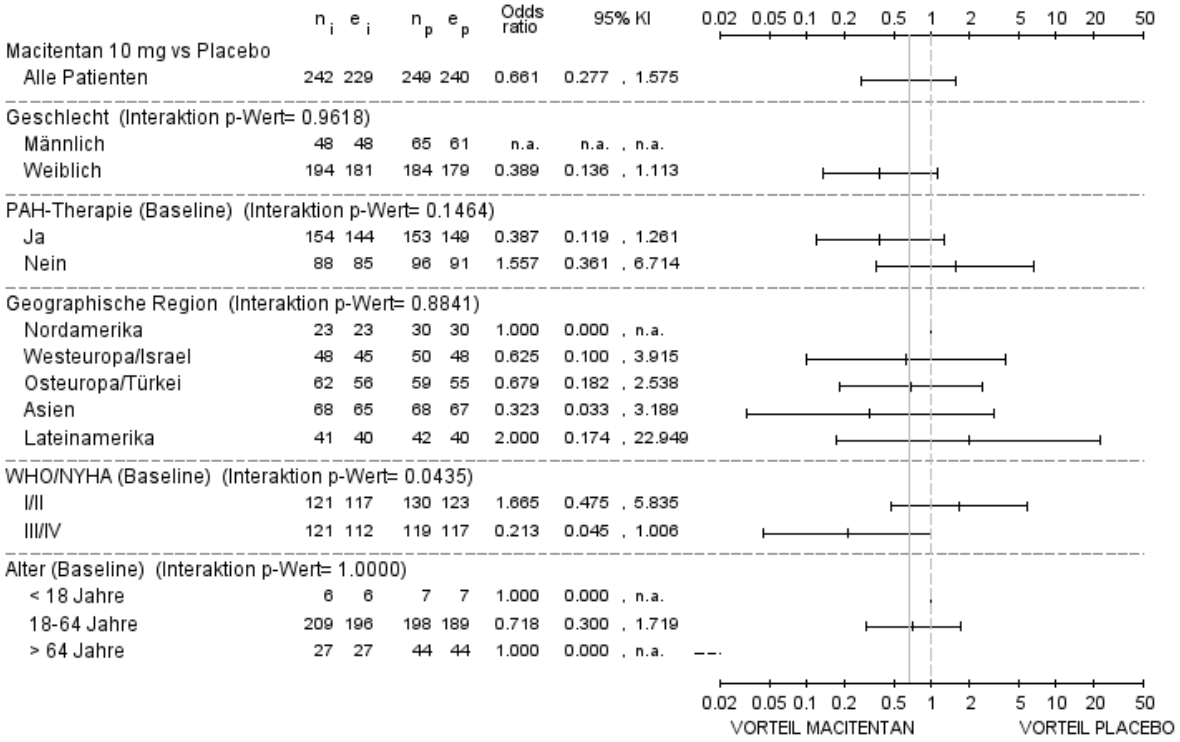


Abbildung 4-29: Unerwünschte Ereignisse – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-treated. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

Die Auswertung der Subgruppenanalysen des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ ergibt für die Subgruppe WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung einen Beleg für eine Effektmodifikation (p=0,0435).

Hierbei traten bei Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III/IV verhältnismäßig weniger unerwünschte Ereignisse im Macitentan-Arm auf als im Placebo-Arm (OR: 0,21), bei Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen I/II war das Verhältnis umgekehrt (OR: 1,67). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant, wobei die Signifikanz bei Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III/IV jedoch nur knapp verfehlt wurde.

Es existiert keine medizinische, physiologische oder biologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation der unerwünschten Ereignisse erklären könnte. Zudem sind in der PAH keine Studien bekannt, bei denen ein ähnlicher Effekt beobachtet wurde. Aus statistischer Sicht lässt sich zudem noch ergänzen, dass in einer Situation, in der bei nahezu allen Patienten ein unerwünschtes Ereignis registriert wurde, bereits geringe Variationen der

Ereigniszahlen in den einzelnen Subgruppen einen großen Einfluss auf die Effektschätzer und die zugehörigen Konfidenzintervalle haben.

Neben dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ liegen auch für die Endpunkte „Symptome der PAH“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.6) und „Ödem-assoziierte UE“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.13) positive Interaktionstests für die Subgruppen nach WHO-/NYHA-Klasse vor. Mit Ausnahme der „Symptome der PAH“ wurde eine tatsächliche Effektmodifikation bei allen diesen Endpunkten letztlich ausgeschlossen, da neben dem positiven Interaktionstest keine weiteren Kriterien auf eine solche Effektmodifikation schließen lassen.

Im Hinblick auf die Problematik der Multiplizität bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen und aufgrund der Tatsache, dass nur ein Teil der oben definierten Kriterien sicher erfüllt ist, werden die vorliegenden Ergebnisse daher als zufällige Effekte und nicht als Nachweis einer tatsächlichen Effektmodifikation bewertet. Insgesamt wird von einem homogenen Effekt über alle Subgruppen ausgegangen.

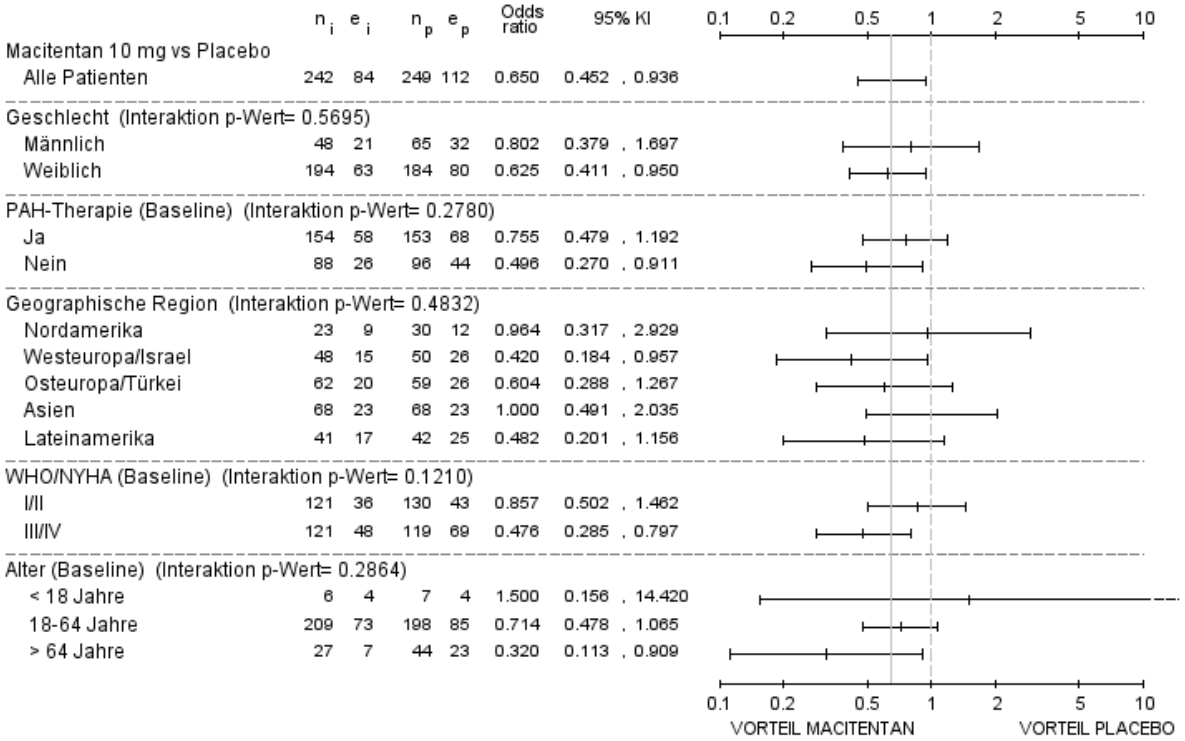
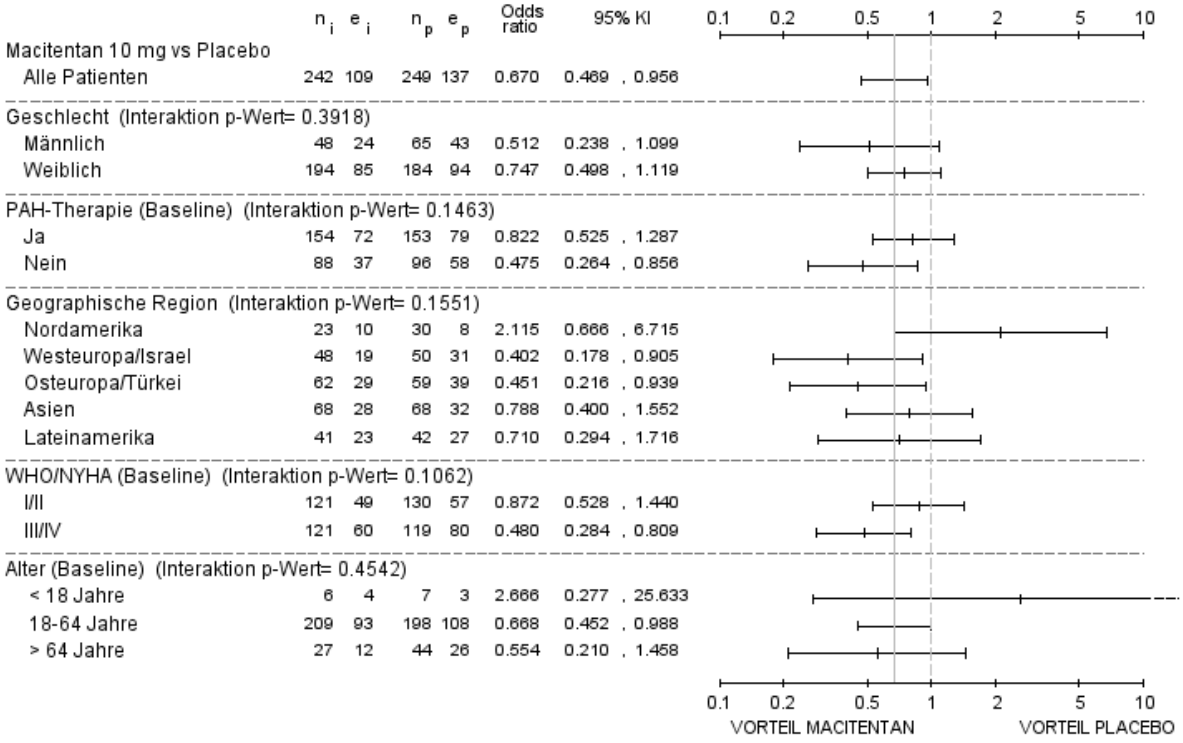


Abbildung 4-30: Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-treated. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

In keinem der für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ durchgeführten Interaktionstests wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Es wird daher von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen ausgegangen.

4.3.1.3.2.11 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

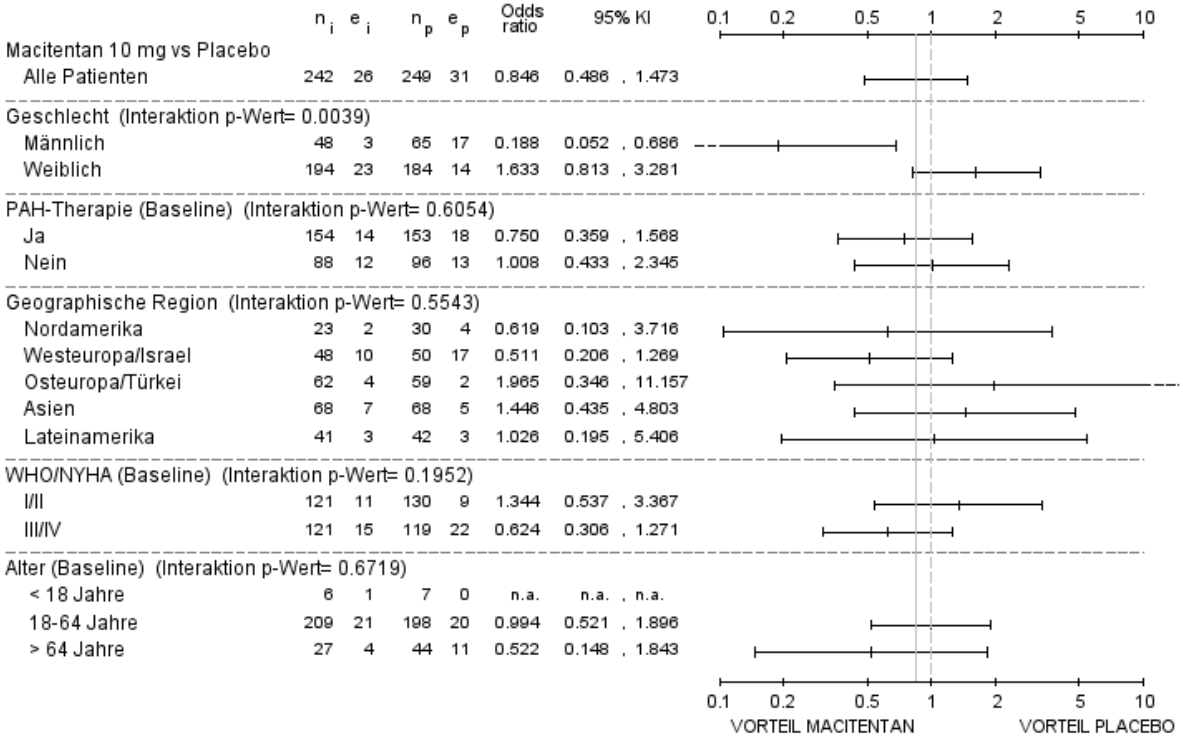


n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)
n_p= Anzahl Patienten Placebo; e_p= Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

Abbildung 4-31: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-treated. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

In keinem der durchgeführten Interaktionstests wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Es wird daher von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen ausgegangen.

4.3.1.3.2.12 Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)
n_p= Anzahl Patienten Placebo; e_p= Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)
n.a. = nicht auswertbar

Abbildung 4-32: Therapieabbrüche wegen unerwünschte Ereignisse – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-treated. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ lässt der Interaktionstest für die Subgruppe Geschlecht auf einen Beleg für eine Effektmodifikation schließen (p=0,0039). Im Macitentan-Arm traten hierbei in der männlichen Subgruppe wesentlich weniger Therapieabbrüche auf als in der weiblichen Subgruppe, während die Rate der Therapieabbrüche im Placebo-Arm in beiden Subgruppen ähnlich war. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war hierbei in der Subgruppe der Männer ähnlich wie in der Gesamtstudienpopulation statistisch nicht signifikant, während in der Subgruppe der Frauen statistische Signifikanz vorlag.

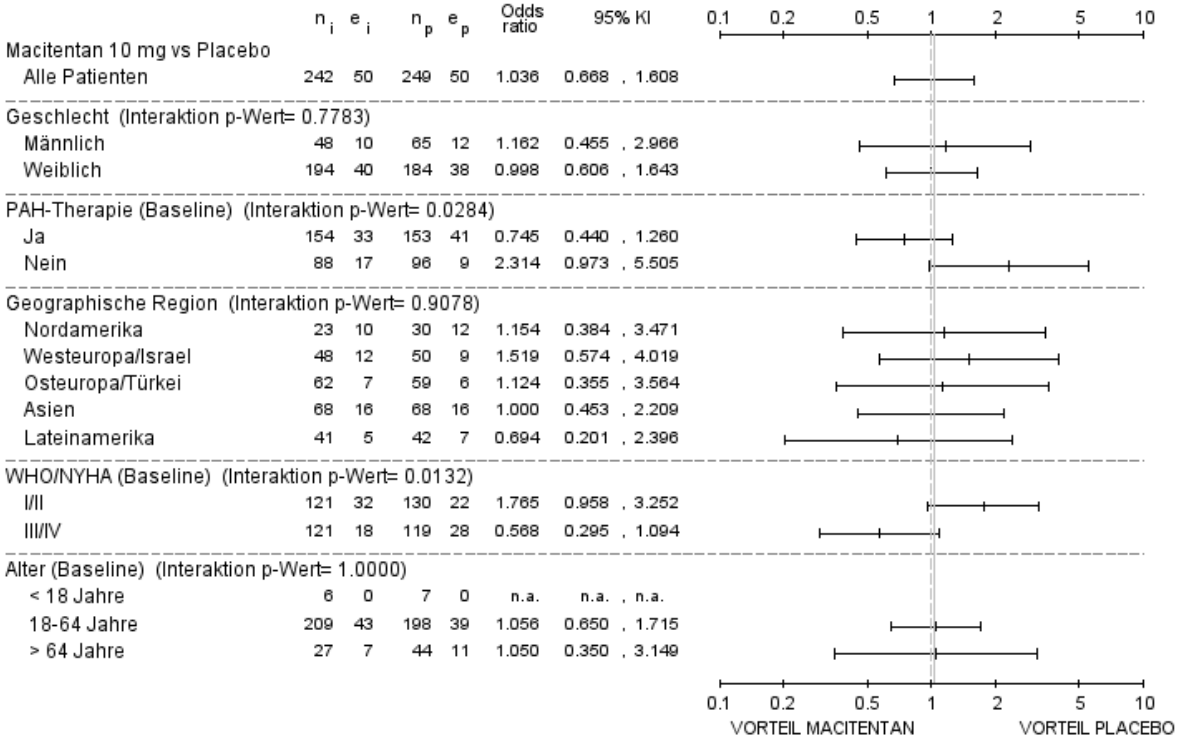
Für die Subgruppen nach Geschlecht existiert jedoch keine medizinische, physiologische oder biologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse erklären könnte. Zudem sind in der PAH keine Studien bekannt, bei denen ein ähnlicher Effekt beobachtet wurde.

Neben den „Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse“ liegt auch für den psychischen Summenscore des SF-36 (Abschnitt 4.3.1.3.2.9) ein positiver Interaktionstest für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht vor. Eine Effektmodifikation wurde bei diesem

Endpunkt letztlich ausgeschlossen, da neben dem positiven Interaktionstest keine weiteren Kriterien auf eine solche Effektmodifikation schließen lassen.

Im Hinblick auf die Problematik der Multiplizität bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen und aufgrund der Tatsache, dass nur ein Teil der oben definierten Kriterien sicher erfüllt ist, werden die vorliegenden Ergebnisse daher als zufällige Effekte und nicht als Nachweis einer tatsächlichen Effektmodifikation bewertet. Insgesamt wird bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse von einem homogenen Effekt über alle Subgruppen ausgegangen.

4.3.1.3.2.13 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)
n_p= Anzahl Patienten Placebo; e_p= Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)
n.a. = nicht auswertbar

Abbildung 4-33: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödeme – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-treated. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

In der Auswertung der Interaktionstests für die Ödem-assoziierten UE ergibt sich in den Subgruppen nach PAH-spezifischer Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung (p=0,0284) und nach WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung (p=0,0132) jeweils ein positiver Interaktionstest.

In der Subgruppenanalyse nach PAH-spezifischer Therapie traten bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung PAH-spezifische Arzneimittel erhalten hatten, verhältnismäßig weniger Ödem-assoziierte UE im Macitentan-Arm auf als im Placebo-Arm

(OR: 0,75), in der Gruppe der therapienaiven Patienten war dieses Verhältnis umgekehrt (OR: 2,31). In keiner der beiden Subgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Es existiert keine medizinische, physiologische oder biologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation der Ödem-assoziierten UE erklären könnte. Zudem sind in der PAH keine Studien bekannt, bei denen ein ähnlicher Effekt beobachtet wurde.

Neben dem Endpunkt „Ödem-assoziierte unerwünschte Ereignisse“ liegen auch für die Endpunkte „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.2), „Zeit bis zum Tod (EOS)“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.4), und „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.5) positive Interaktionstests für die Subgruppe nach spezifischer PAH-Therapie vor. Die Überlegungen zu diesen Endpunkten sind jedoch nur eingeschränkt auf die Beurteilung einer Effektmodifikation bei Ödem-assoziierten UE übertragbar, da es sich nicht um Sicherheits-/Verträglichkeits- sondern um Wirksamkeitsendpunkte handelt.

Im Hinblick auf die Problematik der Multiplizität bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen und aufgrund der Tatsache, dass nur ein Teil der oben definierten Kriterien sicher erfüllt ist, werden die vorliegenden Ergebnisse daher als zufällige Effekte und nicht als Nachweis einer tatsächlichen Effektmodifikation in der Subgruppe nach PAH-spezifischer Therapie bewertet.

Neben den Subgruppen nach PAH-spezifischer Therapie wurde auch für die Subgruppen nach WHO-/NYHA-Klasse ein positiver Interaktionstest beobachtet (p=0,0132). Hierbei traten bei Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III/IV verhältnismäßig weniger unerwünschte Ereignisse im Macitentan-Arm auf als im Placebo-Arm (OR: 0,57), bei Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen I/II war das Verhältnis umgekehrt (OR: 1,77). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant, es ergibt sich demnach auch kein qualitativer Unterschied (siehe auch nächster Abschnitt).

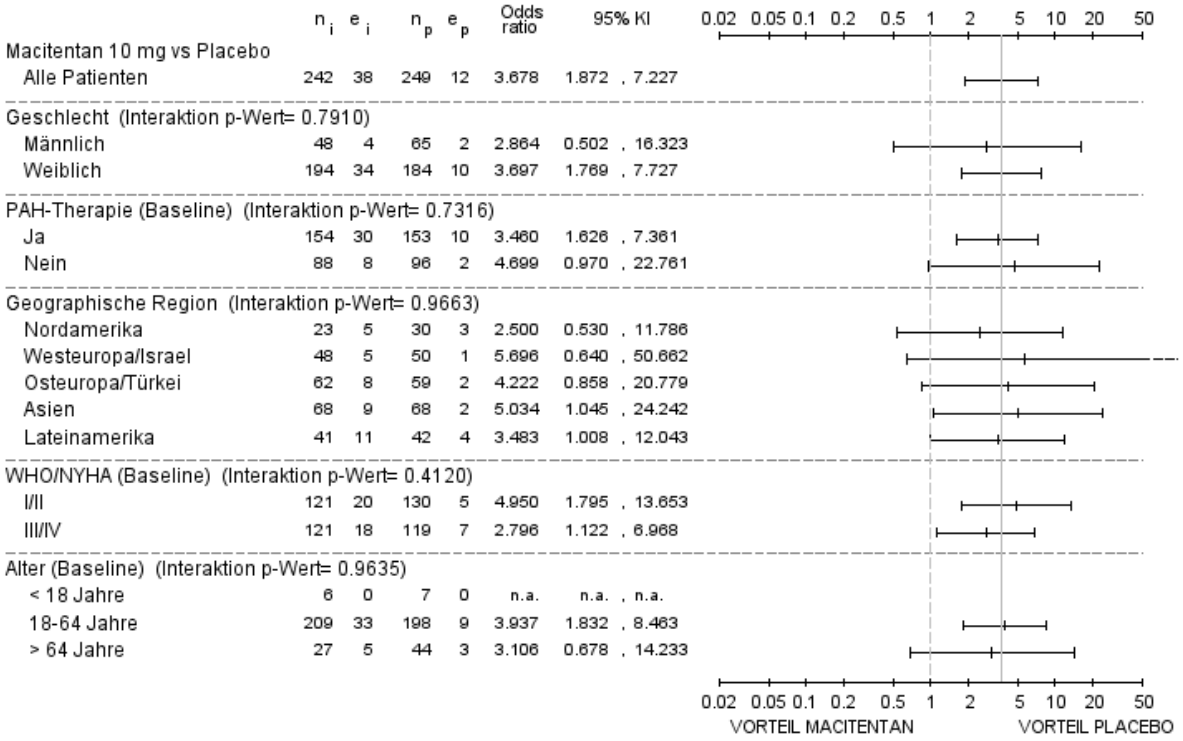
Es existiert keine medizinische, physiologische oder biologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation der Ödem-assoziierten UE erklären könnte. Zudem sind in der PAH keine Studien bekannt, bei denen ein ähnlicher Effekt beobachtet wurde.

Neben den Ödem-assoziierten unerwünschte Ereignissen liegen auch für die Endpunkte „Symptome der PAH“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.6) und „Unerwünschte Ereignisse“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.10) positive Interaktionstests für die Subgruppen nach WHO-/NYHA-Klasse vor. Bei den „Unerwünschten Ereignissen“ wurde eine tatsächliche Effektmodifikation letztlich ausgeschlossen, da neben dem positiven Interaktionstest keine weiteren Kriterien auf eine solche Effektmodifikation schließen lassen.

Im Hinblick auf die Problematik der Multiplizität bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen und aufgrund der Tatsache, dass nur ein Teil der oben definierten Kriterien sicher erfüllt ist, werden die vorliegenden Ergebnisse daher als zufällige Effekte und

nicht als Nachweis einer tatsächlichen Effektmodifikation in der Subgruppe nach WHO-/ NYHA-Klasse bewertet.

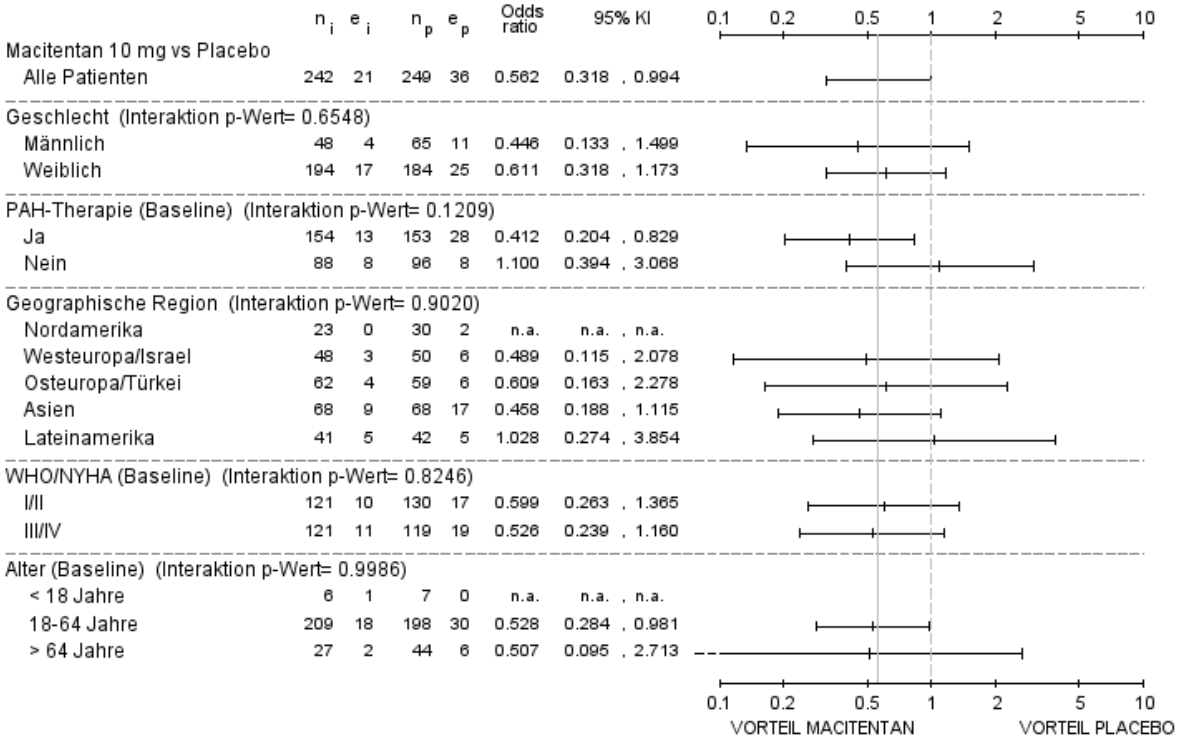
Insgesamt wird für die Ödem-assoziierten UE von einem homogenen Effekt über alle Subgruppen ausgegangen.



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)
n_p= Anzahl Patienten Placebo; e_p= Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)
n.a. = nicht auswertbar

Abbildung 4-34: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verringerung des Hämoglobins – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-treated. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

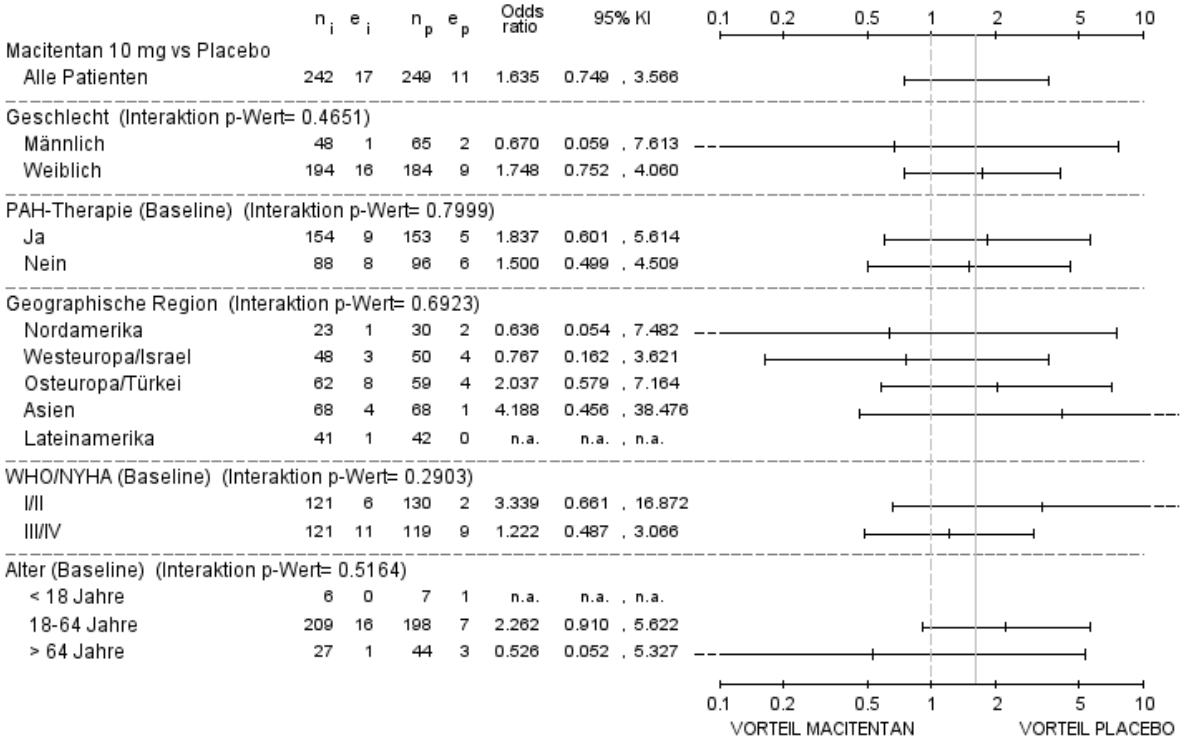
In keinem der durchgeführten Interaktionstests zu UE, die mit einer Verringerung des Hämöglobinspiegels assoziiert werden, wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Es wird daher von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen ausgegangen.



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)
n_p= Anzahl Patienten Placebo; e_p= Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)
n.a. = nicht auswertbar

Abbildung 4-35: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen und abnorme Leberfunktion – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-treated. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

In keinem der durchgeführten Interaktionstests zu UE, die mit Leberstörungen oder abnormen Leberfunktion assoziiert werden, wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Es wird daher von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen ausgegangen.



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)
n_p= Anzahl Patienten Placebo; e_p= Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)
n.a. = nicht auswertbar

Abbildung 4-36: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypotonie – Forest-Plot der Subgruppenanalysen
Analysierte Population: All-treated. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt. KI – Konfidenzintervall

In keinem der durchgeführten Interaktionstests zu Hypotonie-assoziierten UE wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Es wird daher von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen ausgegangen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Macitentan (SERAPHIN)

Die Analyse des primären Endpunkts der „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ in der SERAPHIN-Studie zeigte eine statistisch signifikante und darüber hinaus klinisch relevante Verminderung für das Risiko des Auftretens eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses während der Behandlungsphase. Die Hazard Ratio [97,5 % KI] gegenüber Placebo betrug hierbei 0,55 [0,39; 0,76]. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos für das Auftreten eines M/M-Ereignisses von 45 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (Log-Rang-Test: p<0,0001).

Die 10-mg-Macitentan-Dosierung erreichte somit die in der Studie präspezifizierten Signifikanz-Kriterien für ein „beweiskräftiges“ (d. h. statistisch hoch signifikantes) Studienergebnis. Der Therapieeffekt des Endpunkts war konsistent in allen supportiven Analysen und über alle untersuchten Subgruppen.

Die nach den Vorgaben des G-BA vorgenommene statistische Analyse der naiven Raten des primären Endpunkts ergab ein zur Ereigniszeitanalyse konsistentes Ergebnis, auch wenn dieses aufgrund der Nicht-Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen als hoch verzerrt angesehen werden muss. Die Analyse der naiven Raten ergab eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos von 32 % (RR [95 % KI]: 0,68 [0,53; 0,86]) und eine Verringerung des absoluten Risikos um 15,0 Prozentpunkte (RD [95 % KI]: -15,0 %-P. [23,5 %-P.; 6,5 %-P.]).

Das häufigste Einzelereignis des kombinierten Endpunkts „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ war in beiden Gruppen das Morbiditätsereignis „Andere Verschlechterung der PAH“ (Macitentan: 24,4 %, Placebo: 37,2 %). Macitentan führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung des relativen Risikos für die Verschlechterung der PAH von 34 % (RR [95 % KI]: 0,66 [0,49; 0,87], p=0,0025). Das hohe Verzerrungspotential in der Analyse der naiven Raten ist jedoch auch hier zu beachten.

Patienten mit PAH verschlechtern sich in der Regel zunächst klinisch, bevor sie versterben (plötzlicher Herztod ist bei PAH selten). Als Folge dessen traten Todesfälle (jeglicher Ursache) in der Analyse des primären Endpunktes weniger häufig auf (Macitentan: 6,6 %, Placebo: 6,8 %) als das Ereignis „Verschlechterung der PAH“, da Patienten mit einer Verschlechterung der PAH aus der Behandlungsphase in SERAPHIN ausschieden, damit eine adäquate Therapieänderung vorgenommen werden konnte. In die Mortalitätsanalyse konnten

dadurch nur wenige Ereignisse einfließen. Ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo konnte möglicherweise aus diesem Grund nicht nachgewiesen werden.

Im Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH“ konnte in der Ereigniszeitanalyse ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des relativen Risikos gegenüber Placebo von 50 % nachgewiesen werden. Die entsprechende Hazard Ratio [97,5 KI] betrug 0,50 [0,34; 0,75], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (Log-Rang-Test: p<0,0001).

In der (potentiell hoch verzerrten) Auswertung der naiven Raten ergab sich eine signifikante Reduktion des relativen Risikos von 39 % (RR [95 % KI]: 0,61 [0,44; 0,84]) bzw. eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos um 12,9 Prozentpunkte (RD [95 % KI]: -12,9 %-P. [-20,7 %-P.; -5,2 %-P.]). Die Ergebnisse der Analyse der naiven Raten waren damit konsistent zu den Ergebnissen der Ereigniszeitanalyse.

Das in beiden Gruppen am häufigsten aufgetretene erste Ereignis dieses kombinierten Endpunkts war die „Hospitalisierung wegen PAH“, die bei 20,2 % der Patienten im Macitentan-Arm und bei 32,8 % der Patienten im Placebo-Arm aufgetreten war. Das Ereignis „Tod wegen PAH“ trat im Rahmen dieses kombinierten Endpunkts in beiden Behandlungsarmen als erstes Ereignis nur bei einer vergleichsweise geringen Anzahl von Patienten auf (Macitentan: 2,9 %, Placebo: 5,6 %).

Mit Ausnahme der Subgruppe nach PAH-spezifischer Therapie war der Therapieeffekt für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ über alle untersuchten Subgruppen konsistent. Eine Effektmodifikation aufgrund der PAH-spezifischen Therapie kann im vorliegenden Fall nicht ausgeschlossen werden. Bei einer tatsächlichen Effektmodifikation wäre davon auszugehen, dass therapienaive Patienten stärker von der Behandlung profitieren als Patienten, die zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung bereits mindestens ein PAH-spezifisches Arzneimittel erhalten hatten. Unabhängig davon liegt in beiden Subgruppen aber ein sicherer Therapieeffekt durch Macitentan vor.

Die Auswertung der Todesfälle jeglicher Ursache ergab in beiden Untersuchungszeiträumen eine leichte numerische Reduktion des relativen Risikos durch Macitentan um 36 % (bis EOT, HR [97,5 % KI]: 0,64 [0,29; 1,42]) bzw. 23 % (bis EOS, HR [97,5 % KI]: 0,77 [0,46; 1,28]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in beiden Auswertungen statistisch nicht signifikant (Log-Rang-Test: p=0,2037 (EOT) bzw. p=0,2509 (EOS)).

Die Analysen der naiven Raten in den jeweiligen Untersuchungszeiträumen zeigten zur Ereigniszeitanalyse konsistente Ergebnisse. Auch hier ist jedoch das hohe Verzerrungspotential durch die Nichtberücksichtigung der Zeit-Komponente zu beachten.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (EOT)“ waren die Ergebnisse konsistent über sämtliche der analysierten Subgruppen, beim Endpunkt „Zeit bis zum Tod (EOS)“ konnte wiederum eine Effektmodifikation in der Subgruppe nach PAH-spezifischer Therapie nicht ausgeschlossen werden. Bei einer tatsächlichen Effektmodifikation wäre in der Subgruppe der

therapienaiven Patienten von einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Macitentan auszugehen, während das Risiko für Patienten mit bestehender PAH-spezifischer Therapie ähnlich wie in der Gesamtstudienpopulation ausgeglichen wäre.

In der Analyse der „Zeit bis zur ersten Hospitalisierungen wegen PAH“ zeigte sich im Macitentan-Arm eine deutliche, d. h. klinisch relevante Reduktion des relativen Risikos einer Hospitalisierung wegen PAH gegenüber Placebo um 51,6 % (HR [95 % KI]: 0,48 [0,34; 0,70], Log-Rang-Test: p<0,0001).

Ebenso ergab auch die potentiell hoch verzerrte Analyse der naiven Raten keine von der Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse.

Eine vergleichbare Verlängerung der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH wie sie im Zusammenhang mit Macitentan beobachtet wurde, wurde mit keinem der zuvor zugelassenen PAH-Arzneimittel nachgewiesen.

Ähnlich wie im kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH“ war der Therapieeffekt über fast alle der untersuchten Subgruppen konsistent. Lediglich in der Subgruppe nach PAH-Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung konnte eine Effektmodifikation nicht ausgeschlossen werden. Bei einer tatsächlichen Effektmodifikation wäre davon auszugehen, dass therapienaive Patienten stärker von der Behandlung profitieren als Patienten, die zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung bereits mindestens ein PAH-spezifisches Arzneimittel erhalten hatten. Unabhängig davon liegt in beiden Subgruppen aber ein sicherer Therapieeffekt durch Macitentan vor.

Während der Behandlungsphase von SERAPHIN wurde bei 37,2 % der Patienten im Macitentan-Arm und bei 40,6 % der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein „Symptom der PAH“ beobachtet. Relatives bzw. absolutes Risiko des Auftretens eines Symptoms der PAH waren dementsprechend in beiden Behandlungsgruppen nahezu ausgeglichen (RR [95 % KI]: 0,92 [0,73; 1,15], RD [95 % KI]: -3,4 %-P. [-12,0 %-P.; 5,2 %-P.]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (Barnards exakter Test: p=0,5327).

Mit Ausnahme der Subgruppe nach WHO-/NYHA-Klasse war der Therapieeffekt für den Endpunkt „Symptome der PAH“ über alle Subgruppen konsistent. Da mit Ausnahme des positiven Interaktionstests letztlich keine der untersuchten Kriterien für eine Effekt-modifikation sprechen, wird jedoch auch in Bezug auf die WHO-/NYHA-Klasse nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation, sondern von einem zufälligen Effekt aufgrund des multiplen Testens ausgegangen.

Eine Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse gegenüber dem Basiswert wurde zu Monat 6 bei 22,3 % in der 10-mg-Macitentan-Gruppe und bei 12,9 % in der Placebo-Gruppe beobachtet. Dies entspricht einer um 74 % höheren Wahrscheinlichkeit der Verbesserung in der Macitentan-Gruppe im Vergleich zu Placebo (RR [97,5 % KI]: 1,74 [1,10; 2,74]).

Die mittlere Veränderung der 6-MWD[19] [97,5 % KI] im Vergleich zu Placebo betrug im Macitentan-Arm 22,8±8,3 m [4,0 m; 41,5 m], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p<0,01). Eine *Repeated measures*-Analyse der Ergebnisse des 6-MWD zu allen gemessenen Zeitpunkten sowie die Analyse des Anteils der Patienten, die eine 6-MWD von ≥380 m erreichten oder erhielten, konnte zeigen, dass der Behandlungseffekt auf die 6-MWD durch Macitentan über einen längeren Zeitraum erhalten blieb.

Zwischen den milderen Ausprägungen der PAH, den WHO-/NYHA-Klassen I und II und den schweren Klassen III und IV besteht darüber hinaus ein ausgeprägter Unterschied in der Verbesserung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6, der letztlich durch den Ceiling-Effekt erklärbar ist. Während die adjustierte Veränderung [97,5 % KI] in den WHO-/NYHA-Klassen I/II 12 m [-8 m; 33 m] betrug, erreichten Patienten der WHO-/NYHA-Klassen III/IV eine Verbesserung von 37 m [5 m; 69 m]. Ein ähnlicher Effekt wurde auch bereits in früheren PAH-Studien beobachtet [59, 97-100].

Es wurde zudem eine Verbesserung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Anwendung von Macitentan erreicht, erkennbar an der statistisch signifikanten mittleren Veränderung sämtlicher Domänen (mit Ausnahme der Domäne der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung) sowie der körperlichen und der psychischen Summenscores des SF-36-Fragebogens im Macitentan-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm. Der Behandlungseffekt (Veränderung vom Basiswert bis Monat 6, normierte Werte) im Vergleich zu Placebo betrug in der körperlichen Summenskala im Mittel 3,0 [97,5 % KI: 1,3; 4,7] und in der psychischen Summenskala 3,4 [0,9; 5,9].

Diese Ergebnisse werden bestätigt durch die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der beiden SF-36-Summenscores um mindestens 3 Punkte, ein Wert, der generell als klinisch relevant angesehen wird. Macitentan verminderte das Risiko einer Verschlechterung der körperlichen Summenskala um mehr als 3 Punkte gegenüber Placebo um 40 % (HR [95 % KI]: 0,60 [0,47; 0,76]), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p<0,0001). Das Risiko einer Verschlechterung der psychischen Summenskala um mehr als 3 Punkte wiederum wurde um 24 % gesenkt (HR [95 % KI]: 0,76 [0,61; 0,95]), der Unterschied war auch hier statistisch signifikant (p=0,0173).

Mit Ausnahme der Subgruppe nach Geschlecht für die psychische Summenskala war der Therapieeffekt für den Endpunkt „Veränderung der allgemeinen Lebensqualität“ über alle Subgruppen konsistent. Da mit Ausnahme des positiven Interaktionstests letztlich keine der untersuchten Kriterien für eine Effektmodifikation sprechen, wird jedoch auch in Bezug auf das Geschlecht nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation, sondern von einem zufälligen Effekt aufgrund des multiplen Testens ausgegangen.

[19] Adjustiert nach 6-MWD zum Basiswert.

Macitentan wurde in der SERAPHIN-Studie gut vertragen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war in der Macitentan-Gruppe ähnlich hoch wie in der Placebo-Gruppe (94,6 % gegenüber 96,4 %), trotz insgesamt längerer medianer Behandlungsdauer im Macitentan-Arm. Der Unterschied entspricht einer RR [95 % KI] im Vergleich von Macitentan zu Placebo von 0,98 [0,94; 1,02] und einer absoluten RD [95 % KI] von -1,8 Prozentpunkten [-5,4 %-P.; 1,9 %-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,3884).

Mit Ausnahme der Subgruppe nach WHO-/NYHA-Klasse war der Therapieeffekt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ über alle Subgruppen konsistent. Da mit Ausnahme des positiven Interaktionstests letztlich keine der untersuchten Kriterien für eine Effektmodifikation sprechen, wird jedoch auch in Bezug auf die WHO-/NYHA-Klasse nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation, sondern von einem zufälligen Effekt aufgrund des multiplen Testens ausgegangen.

Ein Vergleich der Behandlungsgruppen auf Ebene der bevorzugten Bezeichnung zeigt, dass insbesondere in Bezug auf die PT „Pulmonal arterielle Hypertonie“, „Rechtsherzversagen“, „Anämie“ und „Bronchitis“ Unterschiede zwischen Macitentan- und Placebo-Patienten bestanden. Während hierbei Patienten im Placebo-Arm häufiger von „Pulmonal arterieller Hypertonie“ (Macitentan: 21,9 % vs. Placebo: 34,9 %) und „Rechtsherzversagen“ (22,5 % vs. 13,2 %) betroffen waren, traten „Anämie (13,2 % vs. 3,2 %) und „Bronchitis“ (11,6 % vs. 5,6 %) häufiger im Macitentan-Arm auf.

UE von schwerer Intensität traten in SERAPHIN bei 34,7 % der Patienten im Macitentan-Arm auf und damit vergleichsweise seltener als bei Patienten im Placebo-Arm (45,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen entspricht einer Reduktion des relativen Risikos von 23 % (RR [95 % KI]: 0,77 [0,61; 0,99]) und des absoluten Risikos von 10,3 Prozentpunkten (RD [95 % KI]: -10,3 %-P. [-18,9 %-P.; -1,7 %-P.]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p=0,0215).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Verlauf der Behandlungsphase von SERAPHIN bei 45,0 % der Patienten im Macitentan-Arm und bei 55,0 % der Patienten im Placebo-Arm auf. Dies entspricht einer Verringerung des relativen Risikos von 18 % (RR [95 % KI]: 0,82 [0,68; 0,99]) bzw. einer Verringerung des absoluten Risikos von 10,0 Prozentpunkten (RD [95 % KI]: -10,0 %-P. [-18,8 %-P.; -1,2 %-P.]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p=0,0303).

Im Verlauf der Behandlungsphase von SERAPHIN war der Anteil der Patienten, die wegen des Auftretens eines UE die Therapie abbrachen, in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich hoch. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen entspricht RR [95 % KI] von 0,86 [0,50; 1,43] bzw. einer RD [95 % KI]: -1,7 %-P. [-7,4 %-P.; 4,0 %-P.]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,5759).

Mit Ausnahme der Subgruppe nach Geschlecht war der Therapieeffekt für den Endpunkt „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ über alle Subgruppen konsistent. Da

mit Ausnahme des positiven Interaktionstests letztlich keine der untersuchten Kriterien für eine Effektmodifikation sprechen, wird jedoch auch in Bezug auf das Geschlecht nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation, sondern von einem zufälligen Effekt aufgrund des multiplen Testens ausgegangen.

Zusätzlich zur Hauptanalyse wurden für alle nicht-spezifischen Nebenwirkungsendpunkte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die helfen sollten, die mögliche Doppelbewertung von Morbiditätsereignissen und unerwünschten Ereignissen einzuschätzen. Hierzu wurden in der Sensitivitätsanalyse sämtliche (S)UE aus der Analyse ausgeschlossen, die am gleichen Tag oder später begannen wie das M/M-Ereignis des primären Endpunkts. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen waren vollständig konsistent mit den jeweiligen Hauptanalysen.

Neben der allgemeinen Auswertung unerwünschter Ereignisse wurden in einer prädefinierten Analyse verschiedene UE als Gruppierungen bevorzugter Bezeichnungen der MedDRA-Klassifizierung ausgewertet, um das Auftreten von üblicherweise mit der ERA-Anwendung assoziierten UE nähergehend zu untersuchen.

Hierbei zeigte sich bei UE, die im Zusammenhang mit Leberfunktionsstörungen und abnormer Leberfunktion stehen, eine Verringerung des relativen Risikos um 40 % (RR [95 % KI]: 0,60 [0,32; 1,00], p=0,0493) bzw. eine Verringerung des absoluten Risikos von 5,8 Prozentpunkten (RD [95 % KI]: -5,8 %-P. [-11,4 %-P.; -0,2 %-P.]) durch Macitentan im Vergleich zu Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p=0,0493). Dieser positive Befund zur hepatischen Sicherheit wird weiter gestützt durch den Vergleich der präspezifizierten Abweichungen im Leberfunktionstest, die eine vergleichbare Inzidenz von ALT- oder AST-Erhöhungen >3 × ULN bzw. >8 × ULN zwischen der Macitentan- und der Placebo-Gruppe zeigen.

Im Gegensatz dazu traten UE, die mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert waren, im Macitentan-Arm vergleichbar häufiger auf als im Placebo-Arm. Es handelt sich um einen statistisch signifikanten Effekt (RR [95 % KI]: 3,26 [1,74; 7,62], RD [95 % KI]: 10,9 %-P. [5,6 %-P.; 16,2 %-P.], p<0,0001). Das vermehrte Auftreten Anämie-assoziierter UE hat andererseits lediglich zu jeweils einem Therapieabbruch in den beiden Behandlungsgruppen geführt. Zudem wurde bei 19 der insgesamt 30 betroffenen Patienten eine Normalisierung des Hämoglobinspiegels auf mindestens 10 g/dl noch innerhalb der Behandlungsphase, d. h. unter Fortführung der Macitentan-Gabe, beobachtet.

Das Risiko für das Auftreten Hypotonie-assoziierter UE war in SERAPHIN unter Macitentan leicht erhöht, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (RR [95 % KI]: 1,59 [0,75; 3,59], RD [95 % KI]: 2,6 %-P. [-1,5 %-P.; 6,7 %-P.], p = 0,2456).

Ödem-assoziierte UE traten in den beiden Behandlungsarmen mit ähnlicher Inzidenz auf (RR [95 % KI]: 1,03 [0,71; 1,49], RD [95 % KI]: 0,6 %-P. [-6,5 %-P.; 7,7 %-P.], p=0,9110).

Insgesamt erweist sich Macitentan als wirksames Arzneimittel in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie. Macitentan führte zu einer beträchtlichen Verringerung des Morbiditätsrisikos, aber auch zu einer signifikanten Verbesserung der Leistungsfähigkeit sowie zu einer bisher mit PAH-Medikamenten noch nicht gezeigten Verringerung des Risikos einer stationären Aufnahme aufgrund PAH-bedingter Komplikationen und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gleichzeitig erscheint Macitentan als gut verträglich. Insbesondere war auch das Risiko für Ödem- und Leberschaden-assoziierte UE unter Macitentan nicht höher als unter der Placebo-Behandlung. Bei beiden Ereignissen wurde bisher davon ausgegangen, dass sich um einen Klasseneffekt der ERA handelt, den Macitentan aber offensichtlich nicht zu teilen scheint.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Macitentan

Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der „patientenindividuellen Therapie“ konnten weder für den direkten noch für den indirekten Vergleich RCT identifiziert werden, in denen die vom G-BA definierte zVT vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet ist. Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Macitentan gegenüber der vom G-BA definierten zVT „patientenindividuelle Therapie“ ist somit aufgrund der nicht ausreichenden Datengrundlage nicht möglich.

Dennoch ergeben sich verschiedene qualitative Vorteile von Macitentan, die einen Zusatznutzen grundsätzlich begründen und die in Abschnitt 4.4.2 ausführlich beschrieben werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-83: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Indirekter Vergleich

Studien-bezeichnung	Zulassungs-studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studien mit Macitentan als Intervention				
SERAPHIN (AC-055-302)	ja	abgeschlossen	Ereignisgetriebene Studie. Die Behandlungsphase begann zum Zeitpunkt der Randomisierung und endete (EOT) mit dem Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts, dem vorzeitigen Abbruch der Therapie oder dem Studienende. Das Studienende (EOS) trat nach Erreichen von 285 CEC-bestätigten Ereignissen des primären Endpunkts ein. Die mediane Behandlungsdauer betrug 115,6 Tage (3 mg Macitentan), 118,4 Tage (10 mg Macitentan) bzw. 101,3 Tage (Placebo).	Placebo 3 mg Macitentan 10 mg Macitentan
Studien mit patientenindividueller Therapie als Intervention				
keine				

Der hier abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 29.08.2016.

Tabelle 4-84: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Indirekter Vergleich

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
keine	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

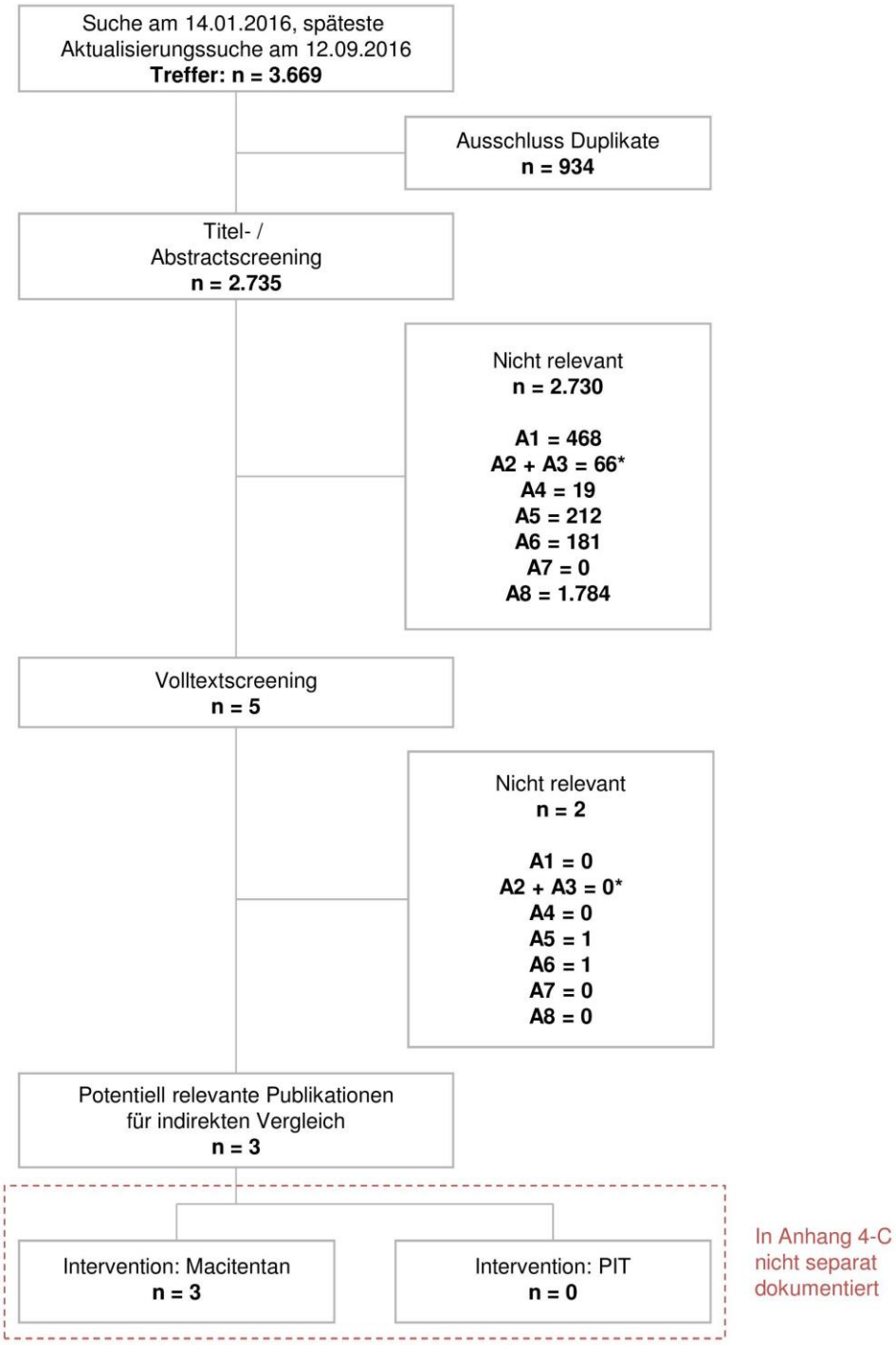


Abbildung 4-37: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Indirekter Vergleich
*) In der bibliografischen Literaturrecherche für den indirekten Vergleich wurden nur solche Treffer anhand der Ausschlusskriterien A2 und A3 ausgeschlossen, die beide Kriterien gleichzeitig erfüllten.

Die Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche wurde für dieses Nutzendossier so entwickelt, dass damit sowohl Studien für den direkten als auch für den indirekten Vergleich identifiziert werden können. Insofern wurde nur eine Suche durchgeführt, der sich

jeweils ein separater Selektionsprozess für die beiden unterschiedlichen Fragestellungen anschloss. Der Unterschied zwischen den beiden Fragestellungen in Bezug auf die Selektion relevanter Studien lag darin, dass in der Suche nach direkt vergleichenden Studien die Erfüllung einer der beiden Ausschlusskriterien A2 und A3 ausreichend für einen Ausschluss war, während in der Suche nach Studien im indirekten Vergleich beide Kriterien gleichzeitig erfüllt sein mussten, damit eine Studie aufgrund dieser Kriterien ausgeschlossen wurde.

Die Suche ergab (nach Entfernung von Dubletten) 3 relevante Treffer mit Macitentan als Intervention und keinen relevanten Treffer mit der vom G-BA als zVT festgelegten patientenindividuellen Therapie als Intervention. Sämtliche Treffer mit Macitentan als Intervention können einer Studie (SERAPHIN) zugeordnet werden.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-85: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Indirekter Vergleich

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Studien mit Macitentan als Intervention				
SERAPHIN (AC-055-302)	Clinicaltrials.gov: NCT00660179 [84] EU-CTR: 2007-002440-14 [85] WHO ICTRP: EUCTR2007-002440-14 [86] PharmNet.Bund: 2007-002440-14 [87][1]	ja	ja	abgeschlossen
Studien mit patientenindividueller Therapie als Intervention				
keine				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

[1]) Die Studie SERAPHIN konnte im Rahmen der Registersuche im Register PharmNet.Bund nicht identifiziert werden. Der Grund hierfür besteht in den limitierten Suchmöglichkeiten in diesem Register, die nur eine begrenzte Anzahl von Suchzeilen und innerhalb dieser Zeilen keine weiteren ODER-Verknüpfungen zulassen. Daher wurde zur Suche nach Studien mit Macitentan der Wirkstoffname als Suchbegriff gewählt; zur Identifikation von SERAPHIN wäre es aber notwendig gewesen, die Suche durch Synonyme des Wirkstoffnamens (hier: ACT-064992) zu ergänzen. Der Registereintrag wurde manuell ergänzt.

Wie auch bereits bei der bibliografischen Literaturrecherche wurde auch die Suchstrategie der Studienregistersuche so entwickelt, dass damit sowohl Studien für den direkten als auch den

indirekten Vergleich identifiziert werden können. Insofern wurde nur eine Suche durchgeführt, der sich jeweils ein separater Selektionsprozess für die beiden unterschiedlichen Fragestellungen anschloss. Der Unterschied zwischen den beiden Fragestellungen in Bezug auf die Selektion relevanter Studien lag darin, dass in der Suche nach direkt vergleichenden Studien die Erfüllung einer der beiden Ausschlusskriterien A2 und A3 ausreichend für einen Ausschluss war, während für die Studien im indirekten Vergleich beide Kriterien gleichzeitig erfüllt sein mussten, damit eine Studie aufgrund dieser Kriterien ausgeschlossen wurde.

Stand der Information: 30.08.2016

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-86: Studienpool – Indirekter Vergleich

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arznei-mittels	**gesponserte Studie[b]**	**Studie Dritter**	**Studien-bericht**	**Register-eintrag[c]**	**Publikation**
	(ja/nein)	**(ja/nein)**	**(ja/nein)**	**(ja/nein [Zitat])**	**(ja/nein [Zitat])**	**(ja/nein [Zitat])**
Studien mit Macitentan als Intervention						
SERAPHIN (AC-055-302)	ja	ja	nein	ja [88] (Post-hoc-Analysen [89])	ja [84-87]	ja [57, 90, 91]
Studien mit patientenindividueller Therapie als Intervention						
keine						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die Suche nach relevanten Studien für den indirekten Vergleich ergab, dass ausschließlich geeignete Studien mit Macitentan als Intervention vorliegen. Es konnten keine Studien identifiziert werden, in denen die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie PIT vollständig oder auch nur annäherungsweise als Intervention umgesetzt wurde. Infolgedessen ist ein indirekter Vergleich nicht möglich.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Da keine Studien vorliegen, die die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie PIT vollständig oder auch nur annäherungsweise umsetzen, ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Da keine Studien vorliegen, die die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie PIT vollständig oder auch nur annäherungsweise umsetzen, ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine Studien vorliegen, die die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie PIT vollständig oder auch nur annäherungsweise umsetzen, ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Da keine Studien vorliegen, die die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie PIT vollständig oder auch nur annäherungsweise umsetzen, ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da keine Studien vorliegen, die die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie PIT vollständig oder auch nur annäherungsweise umsetzen, ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Da keine Studien vorliegen, die die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie PIT vollständig oder auch nur annäherungsweise umsetzen, ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung***

(einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Da keine Studien vorliegen, die die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie PIT vollständig oder auch nur annäherungsweise umsetzen, ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

Ergebnisse aus nicht-randomisierten vergleichenden Studien oder aus weiteren Untersuchungen wurden nicht dargestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber PIT anhand der vorhandenen Evidenz ist nicht möglich

Durch die Informationsbeschaffung, die im Rahmen dieses Dossiers durchgeführt wurde, konnte keine RCT identifiziert werden, in der die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“ vollständig oder auch nur annäherungsweise umgesetzt wurde. Infolgedessen ist der Nachweis eines Zusatznutzens von Macitentan gegenüber der zVT PIT weder im direkten noch im indirekten Vergleich auf Basis von RCT möglich.

Es ist nicht möglich eine RCT zum direkten Vergleich Macitentan und PIT durchzuführen

Neben dem, dass die derzeit vorhandene Evidenz zur patientenindividuellen Therapie den Nachweis eines Zusatznutzens nicht ermöglicht, ist auch die Planung und Durchführung einer Studie zum direkten Vergleich von Macitentan und patientenindividueller Therapie nicht möglich.

In seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Perampanel aus 2014 beschreibt das IQWiG wie aus seiner Sicht eine solche direkt vergleichende Studie zu gestalten wäre, um einen Zusatznutzen eines zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nachweisen zu können (im Fall von Perampanel handelte es sich um eine individuelle Zusatztherapie) [106]. Demnach legt der behandelnde Arzt vor Randomisierung patientenindividuell fest, welche Therapie ein Patient für den Fall erhalten sollte, dass er in die Vergleichsgruppe randomisiert wird. Im Beispiel von Perampanel kann der Arzt als Kriterien für die Auswahl u. a. bekannte Pharmakoresistenzen, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen berücksichtigen. Es ist davon auszugehen, dass in anderen Anwendungsgebieten ggf. andere und/oder weitere Kriterien zu berücksichtigen wären. Anschließend an die Bestimmung der patientenindividuellen Vergleichstherapie werden die Patienten dann auf Interventions- oder Vergleichsgruppe randomisiert und gemäß ihrer Gruppenzuweisung behandelt. Anpassungen oder Veränderungen der Therapie sollten nach Ansicht des IQWiG auch im weiteren Verlauf möglich sein.

Für die Nutzenbewertung von Perampanel wäre die Durchführung einer Studie nach den Vorstellungen des IQWiG durchaus denkbar. Die generelle Möglichkeit der Durchführung eines solchen Studiendesigns in anderen Indikationen lässt sich daraus aber nicht ableiten. Die grundlegenden Begebenheiten der Nutzenbewertung von Perampanel sind durch eine

vergleichsweise geringe Komplexität charakterisiert. Für die Nutzenbewertung ist es hier ausreichend Perampanel mit jeweils nur einem anderen, vom Arzt patientenindividuell festgelegten Wirkstoff auf Grundlage einer entsprechenden krankheitsspezifischen Basistherapie zu vergleichen. Des Weiteren unterscheiden sich die für die Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffe auch nur geringfügig in Bezug auf ihre Darreichungsformen und ihren Anwendungsmodus.

Die Behandlung der PAH ist hingegen durch eine sehr hohe Komplexität der Therapieoptionen gekennzeichnet. Nicht nur, dass im Erkrankungsbild eine Vielzahl verschiedener Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkzielen (Prostacyclin-, Endothelin- und Stickstoffmonoxid-Signalweg) und unterschiedlichen Darreichungsformen (oral, inhalativ, intravenös, subkutan) zur Verfügung stehen, diese Wirkstoffe können zudem auch noch in jeweils unterschiedlichem Maße in ihrer Dosierung variiert werden (z. B. Titration vs. keine Titration). Je nach Erkrankungszustand des Patienten kommen darüber hinaus auch noch verschiedene Therapieregime (Monotherapie, initiale Kombinationstherapie, sequentielle Kombinationstherapie) zum Einsatz.

Verschiedene Gründe sprechen dafür, dass eine unter den Begebenheiten dieser komplexen Behandlungssituation durchgeführte, den Vorstellungen des IQWiG entsprechende Studie zwangsläufig zu einem nicht interpretierbaren Ergebnis führen muss:

- Aufgrund der verschiedenen Darreichungsformen der PAH-spezifischen Arzneimittel wäre die Verblindung einer Studie mit patientenindividueller Therapie ausschließlich über eine Abwandlung der Double-Dummy-Technik denkbar, in der jeder Patient für jede eigenständige Darreichungsform ein entsprechendes Placebo (oder das Verum) verabreicht würde. Konkret würde dies bedeuten, dass die Patienten neben oral einzunehmenden Tabletten nicht nur 6–9-mal täglich Placebo (oder Verum) inhalieren, sondern auch dauerhaft subkutan und intravenös infundiert werden müssten. Die subkutane und die intravenöse Darreichungsformen würden zudem jeweils einen invasiven Eingriff vor Einleitung der Therapie notwendig machen.

  Da ein solches Therapieregime aber nicht nur schwierig in der logistischen Umsetzung wäre, sondern insbesondere auch dem Patienten in keiner Weise zumutbar ist, kann eine Studie in der PAH *de facto* nicht verblindet werden, wenn sie die patientenindividuelle Therapie untersuchen soll.

  Bereits alleine durch die fehlende Verblindung entsteht ein bedeutendes Verzerrungspotential in der Interpretation der Ergebnisse. Dadurch, dass Arzt und Patient die tatsächliche Therapie bekannt sind und die im weiteren Studienverlauf vorgeschriebene Möglichkeit der Therapieänderung (z. B. aufgrund einer Unverträglichkeit) darüber hinaus nicht anhand objektiver, für alle Patienten gleichlautender Kriterien durchgeführt wird, sondern letztlich auf einer subjektiven, patientenindividuellen Entscheidung beruht, wird das Verzerrungspotential durch die fehlende Verblindung noch potenziert.

- Weiterhin ist fraglich, ob eine nach den Vorstellungen des IQWiGs durchgeführte Studie mit PIT überhaupt als randomisierte Studie zu werten wäre. Das vom IQWiG

vorgeschlagene Studiendesign sieht einerseits zwar einen Randomisierungsschritt vor, ermöglicht andererseits durch die vorherige Festlegung der für jeden Patienten individuell optimierten Therapie jedoch – bewusst oder unbewusst – eine erhebliche Beeinflussung der Ergebnisse der Studie auch ohne Kenntnis der letztendlichen Behandlungsgruppe.

Im Fall von Macitentan hätte der Prüfarzt vor der Randomisierung patientenindividuell festzulegen, mit welchem Therapieregime und mit welchen Wirkstoffen der Patient in die Studie startet. Da Macitentan auch in Kombinationstherapie zugelassen ist, müsste der Prüfarzt darüber hinaus patientenindividuell festlegen, ob und mit welchen Wirkstoffen Macitentan ggf. kombiniert würde, wenn der Patient in den Interventionsarm randomisiert wird.

Da keine objektiven Kriterien zur Einstellung der Therapie bestehen und zudem wie vom G-BA im Beratungsgespräch zu Macitentan bestimmt „*eine geeignete Studie keine starren Vorgaben oder Einschränkungen zur Arzneimittelauswahl des Arztes festlegen*“ soll [11], ist der Arzt in dieser Situation letztlich vollkommen frei die aus seiner Sicht am besten geeignete Therapie zu wählen. Es ist ihm damit also auch möglich zu bestimmen, dass der Patient bei Randomisierung in den einen Arm seine bisherige Therapie beibehält (ggf. ergänzt durch Macitentan), während er im anderen Arm eine deutliche Anpassung der bisherigen Therapie erfährt. Ebenso ist auch nicht ausgeschlossen, dass der Prüfarzt für den einen Arm eine Monotherapie und für den anderen Arm eine Kombinationstherapie festsetzt.

Würde der Prüfarzt nun – bewusst oder unbewusst – bei allen seinen Patienten eine solche systematische Abweichung von der optimalen Therapie in einer Behandlungsgruppe vornehmen, so könnte er damit auch ohne Kenntnis der Randomisierung einen starken Einfluss auf die Studienergebnisse nehmen. Eine Studie, die einen solchen Einfluss ermöglicht, kann aber nicht mehr berechtigt als randomisiert bezeichnet werden. Es wäre damit also in keinem Fall sicher, ob die Ergebnisse der Studie den wahren Effekt des untersuchten Wirkstoffs abbilden.

- Selbst unter idealen Umständen, d. h. wenn der Arzt tatsächlich in allen Fällen die jeweils optimale Therapie für jeden Patienten festlegt, besteht dennoch die Gefahr, dass die Ergebnisse der Studie im Rahmen der Nutzenbewertung nicht sinnvoll interpretierbar sind. Angenommen das Prüfpräparat ist deutlich wirksamer als die zur Verfügung stehenden Vergleichspräparate. In dieser Situation würde der Prüfarzt im Interventionsarm beispielsweise eine Monotherapie als optimale Therapie ansetzen, während er beim gleichen Patienten im Vergleichsarm aber zum Ausgleich der geringeren Wirksamkeit der Vergleichspräparate eine Kombinationstherapie wählen würde. Für beide Fälle hätte der Arzt demnach eine optimale Therapie ähnlicher Gesamtwirksamkeit gewählt, was über alle Patienten betrachtet dazu führen würde, dass trotz höherer Wirksamkeit des Prüfpräparats ein Gruppenunterschied nicht nachweisbar wäre. Der wahre Effekt des Prüfpräparats wäre also effektiv durch den Vergleich zweier unterschiedlicher Therapieregime (hier Mono- vs. Kombinationstherapie) maskiert, eine objektive Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.

Man könnte jetzt einwenden, dass der vom G-BA bestimmte Hinweis zur zVT, „*dass in Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden*“ sollen [11], dazu dienen sollte, gerade einen solchen Vergleich zweier Therapieregime auszuschließen. Dabei bleibt aber unklar, wie die Gleichheit der Therapieregime sichergestellt werden soll ohne gleichzeitig gegen die bereits weiter oben genannte Vorgabe der zVT zu verstoßen, demnach in der Studie keine starren Vorgaben oder Einschränkungen zur Arzneimittelauswahl des Arztes festzulegen sind.

- Von entscheidender Bedeutung bei der Interpretation von Ergebnissen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Bei der Durchführung einer Studie mit patientenindividueller Therapie im komplexen Therapieumfeld der PAH stellt dies aber eine zusätzliche Herausforderung dar. Es muss schließlich sichergestellt sein, dass für vergleichbare Therapiesituationen in allen teilnehmenden Zentren die gleichen Therapieoptionen wie in Deutschland zur Verfügung stehen und diese zudem auf die gleiche Weise eingesetzt werden. Als Folge daraus kann eine entsprechende Studie realistischer Weise nicht global durchgeführt werden, sondern ist im Wesentlichen auf Zentren in Deutschland beschränkt sowie auf solche, in denen ein mit Deutschland vergleichbarer Therapiestandard sichergestellt ist.

  Hinzu kommt, dass für die Durchführung einer Studie mit aktivem Vergleich eine große Anzahl an Patienten rekrutiert werden müsste, um einen signifikanten Therapieeffekt bezogen auf patientenrelevante Endpunkte nachweisen zu können. Actelion geht davon aus, dass eine Patientenzahl im Bereich von etwa 4.000–5.000 Patienten benötigt würde um im Rahmen einer RCT die Überlegenheit von Macitentan gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nachzuweisen.

  Wenn man bedenkt, dass die Durchführung der Studie aus den oben genannten Gründen im Wesentlichen auf deutsche Zentren beschränkt wäre, dann müsste selbst bei Heranziehen der Modul 3 genannten und vermutlich überschätzten Obergrenze von ca. 11.000 Patienten mit PAH[20] in Deutschland etwa die Hälfte für die Studie rekrutiert werden. Nicht berücksichtigt ist hierbei, dass nicht alle Patienten mit PAH für eine Therapie mit Macitentan infrage kommen. Zudem werden sicherlich auch nicht alle infrage kommenden Patienten einer Studienteilnahme zustimmen.

  Insofern ist die Rekrutierung einer ausreichend großen Anzahl an Patienten innerhalb eines angemessenen Zeitraums für eine solche Studie in Deutschland realistischer Weise nicht möglich. Ein Ausweichen auf Studienzentren außerhalb von Deutschland würde aber zwangsläufig die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und damit die grundsätzliche Aussagekraft der Studie gefährden.

In Anbetracht der hier vorgebrachten Gründe erscheint es fraglich, ob eine Studie in dem vom IQWiG im Verfahren von Perampanel skizzierten Design im Erkrankungsbild der PAH überhaupt durchführbar ist, und wenn ja, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse dieser

[20] Einschließlich PKV-Patienten; nur Patienten in WHO-/NYHA-Klasse II und III

Studie aller Voraussicht nach hoch verzerrt wären und im Rahmen der Nutzenbewertung nicht sinnvoll interpretiert werden könnten.

Anhand der vorhandenen Evidenz sind auch indirekte Vergleiche gegenüber einzelnen Komponenten der zVT nicht möglich

Neben der Durchführung eines indirekten Vergleichs von Macitentan mit der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuelle Therapie“ wurde auch die Durchführung indirekter Vergleiche gegenüber einzelnen Bestandteilen der patientenindividuellen Therapie geprüft.

Um für einen solchen indirekten Vergleich grundsätzlich in Betracht gezogen werden zu können, sollte eine relevante Studie im randomisierten, kontrollierten Design durchgeführt worden sein, erwachsene Patienten mit PAH einschließen und eine Behandlungsdauer von 6 Monaten (26 Wochen) oder mehr aufweisen. Zudem sollte sie mindestens 2 Studienarme beinhalten, in denen ausschließlich Arzneimittel untersucht wurden, die auch als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie infrage kommen.

Entsprechend der systematischen Aufstellung in der aktuellen Leitlinie von ESC und ERS existieren derzeit lediglich nur 4 Studien, auf die diese Charakteristika zutreffen [30].

Eine dieser 4 Studien ist SERAPHIN, die als Zulassungsstudie von Macitentan auch für einen indirekten Vergleich relevant wäre.

Von den übrigen 3 Studien kommen 2 Studien (GRIPHON, AMBITION) bereits aus formellen Gründen nicht infrage. Der Ausschluss von GRIPHON liegt hierbei darin begründet, dass mit Selexipag ein Wirkstoff untersucht wurde, der kein möglicher Bestandteil der patientenindividuellen Therapie ist (vgl. auch Abschnitt 4.2.1). AMBITION wiederum kommt für den indirekten Vergleich nicht infrage, da in der Studie eine initiale Kombinationstherapie mit einer Monotherapie verglichen wurde. Wie in den Hinweisen des G-BA zur zVT erkenntlich, wird die initiale Kombinationstherapie aber ebenfalls nicht als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie angesehen.

Als letzte mögliche Studie verbleibt COMPASS-2. In COMPASS-2 untersuchte in randomisiertem, doppelblinden und ereignisgetriebenen Design die Wirksamkeit und Sicherheit einer sequentiellen Kombinationstherapie aus Bosentan und Sildenafil im Vergleich zu einer Monotherapie aus Sildenafil [9]. Die mediane Behandlungdauer in der Studie betrug etwa 97–100 Wochen. Aufgrund dessen ist COMPASS-2 für einen adjustierten indirekten Vergleich im Anwendungsgebiet von Macitentan grundsätzlich geeignet.

In einem zweiten Schritt wurde daher geprüft, ob die Studien SERAPHIN und COMPASS-2 ausreichend ähnlich waren um einen solchen indirekten Vergleich auch tatsächlich durchführen zu können. Diese Überprüfung ergab aber, dass ein adjustierter indirekter Vergleich der Ergebnisse aus SERAPHIN und COMPASS-2 aus den nachfolgenden Gründen nicht möglich ist:

- Primärer Endpunkt zur Untersuchung der Wirksamkeit war in SERAPHIN wie auch in COMPASS-2 die Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis, ein

kombinierter Endpunkt aus Mortalität und verschiedenen Morbiditätsereignissen. Abgesehen von der Namensgleichheit zeigen die Definitionen beider Endpunkte aber nur wenige Gemeinsamkeiten; sie beschränken sich im Wesentlichen auf die Erhebung der Mortalität und der Morbiditätsereignisse „Atriale Septostomie“ und „Lungentransplantation“ als jeweils eigenständige Endpunktereignisse des primären Endpunkts.

Ansonsten überwiegen die Unterschiede zwischen den Definitionen der beiden Endpunkte. Als einer dieser Unterschiede wäre beispielsweise der Umgang mit stationären Aufnahmen zu nennen. Während in COMPASS-2 sämtliche Hospitalisierungen aufgrund PAH-bedingter Komplikationen in die Auswertung des primären Endpunkt eingeschlossen wurden, fanden in SERAPHIN nur solche Hospitalisierungen Berücksichtigung, die Voraussetzung für eine atriale Septostomie, eine Lungentransplantation oder die Initiierung einer Prostanoidbehandlung (i. v. oder s. c.) waren. In SERAPHIN waren die Hospitalisierungen in ihrer Auswertung überdies immer mit dem jeweiligen Endpunktereignis verknüpft, während in COMPASS-2 sämtliche PAH-bedingten stationären Aufnahmen ein kombiniertes Einzelereignis mit der Iniitierung einer intravenösen Prostanoidbehandlung.

Schließlich unterscheiden sich auch die Definitionen der „Verschlechterung der PAH“ deutlich voneinander. Es ist hierbei wichtig zu wissen, dass in beiden Studien der Großteil der primären Endpunktereignisse auf ebendiese „Verschlechterung der PAH“ entfallen war.

In COMPASS-2 wurde eine Verschlechterung der PAH dann als Endpunktereignis gewertet, wenn eines der beiden folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Moderate oder deutliche Verschlechterung der PAH-Symptome in der Patient-Global-Self-Assessment(PGSA)-Skala in Verbindung mit der Initiierung einer subkutanen oder inhalativen Prostanoidtherapie oder der offenen Anwendung von Bosentan.
- keine Verbesserung oder milde Verschlechterung der PAH-Symptome auf der PGSA-Skala in Verbindung mit einer Verschlechterung der 6-MWD um mehr als 20 % gegenüber der vorherigen Untersuchung oder um mehr als 30 % gegenüber dem Basiswert und der Initiierung einer subkutanen oder inhalativen Prostanoidtherapie oder der offenen Anwendung von Bosentan.

Retrospektiv wurde gerade die Verwendung der PGSA-Skala aber als einer der limitierenden Faktoren im Studiendesign von COMPASS-2 angesehen [9]. Letztlich war der Einsatz der PGSA-Skala trotz fehlender Validierung in der PAH und verschiedener mit ihrem Einsatz verbundener Limitationen (z. B. setzt die Skala voraus, dass Patienten eine Verschlechterung ihrer Symptome auch tatsächlich erkennen können) nur ein Versuch, einen patientenzentrierten Ansatz in die Erhebung des primären Endpunkts aufzunehmen [9].

In SERAPHIN war eine Verschlechterung der PAH im Gegensatz dazu definiert durch das gleichzeitige Auftreten einer Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 %

und einer Verschlechterung der PAH-Symptome (bestimmt als Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder als Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens) und der Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments (orale oder inhalierte Prostanoide, PDE-5-I oder ERA).

Letztlich sind die Unterschiede in der Definition der primären Endpunkte in den beiden Studien zu groß, um anhand von SERAPHIN und COMPASS-2 einen adjustierten indirekten Vergleich durchführen zu können.

Nahezu alle sekundären Endpunkte in COMPASS-2 wurden zudem nach 16 Wochen erhoben, d. h. der untersuchte Zeitraum ist deutlich kürzer als die für die Untersuchung einer chronischen Erkrankung eigentlich notwendigen 6 Monate. Weiterhin werden sich sicherlich auch die Regeln unterscheiden, die zur Ersetzung fehlender Werte bei den einzelnen sekundären Endpunkten eingesetzt wurden. Daher ist auch anhand der sekundären Endpunkte ein indirekter Vergleich nicht möglich.

- Zusätzlich zu den methodischen Unterschieden, die zwischen SERAPHIN und COMPASS-2 bestehen, unterscheiden sich die beiden Studien auch bezüglich der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten teilweise deutlich voneinander.

  Das am meisten hervorstechende Beispiel hierfür ist die Vorbehandlung der Patienten vor Beginn der Studie. Während in COMPASS-2 alle Patienten mit Sildenafil vorbehandelt sein mussten, hatten von den Patienten in SERAPHIN nur 63,7 % überhaupt eine Vortherapie erhalten. Insgesamt wurden nur 57,6 %, d. h. etwas mehr als die Hälfte der Patienten in SERAPHIN vor Beginn der Studie mit Sildenafil behandelt. Es ist zudem davon auszugehen, dass einige dieser Patienten zusätzlich noch mit einem Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der Prostanoide behandelt wurden.

  Doch nicht nur bezüglich der Vorbehandlung unterscheiden sich die in beiden Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen voneinander. In COMPASS-2 wurden zudem im Vergleich zu SERAPHIN deutlich mehr Patienten mit idiopathischer PAH (63,8 % vs. 55,0 %), mit vergleichsweise schwerer Symptomatik (WHO-/NYHA-Klasse II/III: 41,9 %/57,5 % vs. 52,4 %/45,6 %) und mit höherem BMI (28,8 kg/m^2 vs. 24,6 kg/m^2) eingeschlossen. Die Zeit seit PAH-Diagnose war in COMPASS-2 darüber hinaus im Mittel um etwa 7 Monate kürzer als in SERAPHIN.

  Die Vergleichbarkeit der in die Studie eingeschlossenen Patientenpopulationen ist aber eine entscheidende Voraussetzung für die Durchführbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs. Sind – so wie im vorliegenden Fall – die Unterschiede bezüglich der Vorbehandlung der Patienten und anderer Patientencharakteristika sehr groß, dann ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs stark verzerrt und damit nicht geeignet wären eine vergleichende Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit zweier Arzneimittel zu treffen.

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass von den bis dato durchgeführten Studien nur COMPASS-2 die Grundvoraussetzungen für einen adjustierten indirekten Vergleich im Anwendungsgebiet von Macitentan erfüllt. Letztlich erweisen sich aber die Unterschiede zwischen SERAPHIN und COMPASS-2 bezüglich verwendeter Endpunkte, Design der

Studie und Charakteristika der eingeschlossenen Patienten als zu groß, um einen adjustierten indirekten Vergleich tatsächlich durchführen zu können.

Fazit

Wenn auch eine Quantifizierung des Zusatznutzens aufgrund des Fehlens entsprechender RCT-basierter klinischer Evidenz zur patientenindividuellen Therapie nicht möglich ist, so lassen sich dennoch verschiedene qualitative Vorteile von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellen, die in der Folge einen Zusatznutzen begründen. Da es sich bei den vorgelegten Daten aber nicht um RCT oder indirekte Vergleiche auf Grundlage von RCT handelt, sind sie naturgemäß mit einer sehr hohen Unsicherheit belastet. Es kann daher höchstens ein „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen aus den vorgelegten Daten abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Macitentan ist zugelassen zur Langzeitbehandlung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-/NYHA-Klassen II bis III. Der G-BA hatte für die durch dieses Anwendungsgebiet umschlossene Zielpopulation eine „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Infolgedessen hat Actelion im Rahmen des Nutzendossiers eine systematische Literatur- und Studienregisterrecherche durchgeführt, um geeignete Studien für einen direkten oder einen indirekten Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens von Macitentan zu identifizieren.

Diese Recherche ergab, dass keine der ganz oder teilweise im Anwendungsgebiet von Macitentan durchgeführten Studien die vom G-BA festgelegte zVT vollständig – oder auch nur annäherungsweise – abbilden. Aufgrund dessen ist die Quantifizierung des Zusatznutzens von Macitentan anhand der vorhandenen Evidenz nicht möglich. Ebenso sind auch die Planung und Durchführung einer RCT zum direkten Vergleich von Macitentan und der zVT PIT, sowie die Durchführung indirekter Vergleiche gegenüber einzelnen Komponenten der PIT nicht möglich. Die Gründe hierfür wurden bereits ausführlich im vorherigen Abschnitt beschrieben

Dennoch ergeben sich verschiedene qualitative Vorteile von Macitentan, die einen Zusatznutzen grundsätzlich begründen und die im folgenden Abschnitt ausführlich beschrieben werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben konnten im Rahmen der vorgeschriebenen Informationsbeschaffung für dieses Dossier keine Studien identifiziert werden, in denen die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet ist. Infolgedessen ist ein direkter oder ein indirekter Vergleich von Macitentan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PIT auf Grundlage von RCT nicht möglich.

Unabhängig davon belegen die im Dossier dargestellten Daten der pivotalen Zulassungsstudie SERAPHIN eindeutig, dass Macitentan klinisch sowie patientenrelevante Vorteile gegenüber den anderen im Markt befindlichen Produkten aufweist (einen Überblick über die Ergebnisse der Studie gibt auch die Publikation von Clozel aus 2016 [1]). Insbesondere führt die Behandlung mit Macitentan zu den folgenden klinisch-relevanten Verbesserungen gegenüber Placebo:

- Macitentan verringert das Risiko für das Auftreten eines kombinierten Morbiditäts-/ Mortalitätsereignis gegenüber Placebo in klinisch und patientenrelevantem Maße deutlich. Der Therapieeffekt ist hierbei unabhängig von einer bestehenden PAH-spezifischen Therapie, der WHO-/NYHA-Klasse zu Beginn der Studie oder weiteren möglichen Einflussfaktoren. Die besondere Relevanz dieses Ergebnisses ergibt sich aus verschiedenen Untersuchungen, in denen ein Zusammenhang zwischen

verhinderten Morbiditätsereignissen und verbessertem Überleben nachgewiesen wurde [2, 3].

- Weiterhin wurde auch das Risiko der stationären Aufnahme aufgrund PAH-bedingter Komplikationen durch die Macitentan-Behandlung deutlich reduziert.
- Macitentan verbessert zudem die Symptomatik der PAH-Patienten in klinisch relevantem Ausmaß, erkennbar an der Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse und an der Verbesserung der 6-MWD in Monat 6 im Vergleich zum Beginn der Studie.
- Wie die Daten des SF-36-Fragebogens nach Monat 6 zeigen, war die allgemeine Lebensqualität bei den Macitentan-behandelten PAH-Patienten deutlich höher als bei den Placebo-behandelten Patienten. Macitentan vermindert zudem das relative Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 3 Punkte.

Macitentan weist klinisch und patientenrelevante Vorteile gegenüber einzelnen Komponenten der zVT auf, die in der Folge einen Zusatznutzen eindeutig begründen:

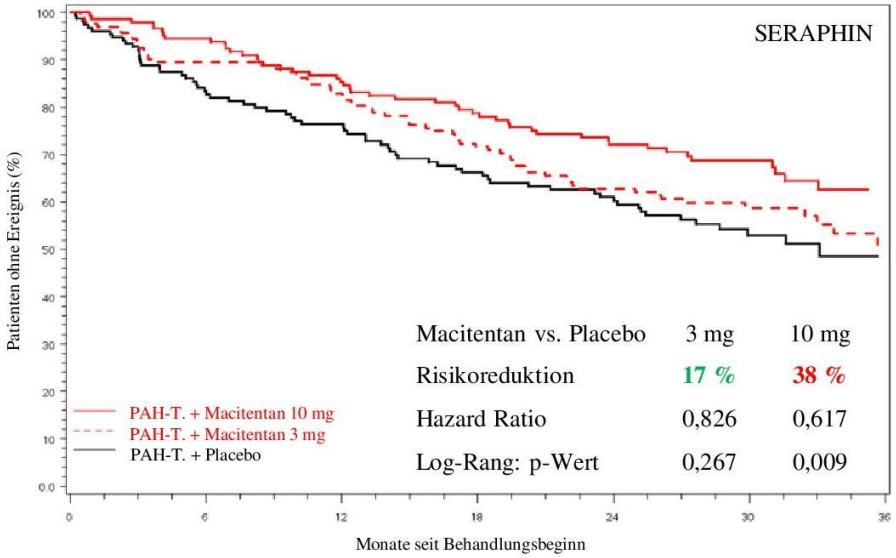
4. Bisher wurden Ödeme als Klasseneffekt der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten angesehen [4-6]. In SERAPHIN war das Risiko der Patienten für Ödem-assoziierte unerwünschte Ereignisse unter Macitentan jedoch nicht höher als unter Placebo (Macitentan: 20,7 % vs. Placebo: 20,1 %). Im Vergleich zur Therapie mit Ambrisentan, bei der in der AMBITION-Studie eine Zunahme der Ödemrate insbesondere auch nach Kombination mit einem PDE-5-I beobachtet wurde (Ambrisentan: 33 %; Tadalafil: 28 %; Ambrisentan + Tadalafil: 45 %) [7], war das Risiko einer Ödembildung bei vorbehandelten Patienten (überwiegend PDE-5-I) in Macitentan in beiden Behandlungsgruppen weiterhin vergleichbar bzw. sogar niedriger (Macitentan: 21,4 %, Placebo: 26,8 %; siehe auch die entsprechende Subgruppenanalyse in Abschnitt 4.3.1.3.2.13). Nach allen vorliegenden Informationen ist also davon auszugehen, dass Macitentan diesen Klasseneffekt der ERA nicht teilt, was einem Zusatznutzen von Macitentan entspricht.
5. In der Vergangenheit waren im Zusammenhang mit der ERA-Behandlung häufig Veränderungen der Leberfunktionswerte beobachtet worden, die auf eine abnorme Leberfunktion oder einen Leberschaden hinweisen können [5, 6, 8]. Dementsprechend wurden in SERAPHIN Ereignisse, die auf eine solche abnorme Leberfunktion oder einen Leberschaden hinweisen, als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ausgewertet. Hierbei stellte sich heraus, dass unter Macitentan ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten entsprechender UE beobachtet wurde als unter Placebo. Aufgrund der Daten aus SERAPHIN ist daher nicht davon auszugehen, dass das Risiko abnormer Leberfunktion oder eines Leberschadens, das üblicherweise mit der ERA-Behandlung assoziiert wird, in gleichem Maße auch bei der Behandlung mit Macitentan besteht.
6. Eine Möglichkeit, die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Macitentan mit früheren Ergebnissen zur Wirksamkeit anderer PAH-spezifischer Arzneimittel in Relation zu setzen, ergibt sich durch den grafischen Vergleich der Studienergebnisse von SERAPHIN und COMPASS-2 (vgl. Abbildung 4-38). Bei COMPASS-2 handelt es

sich um eine randomisierte, doppelblinde, ereignisgetriebene Studie zum Vergleich der sequentiellen Kombinationstherapie von Bosentan mit Sildenafil gegenüber Placebo + Sildenafil [9]. In COMPASS-2 wurde mit 17 % eine vergleichsweise geringfügige Reduktion des Risikos für das Auftreten eines M/M-Ereignisses von Bosentan + Sildenafil gegenüber Placebo + Sildenafil erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war dabei statistisch nicht signifikant.

Vergleicht man die Ergebnisse aus COMPASS-2 mit den Ergebnissen der Patienten mit PAH-spezifischer Begleittherapie in SERAPHIN (hauptsächlich PDE-5-I), erweist sich die in COMPASS-2 beobachtete Risikoreduktion durch Bosentan von 17 % als vergleichbar zur Risikoreduktion, die durch die subtherapeutische und daher letztlich nicht zugelassene Dosierung von 3 mg Macitentan erreicht wurde.

Im Gegensatz dazu verringert sich das Risiko der Patienten, die in SERAPHIN zusätzlich zur PAH-spezifischen Begleittherapie mit 10 mg Macitentan behandelt wurden, gegenüber der entsprechenden Placebo-Gruppe mit 38 % deutlich und in klinisch relevantem Ausmaß. Anhand der Kurven des Kaplan-Meier-Graphen ist ersichtlich, dass sich der Therapieeffekt frühzeitig einstellt und über den gesamten Studienverlauf erhalten bleibt.

Zusammengefasst zeigt Macitentan somit in SERAPHIN eine deutlich stärkere Reduktion des relativen Risikos für das Auftreten eines M/M-Ereignisses gegenüber Placebo (38 %), als sie zwischen Bosentan und Placebo in einer vergleichbaren Patientenpopulation in COMPASS-2 beobachtet wurde (17 %). Die Risikoreduktion durch Bosentan entspricht dabei der Risikoreduktion, die in SERAPHIN durch die subtherapeutische und letztlich nicht zugelassene Dosierung mit 3 mg Macitentan erreicht wurde.



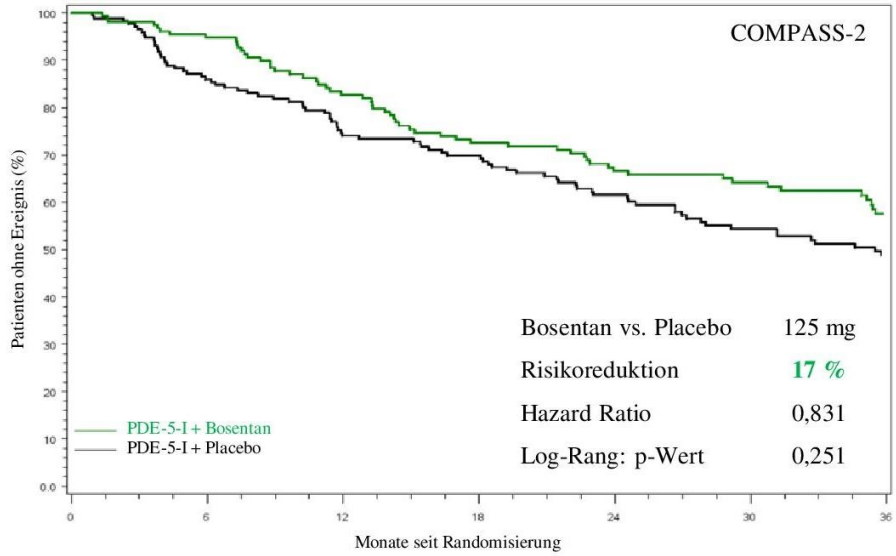


Abbildung 4-38: Grafischer Vergleich der „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ in den beiden RCT SERAPHIN und COMPASS-2
Zur besseren Vergleichbarkeit sind für SERAPHIN nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, die zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung mit PAH-spezifischer Begleittherapie behandelt wurden. Der Großteil der Patienten (ca. 96 %) wurde hierbei mit einem PDE-5-I als PAH-spezifische Begleittherapie behandelt. Für den Vergleich der Studiendaten ist zu beachten, dass in Bezug auf die Operationalisierung des Endpunkts Unterschiede zwischen den Studien bestehen. Quelle der Daten: Studienbericht von SERAPHIN, McLaughlin et al. 2015 [9] für COMPASS-2. PAH-T. – PAH-spezifische Begleittherapie, PDE-5-I – Phosphodiesterase-5-Inhibitor

Neben den hier angeführten Anhaltspunkten für den Zusatznutzen von Macitentan, unterstreicht der Umstand, dass Macitentan bereits in einem Zeitraum von etwa 2,5 Jahren nach Markteinführung die gesetzlich definierte Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro erreicht hat, eindrücklich, dass Macitentan auch in der klinischen Praxis ein patientenrelevanter

Zusatznutzen beigemessen wird. Deutlich erkennbar wird dies an der Tatsache, dass Macitentan in dem genannten Zeitraum einen Marktanteil am Gesamt-ERA-Markt von 36 % erreicht hat, und damit einen sehr viel höheren Anteil als Ambrisentan (18 %) und einen fast so hohen Anteil wie das bereits 2002 eingeführte Bosentan (47 %) (Angaben aus IMS® LRx, Stand: Juni 2016, vgl. Modul 3.3.6).

Zusammengefasst zeigen die dargestellten Argumente, dass ein Zusatznutzen von Macitentan gegenüber einzelnen Komponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patienten-individuelle Therapie“ vorhanden ist. Da keine RCT vorliegen, die die vom G-BA definierte zVT vollständig oder auch nur annäherungsweise abbilden, und damit weder direkte noch indirekte Vergleiche möglich sind, lässt die wissenschaftliche Datengrundlage derzeit eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu. Ebenso sind auch Planung und Durchführung einer RCT zum direkten Vergleich von Macitentan mit der zVT PIT sowie indirekte Vergleiche gegenüber einzelnen Komponenten der zVT nicht möglich (vgl. Abschnitt 4.4.1). Das Ausmaß des bestehenden Zusatznutzens von Macitentan in der Zielpopulation ist damit gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV mit „nicht quantifizierbar“ anzunehmen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie in den WHO-/ NYHA-Klassen II–III, in Mono- oder Kombinationstherapie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Da keine Studien zum direkten Vergleich von Macitentan gegenüber der zVT PIT vorlagen, wurde für dieses Dossier zusätzlich die Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs geprüft. Hierbei ist zu beachten, dass die Durchführung eines indirekten Vergleichs das Vorhandensein geeigneter Studien für das zu bewertende Arzneimittel und für die vom G-BA definierte zVT voraussetzt und darüberhinaus ein sinnvoller Brückenkomparator definiert werden kann.

Die für den indirekten Vergleich notwendige Informationsrecherche ergab jedoch, dass im Anwendungsgebiet von Macitentan keine geeigneten Studien existieren, in denen die vom G-BA definierte zVT vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet ist. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs ist somit nicht möglich.

Außerhalb der eigentlichen Bewertung des Zusatznutzens wurde zudem die Durchführbarkeit indirekter Vergleiche von Macitentan und einzelner Bestandteile der patientenindividuellen Therapie geprüft. Diese Überprüfung kam zu dem Schluss, dass ausschließlich die Studie COMPASS-2 die Grundvoraussetzungen für einen adjustierten indirekten Vergleich im Anwendungsgebiet von Macitentan erfüllt. Letztlich erweisen sich aber die Unterschiede bezüglich verwendeter Endpunkte, Design der Studie und Charakteristika der eingeschlossenen Patienten zwischen SERAPHIN und COMPASS-2 als zu groß, um einen adjustierten indirekten Vergleich tatsächlich durchführen zu können (die Gründe hierfür sind ausführlich in Abschnitt 4.4.1 beschrieben).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[21], Molenberghs 2010[22]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[23]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[24]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

[21] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[22] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[23] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[24] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-97: Liste der eingeschlossenen Studien

Kurzbezeichnung	Zitat	Titel
SERAPHIN (AC-055-302)	[57, 84-92]	AC-055-302 SERAPHIN: Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to improve cliNical outcome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Event-Driven, Phase III Study to Assess the Effects of Macitentan on Morbidity and Mortality in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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.
2. Actelion Pharmaceuticals Ltd (2015): GRIPHON-Studie - Analyse der Zeit bis zum Tod von Monat 6 bis zum Studienschluss: Landmark-Analyse (Selexipag- und

Placebo-Gruppe wurden zusammengefasst) der Kaplan-Meier-Schätzer nach Auftreten oder Nicht-Auftreten eines CEC-bestätigten Morbiditätsereignisses als erstes Ereignis vor Monat 6. Post-hoc-Analyse. VERTRAULICH.

3. Frost AE, Badesch DB, Miller DP, Benza RL, Meltzer LA, McGoon MD (2013): Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. Chest; 144(5):1521-9.
4. Shapiro S, Pollock DM, Gillies H, Henig N, Allard M, Blair C, et al. (2012): Frequency of edema in patients with pulmonary arterial hypertension receiving ambrisentan. The American journal of cardiology; 110(9):1373-7.
5. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Volibris® 5 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
6. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2002): Tracleer® 62,5 mg / 125 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
7. 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.
8. Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K (2009): Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane database of systematic reviews; (3):CD004434.
9. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M, et al. (2015): Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 46(2):405-13.
10. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Opsumit® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-141. Wirkstoff: Macitentan.
12. Pfizer (2005): Revatio® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
13. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Adcirca® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2013 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
14. MSD Sharp & Dohme GmbH (2014): Adempas® 2,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
15. Bayer Vital GmbH (2003): Ventavis® 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
16. 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.
17. Panmedica (2011): Epoprostenol-Rotexmedica 1,5 mg; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

18. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Uptravi®; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-057. Wirkstoff: Macitentan.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-021. Wirkstoff: Selexipag.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015): Allgemeine Methoden Version 4.2. [Zugriff: 22.04.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
22. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of clinical epidemiology; 50(6):683-91.
23. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2009): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension [Zugriff: 12.09.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf.
24. Coghlan JG, Pope J, Denton CP (2010): Assessment of endpoints in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Current opinion in pulmonary medicine; 16 Suppl 1:S27-34.
25. Peacock A, Keogh A, Humbert M (2010): Endpoints in pulmonary arterial hypertension: the role of clinical worsening. Current opinion in pulmonary medicine; 16 Suppl 1:S1-9.
26. Ventetuolo CE, Benza RL, Peacock AJ, Zamanian RT, Badesch DB, Kawut SM (2008): Surrogate and combined end points in pulmonary arterial hypertension. Proceedings of the American Thoracic Society; 5(5):617-22.
27. Galiè N, Simonneau G, Barst RJ, Badesch D, Rubin L (2010): Clinical worsening in trials of pulmonary arterial hypertension: results and implications. Current opinion in pulmonary medicine; 16 Suppl 1:S11-9.
28. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. (2009): ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation; 119(16):2250-94.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. [Zugriff: 27.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3758/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_ZD.pdf.
30. 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.

31. Delcroix M, Channick R, Galiè N, Ghofani H-A, Jansa P, Le Brun F-O, et al. (2013): Is 6-minute walk distance (6MWD) associated with long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension (PAH)? Results from SERAPHIN [Präsentiert auf dem European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona, Spanien, 7–11.09.2013] - VERTRAULICH.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Riociguat. [Zugriff: 12.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-110/2014-09-08_Wortprotokoll_end_Riociguat.pdf.
33. Chakinala MM, Barst R (2013): From short-term benefits to long-term outcomes: the evolution of clinical trials in pulmonary arterial hypertension. Pulmonary circulation; 3(3):507-22.
34. Gomberg-Maitland M, Bull TM, Saggar R, Barst RJ, Elgazayerly A, Fleming TR, et al. (2013): New Trial Designs and Potential Therapies for Pulmonary Artery Hypertension. Journal of the American College of Cardiology; 62(25, Supplement):D82-D91.
35. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galie N, et al. (2009): End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol; 54(1 Suppl):S97-107.
36. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. (2004): End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. J Am Coll Cardiol; 43(12 Suppl S):48S-55S.
37. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. (2014): Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. The New England journal of medicine; 371(11):993-1004.
38. Halpern SD, Doyle R, Kawut SM (2008): The ethics of randomized clinical trials in pulmonary arterial hypertension. Proceedings of the American Thoracic Society; 5(5):631-5.
39. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. (2006): Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. J Am Coll Cardiol; 47(10):2049-56.
40. 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.
41. Ghofrani HA, Wilkins MW, Rich S (2008): Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Circulation; 118(11):1195-201.
42. Batal O, Khatib OF, Dweik RA, Hammel JP, McCarthy K, Minai OA (2012): Comparison of baseline predictors of prognosis in pulmonary arterial hypertension in patients surviving </=2 years and those surviving >/=5 years after baseline right-sided cardiac catheterization. The American journal of cardiology; 109(10):1514-20.
43. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. (2010): Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation; 122(2):164-72.
44. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. (2010): Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation; 122(2):156-63.

45. Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK (2012): Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 40(3):604-11.
46. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. (2012): The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 39(3):589-96.
47. Taguchi H, Kataoka M, Yanagisawa R, Kawakami T, Tamura Y, Fukuda K, et al. (2012): Platelet level as a new prognostic factor for idiopathic pulmonary arterial hypertension in the era of combination therapy. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society; 76(6):1494-500.
48. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, et al. (2013): Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. International journal of cardiology; 167(4):1193-8.
49. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. (2002): Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol; 40(4):780-8.
50. Farber HW (2012): Validation of the 6-minute walk in patients with pulmonary arterial hypertension: trying to fit a square PEG into a round hole? Circulation; 126(3):258-60.
51. Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, Scarano M, Marfisi R, Tavazzi L, et al. (2010): Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. American heart journal; 159(2):245-57.
52. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, et al. (2013): Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. Chest; 143(2):315-23.
53. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. (2012): Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. Circulation; 126(3):349-56.
54. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G (2006): Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. European heart journal; 27(5):589-95.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe zum 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: 25.11.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_TrG.pdf.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe zum 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: 04.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2978/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_TrG.pdf.

57. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. (2013): Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. The New England journal of medicine; 369(9):809-18.
58. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. (2013): Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. The New England journal of medicine; 369(4):330-40.
59. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. (2009): Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation; 119(22):2894-903.
60. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2012): Macitentan - Clinical Trial Document, Abschnitt 2.5 - Clinical Overview. VERTRAULICH.
61. Rubin LJ, American College of Chest P (2004): Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest; 126(1 Suppl):7S-10S.
62. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. (2001): ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation; 104(24):2996-3007.
63. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang IM (2011): Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation; 30(9):982-9.
64. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. (1991): Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Annals of internal medicine; 115(5):343-9.
65. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S (2002): Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation; 106(12):1477-82.
66. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. (2005): Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 25(2):244-9.
67. 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.
68. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, et al. (2014): Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. Chest; 146(2):449-75.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Macitentan. [Zugriff: 15.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-449/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.

70. Rubenfire M, Lippo G, Bodini BD, Blasi F, Allegra L, Bossone E (2009): Evaluating health-related quality of life, work ability, and disability in pulmonary arterial hypertension: an unmet need. Chest; 136(2):597-603.
71. Chen H, Taichman DB, Doyle RL (2008): Health-related quality of life and patient-reported outcomes in pulmonary arterial hypertension. Proceedings of the American Thoracic Society; 5(5):623-30.
72. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, Ulrich S, Maggiorini M, Jenni R, et al. (2006): Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 28(4):808-15.
73. Zlupko M, Harhay MO, Gallop R, Shin J, Archer-Chicko C, Patel R, et al. (2008): Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. Respiratory medicine; 102(10):1431-8.
74. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J (2006): The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation; 15(1):103-15.
75. Gomberg-Maitland M, Thenappan T, Rizvi K, Chandra S, Meads DM, McKenna SP (2008): United States validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation; 27(1):124-30.
76. Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Medical care; 30(6):473-83.
77. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE (1993): The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Medical care; 31(3):247-63.
78. Freeman JA, Hobart JC, Langdon DW, Thompson AJ (2000): Clinical appropriateness: a key factor in outcome measure selection: the 36 item short form health survey in multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry; 68(2):150-6.
79. Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP (2009): Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. Chest; 135(1):137-42.
80. Twiss J, McKenna S, Ganderton L, Jenkins S, Ben-L'amri M, Gain K, et al. (2013): Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension. BMC pulmonary medicine; 13:45.
81. Ware JE, Jr., Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish ME (2007): User's Manual for the SF-36v2 Health Survey (2nd ed.), Kapitel 10 - Determining Important Differences in Scores.
82. European Medicines Agency (2014): Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (Entwurf). [Zugriff: 29.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf.
83. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (2004): G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. [Zugriff: 29.10.2015]. URL: https://www.mds-

ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV_von_WM/subgruppen-gutachten.pdf.

84. Actelion (2008): AC-055-302/SERAPHIN - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Event-driven, Phase III Study to Assess the Effects of Macitentan (ACT-064992) on Morbidity and Mortality in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00660179). Stand des Eintrags: 10.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00660179
85. Actelion Pharmaceuticals Ltd (2007): AC-055-302/SERAPHIN - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, Phase III study to assess the effects of ACT-064992 on morbidity and mortality in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (2007-002440-14). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002440-14
86. Actelion (2007): AC-055-302/SERAPHIN - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, Phase III study to assess the effects of ACT-064992 on morbidity and mortality in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (EUCTR2007-002440-14-GB). Stand des Eintrags: 07.01.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002440-14-GB
87. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2007): AC-055-302/SERAPHIN - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, Phase III study to assess the effects of ACT-064992 on morbidity and mortality in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (2007-002440-14). [Zugriff: 30.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
88. Actelion Pharmaceuticals Ltd (2012): AC-055-302/SERAPHIN: Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to improve cliNical outcome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Event-Driven, Phase III Study to Assess the Effects of Macitentan on Morbidity and Mortality in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension. Studienbericht. VERTRAULICH.
89. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): SERAPHIN-Studie - Zusätzliche für das Nutzendossier durchgeführte Post-Hoc-Analysen. VERTRAULICH.
90. Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, Hunsche E, Jansa P, Le Brun FO, et al. (2015): Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. JACC Heart failure; 3(1):1-8.
91. Simonneau G, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, et al. (2015): Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 46(6):1711-20.
92. Mehta S, Sastry BK, Souza R, Torbicki A, Ghofrani HA, Channick RN, et al. (2016): Macitentan improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the randomized controlled SERAPHIN trial. Chest;
93. Huscher D, Hoeper M, Pittrow D (2015): Prävalenz und Inzidenz der PAH - Auswertung der COMPERA-Daten vom 01.11.2015.

94. Higgins J, Green S (2011): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Section 9.2.6 - Effect measures for time-to-event (survival) outcomes. [Zugriff: 05.09.2013]. URL: http://handbook.cochrane.org/.
95. Peacock AJ, Naeije R, Galie N, Rubin L (2009): End-points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension: have we made progress? The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 34(1):231-42.
96. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. (2008): Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet; 371(9630):2093-100.
97. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. (1996): A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The New England journal of medicine; 334(5):296-301.
98. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. (2006): Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. American journal of respiratory and critical care medicine; 174(11):1257-63.
99. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. (2002): Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. The New England journal of medicine; 346(12):896-903.
100. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. (2008): Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. Annals of internal medicine; 149(8):521-30.
101. Mehta S, Channick R, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Hunsche E, et al. (2013): Macitentan improves health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension: results form the randomized controlled SERAPHIN trial. ATS
102. Sidharta PN, van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemanse J (2011): Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist. European journal of clinical pharmacology; 67(10):977-84.
103. US Food and Drug Administration (2009): Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. [Zugriff: 03.12.2012]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf.
104. Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, Keogh AM, Scroope F, Penny R, et al. (2000): Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. Circulation; 102(4):411-8.
105. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Berechnung von Wahrscheinlichkeiten falsch positiver Ergebnisse im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.
106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014): IQWiG-Berichte – Nr. 235 – Perampanel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 26.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-516/2014-08-13_A14-16_Perampanel_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
107. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in

MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[25]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[25] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-98 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) 1946 to August Week 1 2016, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations August 12, 2016, Ovid MEDLINE(R) Daily Update August 12, 2016
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.01.2016, aktualisiert am 12.08.2016 (die Spalte „Ergebnis“ spiegelt die Trefferzahl der Aktualisierungssuche wider)
Zeitsegment	Studien ab 2000
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [107]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hypertension, pulmonary/ or exp persistent fetal circulation/	30.327
2	exp Pulmonary Veno-Occlusive Disease/	714
3	(pulmonary arterial hypertension or PAH* or IPAH* or HPAH* or FPAH*).mp.	29.876
4	(primary pulmonary hypertension or PPH*).mp.	10.931
5	(pulmonary capillary h?emangiomatosis or PCH*).mp.	2.790
6	(pulmonary veno-occlusive disease or PVOD*).mp.	907
7	(PPHN* or persistent fetal circulation syndrome or (persistent pulmonary hypertension and (newborn* or neonat* or infan*))).mp.	1.987
8	pulmonary hypertension.mp.	30.221
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	71.207
10	(macitentan or macitentan* or actelion-1 or act064992 or "act 064992" or opsumit).mp.	136
11	(bosentan* or tracleer or ambrisentan* or volibris).mp.	2.467
12	(sildenafil* or revatio or tadalafil* or adcirca).mp.	7.362
13	(riociguat* or adempas).mp	169
14	(treprostinil* or remodulin* or epoprostenol* or iloprost* or ilomedin* or ventavis*).mp.	14.575
15	endothelin receptor antagonis*.mp. or exp Endothelin Receptor Antagonists/	5.454
16	(phosphodiesterase* or phosphodiesterase inhibitor).mp.	39.387
17	(pde-5* or pde5* or pde 5*).mp.	3.246

18	(soluble guanylate cyclase* or sgc*).mp.	7.082
19	prostanoid*.mp.	8.507
20	prostacyclin.mp.	13.759
21	exp Epoprostenol/	12.344
22	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	79.480
23	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	721.765
24	9 and 22 and 23	797
25	limit 24 to humans	667
26	limit 25 to yr="2000 -Current"	644
27[1]	limit 26 to ed="20160115-20160815"	32
[1]) Schritt 27 wurde ausschließlich in der Aktualisierungssuche durchgeführt und ist aus Transparenzgründen dargestellt.		

Tabelle 4-99 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in EMBASE

Datenbankname	Embase 1974 to 2016 August 12
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	14.01.2016, aktualisiert am 15.08.2016 (die Spalte „Ergebnis“ spiegelt die Trefferzahl der Aktualisierungssuche wider)
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung[1]
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [107]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp pulmonary hypertension/	71.211
2	pulmonary hypertension.mp.	71.269
3	(pulmonary arterial hypertension or PAH* or IPAH* or HPAH* or FPAH*).mp.	43.627
4	(primary pulmonary hypertension or PPH*).mp.	11.885
5	(pulmonary capillary h?emangiomatosis or PCH*).mp.	3.222
6	(pulmonary veno-occlusive disease or povd*).mp.	679
7	(PPHN* or persistent fetal circulation syndrome or (persistent pulmonary hypertension and (newborn* or neonat* or infan*))).mp.	2.277
8	exp macitentan/ or macitentan*.mp. or actelion-1.mp.	504
9	exp bosentan/ or bosentan*.mp.	7.131
10	exp ambrisentan/ or ambrisentan*.mp.	1.612
11	exp sildenafil/ or sildenafil*.mp.	18.240
12	exp tadalafil/ or tadalafil*.mp.	5.314
13	exp riociguat/ or riociguat*.mp.	612
14	exp treprostinil/ or treprostinil*.mp. or remodulin*.mp	1.219
15	epoprostenol*.mp.	1.570
16	exp iloprost/ or iloprost*.mp. or ilomedine*.mp. or ventavis.mp.	6.566
17	exp endothelin receptor antagonist/ or endothelin receptor antagonist*.mp.	16.058
18	exp phosphodiesterase/ or exp phosphodiesterase inhibitor/ or phosphodiesterase*.mp.	110.337
19	(pde-5* pde5 or pde 5*).mp	1.498
20	(soluble guanylate cyclase* or sgc*).mp.	9.331
21	exp prostanoid/ or prostanoid*.mp	195.032

22	exp prostacyclin/ or prostacyclin*.mp.	30.289
23	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	118.046
24	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	305.841
25	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw	1.347.331
26	23 and 24 and 25	2.572
27	limit 26 to human	2.269
28	limit 27 to dd="20160115-20160815"	75

[1]) Ursprünglich war auch für die Suche in Embase eine zeitliche Beschränkung auf Studien ab dem Jahr 2000 geplant, sie wurde jedoch fälschlicherweise nicht in die Suchstrategie aufgenommen. Dadurch ergeben sich jedoch keine negativen Auswirkungen, da die Suche nach Studien ohne zeitliche Einschränkung auf jeden Fall auch die Studien enthält, die mit einer zeitlichen Einschränkung gefunden worden wären.

[2]) Schritt 28 wurde ausschließlich in der Aktualisierungssuche durchgeführt und ist aus Transparenzgründen dargestellt.

Tabelle 4-100 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	22.01.2016, aktualisiert am 12.09.2016 (die Spalte „Ergebnis“ spiegelt die Trefferzahl der Aktualisierungssuche wider)
Zeitsegment	Publikationsjahr von 2000 bis 2016 in 23
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials] in 23

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	669
2	MeSH descriptor: [Pulmonary Veno-Occlusive Disease] explode all trees	8
3	pulmonary hypertension or PAH* or IPAH* or HPAH* or FPAH*	4.331
4	Primary pulmonary Hypertension or PPH*	1.818
5	pulmonary capillary h?emangiomatosis or PCH*	142
6	pulmonary veno-occlusive disease or PVOD*	33
7	PPHN* or persistent fetal circulation syndrome	113
8	persistent pulmonary Hypertension and (neonat* or newborn* or infan*)	260
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	4.818
10	macitentan* or actelion-1 or act064992 or "act 064992" or opsumit	65
11	bosentan* or tracleer or ambrisentan* or volibris	362
12	sildenafil* or revatio or Tadalafil* or adcirca	1.545
13	riociguat* or adempas	92
14	treprostinil* or remodulin* or epoprostenol* or iloprost* or ilomedin* or ventavis*	913
15	MeSH descriptor: [Endothelin Receptor Antagonists] explode all trees	211
16	"endothelin receptor antagonist*"	342
17	phosphodiesterase or "phosphodiesterase Inhibitor*"	1.900
18	pde-5* or "pde 5" or pde5*	539
19	"soluble guanylate cyclase" or sgc*	148
20	prostanoid* or prostacyclin*	1.371
21	MeSH descriptor: [Epoprostenol] explode all trees	496

22	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	5.031
23	#9 and #22 Publication Year from 2000 to 2016, in Trials	756

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT für den indirekten Vergleich wurde anhand der gleichen Suchstrategie durchgeführt wie die Suche nach RCT für den direkten Vergleich (in Anhang 4-A1 dokumentiert). Es erfolgte lediglich eine differenzierte Selektion relevanter Publikationen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-101 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.08.2016
Suchstrategie	macitentan OR bosentan OR ambrisentan OR sildenafil OR tadalafil OR riociguat OR treprostinil OR epoprostenol OR iloprost
Treffer	817 Studien

Tabelle 4-102 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	http:\\www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	18.08.2016
Suchstrategie	macitentan OR bosentan OR ambrisentan OR sildenafil OR tadalafil OR riociguat OR treprostinil OR epoprostenol OR iloprost
Treffer	246 Studien

Tabelle 4-103 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	18.08.2016
Suchstrategie	macitentan OR bosentan OR ambrisentan OR sildenafil OR tadalafil OR riociguat OR treprostinil OR epoprostenol OR iloprost
Treffer	1409 Studien

Tabelle 4-104 (Anhang): Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25.08.2016
Suchstrategie	macitentan OR bosentan OR ambrisentan OR sildenafil OR tadalafil OR riociguat OR treprostinil OR epoprostenol OR iloprost
Treffer	81 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT für den indirekten Vergleich wurde anhand der gleichen Suchstrategie durchgeführt wie die Suche nach RCT für den direkten Vergleich (in Anhang 4-B1 dokumentiert). Es erfolgte lediglich eine differenzierte Selektion relevanter Publikationen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.3).

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-105 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zitat	Titel	Ausschluss-grund
1	Zeng WJ, Sun YJ, Gu Q, Xiong CM, Li JJ, He JG. Impact of sildenafil on survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Journal of clinical pharmacology [Internet]. 2012; 52(9):[1357-64 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/940/CN-00839940/frame.html.	A5
2	Mathai SC, Hassoun PM, Puhan MA, Zhou Y, Wise RA (2015): Sex differences in response to tadalafil in pulmonary arterial hypertension. Chest; 147(1):188-97.	A6
3	Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, Hunsche E, Jansa P, Le Brun FO, et al. (2015): Effect of macitentan on hospitalizations: Results from the SERAPHIN trial. JACC: Heart Failure; 3(1):1-8.	A3[1]
4	Simonneau G, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, et al. (2015): Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: Insight from SERAPHIN. European Respiratory Journal; 46(6):1711-20.	A3[1]
5	Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. (2013): Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. New England Journal of Medicine; 369(9):809-18.	A3[1]

[1]) Relevant für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Macitentan

A1 - Population nicht wie definiert

A2 - Prüfintervention nicht wie definiert

A3 - zweckmäßige Vergleichstherapie nicht wie definiert

A4 - kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet

A5 - keine Studie im RCT-Design

A6 - Studiendauer kürzer als 6 Monate

A7 - Hinweise des G-BA sind nicht erfüllt

A8 - keine Volltextpublikation verfügbar; Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-106 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Zitat	Titel	Ausschluss-grund
1	Zeng WJ, Sun YJ, Gu Q, Xiong CM, Li JJ, He JG. Impact of sildenafil on survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Journal of clinical pharmacology [Internet]. 2012; 52(9):[1357-64 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/940/CN-00839940/frame.html.	A5
2	Mathai SC, Hassoun PM, Puhan MA, Zhou Y, Wise RA (2015): Sex differences in response to tadalafil in pulmonary arterial hypertension. Chest; 147(1):188-97.	A6

A1 - Population nicht wie definiert
A2 - Prüfintervention nicht wie definiert
A3 - zweckmäßige Vergleichstherapie nicht wie definiert
A4 - kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 - keine Studie im RCT-Design
A6 - Studiendauer kürzer als 6 Monate
A7 - Hinweise des G-BA sind nicht erfüllt
A8 - keine Volltextpublikation verfügbar; Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

In den folgenden Tabellen sind diejenigen Studien aus der Studienregistersuche aufgelistet, die keine Informationen zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PIT enthalten. Die Gründe, die jeweils zum Ausschluss der Studie führten, sind in der Tabelle vermerkt.

Studien, die für den Nachweis des medizinischen Nutzens geeignet sind, oder die für den indirekten Vergleich für zumindest eine der beiden Interventionen (zu bewertendes Arzneimittel oder zweckmäßige Vergleichstherapie) infrage kämen (vgl. Anhang 4-D2), sind grau hinterlegt. Es handelt sich dabei um die Treffer 408, 1045 und 1216. Alle drei Einträge beschreiben die Studie SERAPHIN.

Studien, in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie PIT vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet ist, konnten wiederum in der Suche nicht identifiziert werden. Ein indirekter Vergleich ist damit nicht möglich.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-107 (Anhang): Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in clinicaltrials.gov)

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
1	United Therapeutics (2010): RIN-PH-403 - A Postmarketing Observational Study to Assess Respiratory Tract Adverse Events in Pulmonary Arterial Hypertension Patients Treated With Tyvaso® (Treprostinil) Inhalation Solution (NCT01266265). Stand des Eintrags: 20.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01266265	NCT01266265	A6
2	United Therapeutics (2010): TAD-PH-001, P50HL084946 - A Clinical Trial of Ambrisentan and Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Sclerosis (NCT01042158). Stand des Eintrags: 16.07.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01042158	NCT01042158	A7
3	Actelion (2006): C200-006 - A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Inhaled Iloprost in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Oral Sildenafil (NCT00302211). Stand des Eintrags: 12.05.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00302211	NCT00302211	A2/A3
4	GlaxoSmithKline (2016): 201964 - A Phase 1 Study to Demonstrate the Relative Bioavailability of Fixed Dose Combinations of Ambrisentan and Tadalafil in Healthy Subjects (NCT02688387). Stand des Eintrags: 21.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02688387	NCT02688387	A1
5	Gilead Sciences (2008): GS-US-300-0117 - An Open-label, Multicenter Study of Ambrisentan and a Phosphodiesterase Type-5 Inhibitor Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension Who Have Demonstrated a Sub-Optimal Response to a Phosphodiesterase Type-5 Inhibitor (NCT00617305). Stand des Eintrags: 22.06.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00617305	NCT00617305	A2/A3
6	GlaxoSmithKline (2010): 112565 - AMBITION: A Randomised, Multicenter Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01178073). Stand des Eintrags: 12.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01178073	NCT01178073	A7
7	Pfizer (2010): B1321056 - A Phase 1, Open Label, Randomized, Four Period, Crossover, Multiple Dose Study To Assess The Pharmacokinetic Interaction Between Sitaxsentan and Tadalafil and The Effect Of Sildenafil On Sitaxsentan PK In Healthy Subjects (NCT01244620). Stand des Eintrags: 18.01.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01244620	NCT01244620	A2/A3

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
8	Eli Lilly and Company (2011): 14035, H6D-CR-LVIZ - An Evaluation of Tadalafil and Sildenafil Treatment in Men With Erectile Dysfunction in China (NCT01352507). Stand des Eintrags: 13.03.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01352507	NCT01352507	A1
9	The University of Texas Medical Branch, Galveston (2012): 12-153 - The Effect of Sildenafil and Tadalafil on Skeletal Muscle and Perceptual Fatigue. (NCT01661595). Stand des Eintrags: 03.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01661595	NCT01661595	A1
10	Rhode Island Hospital (2011): T2 Trial - Randomized Placebo Controlled Trial of Treprostinil Infusion Combined With Oral Tadalafil or Placebo in Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01302444). Stand des Eintrags: 18.07.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01302444	NCT01302444	A6
11	Eli Lilly and Company (2007): 7925, H6D-VI-LVFH - Switching From Sildenafil Citrate to Tadalafil in Treatment of Erectile Dysfunction: Multinational Assessment of Treatment Preference (NCT00547287). Stand des Eintrags: 18.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00547287	NCT00547287	A1
12	University of Alabama at Birmingham (2011): SCOBA-PH - Safely Change From Bosentan to Ambrisentan in Pulmonary Hypertension (NCT01330108). Stand des Eintrags: 17.07.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01330108	NCT01330108	A6
13	Stanford University (2010): SU-07152010-6565, IRB protocol # 18305 - CombinatiON Up-FRON t Therapy for PAH - A Phase 4, Randomized, Multicenter Study of Inhaled Treprostinil in Treatment naïve Pulmonary Arterial Hypertension Patients Starting on Tadalafil (NCT01305252). Stand des Eintrags: 21.05.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01305252	NCT01305252	A7
14	Eli Lilly and Company (2007): 7002, H6D-MC-LVFL - A Multicenter Open-Label Study to Determine Treatment Preference of Tadalafil (IC351, LY450190) or Sildenafil Citrate in the Oral Treatment of Erectile Dysfunction (NCT00547092). Stand des Eintrags: 18.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00547092	NCT00547092	A1
15	Eli Lilly and Company (2007): 9152, H6D-KL-S002 - Switching From Sildenafil Citrate to Tadalafil in Treatment of Erectile Dysfunction: Assessment of Treatment Preference (NCT00547352). Stand des Eintrags: 18.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00547352	NCT00547352	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
16	Bayer (2010): 15096, 2010-018863-40 - An Interaction Study to Evaluate Changes in Blood Pressure Following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg Riociguat Tid (Dose Titration) Compared to Placebo Treatment on the Background of Stable Sildenafil Pretreatment in Subjects With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01179334). Stand des Eintrags: 24.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01179334	NCT01179334	A6
17	Cedars-Sinai Medical Center (2011): PPMD - Functional Muscle Ischemia and PDE5A Inhibition in Duchenne Muscular Dystrophy (NCT01359670). Stand des Eintrags: 19.08.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01359670	NCT01359670	A1
18	Eli Lilly and Company (2008): 12313, H6D-CR-S024 - A Comparison of Psychosocial Outcomes Following Tadalafil Once a Day or PDE5 Inhibitor As Needed in Men With Erectile Dysfunction. (NCT00734604). Stand des Eintrags: 21.10.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00734604	NCT00734604	A1
19	United Therapeutics (2008): RIV-PH-413 - Rapid Switch From Intravenous Epoprostenol to Intravenous Remodulin® (Treprostinil Sodium) in Patients With Stable Pulmonary Arterial Hypertension in the Outpatient Clinic: Safety, Efficacy and Treatment Satisfaction (NCT00643604). Stand des Eintrags: 19.06.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00643604	NCT00643604	A5
20	Pfizer (2006): A1481243, 2006-001464-23, PATHWAYS - A Multinational, Multicentre, Randomized, Double-blind Study To Assess The Efficacy And Safety Of Oral Sildenafil 20mg Tid Or Placebo When Added To Bosentan In The Treatment Of Subjects, Aged 18 Years And Above, With Pulmonary Arterial Hypertension (Pah) (NCT00323297). Stand des Eintrags: 27.10.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00323297	NCT00323297	A2/A3
21	United Therapeutics (2008): RIN-PH-401 - An Open Label, Multi-center Study Evaluating the Safety of Long-term Inhaled Treprostinil Administration Following Transition From Inhaled Ventavis® (Iloprost) in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension. (NCT00741819). Stand des Eintrags: 16.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00741819	NCT00741819	A5
22	United Therapeutics (2006): RIV-PH-411 - Rapid Switch From Intravenous Epoprostenol to Intravenous Remodulin® (Treprostinil Sodium) in Patients With Stable Pulmonary Arterial Hypertension: Safety, Efficacy and Treatment Satisfaction (NCT00373360). Stand des Eintrags: 03.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00373360	NCT00373360	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
23	Fourth Military Medical University (2012): BIPH-20121022 - Phase Ⅲ Study of the Initial Combination of Bosentan With Iloprost in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Patients (NCT01712997). Stand des Eintrags: 26.02.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01712997	NCT01712997	A7
24	Actelion (2006): AC-052-414, COMPASS-2 - Effects of Combination of Bosentan and Sildenafil Versus Sildenafil Monotherapy on Morbidity and Mortality in Symptomatic Patients With Pulmonary Arterial Hypertension - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Prospective, Event Driven Phase IV Study (NCT00303459). Stand des Eintrags: 16.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00303459	NCT00303459	A2/A3
25	Actelion (2008): AC-063A302 - A Multicenter, Double-blind, Randomized Study Comparing the Safety and Tolerability of Iloprost Inhalation Solution Delivered by I-neb Utilizing Power Disc-15 and Power Disc-6 in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00709098). Stand des Eintrags: 10.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00709098	NCT00709098	A2/A3
26	Actelion (2007): C200-008 - A Comparison of Safety and Inhalation Times of Ventavis (Iloprost) Inhalation Solution Delivered by I-Neb Utilizing Power Disc-6 and Power Disc-15 "Power 15 Study" (NCT00467896). Stand des Eintrags: 27.03.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00467896	NCT00467896	A5
27	United Therapeutics (2007): RIV-PH-410 - Rapid Switch From Intravenous Epoprostenol to Intravenous Remodulin® (Treprostinil Sodium) Using the Crono Five Ambulatory Infusion Pump in Patients With Stable Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Safety, Efficacy and Treatment Satisfaction (NCT00439946). Stand des Eintrags: 12.06.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00439946	NCT00439946	A5
28	Novartis Pharmaceuticals (2011): CQTI571A2102, 2010-021344-17 - A Non-randomized, Multiple Dose, Three Treatment Period, Open-label, Single Sequence, Single Group Study to Evaluate the Pharmacokinetic Effect of Two Doses of QTI571 (Imatinib) on the Co-administered Drugs Sildenafil and Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Patients (NCT01392469). Stand des Eintrags: 30.04.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01392469	NCT01392469	A5
29	University Hospital, Grenoble (2010): 2009-016301-42 - Cutaneous Iontophoresis of Iloprost and Treprostinil in Healthy Volunteers (NCT01082484). Stand des Eintrags: 05.10.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01082484	NCT01082484	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
30	West Penn Allegheny Health System (2008): RC-4590, RC #4590 - Pharmacogenomics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Multi-Center International Study to Determine Whether in PAH Patients Clinical Associations Exist Between the Efficacy and Toxicity of Endothelin Receptor Antagonists and Several Gene Polymorphisms in Several Key Disease-Specific and Therapy Specific Genes (NCT00593905). Stand des Eintrags: 20.01.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00593905	NCT00593905	A6
31	Actelion (2008): AC-063A402 - A Phase IIIb, Multicenter, Open-label Study of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Iloprost(Inhalation)Evaluating Safety and Inhalation Times When Converting From Power Disc-6 (PD-6) to Power Disc-15 (PD-15) With the I-neb® AAD® (NCT00723554). Stand des Eintrags: 27.03.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00723554	NCT00723554	A5
32	farzaneh hojjat (2012): radvin123, rad123, rad123 - Effect of Adding Sildenafil to Protocol of Endometrial Preparation in Outcome of Frozen-thawed Embryo Transfer Cycles (NCT01668446). Stand des Eintrags: 11.09.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01668446	NCT01668446	A1
33	United Therapeutics (2014): TDE-PH-206 - A Multicenter, Open-Label, 24-Week, Uncontrolled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral Treprostinil Extended Release Tablets Following Transition From Remodulin or Inhaled Prostacyclin Therapy or as Add-on to Current PAH Therapy in De Novo Prostacyclin Pediatric Subjects Aged 7 to 17 Years With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT02276872). Stand des Eintrags: 12.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02276872	NCT02276872	A5
34	Actelion (2007): AC-052-419 - COMPASS 3: An Open-label, Multi-Center Study Employing a Targeted 6-Minute Walk Test (6-MWT) Distance Threshold Approach to Guide Bosentan-Based Therapy and to Assess the Utility of Magnetic Resonance Imaging (MRI) on Cardiac Remodeling (NCT00433329). Stand des Eintrags: 30.05.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00433329	NCT00433329	A5
35	Pfizer (2008): A1481183 - A Randomized, Open-Label, Crossover, Multicenter, Single Dose Comparator Study Evaluating Onset Of Penile Rigidity In Men With Erectile Dysfunction Who Are Treated With Viagra (Sildenafil Citrate) And Cialis (Tadalafil) (NCT00644956). Stand des Eintrags: 26.03.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00644956	NCT00644956	A1
36	Actelion (2006): AC-052-365, 2004-005157-63 - An Open Label, Multicenter Study to Assess the Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of a Pediatric Formulation of Bosentan in Children With Idiopathic or Familial Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00319267). Stand des Eintrags: 23.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL:	NCT00319267	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00319267		
37	Actelion (2008): AC-063A301 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Crossover Study to Assess the Effects of a Single Dose of Iloprost Power 15 on Exercise Capacity in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00709956). Stand des Eintrags: 10.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00709956	NCT00709956	A6
38	University of Pittsburgh (2011): PRO10050268 - An Evaluation of the Safety and Preliminary Efficacy of Perioperative Treprostinil in Preventing Ischemia and Reperfusion Injury in Adult Orthotopic Liver Transplant Recipients (NCT01481974). Stand des Eintrags: 09.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01481974	NCT01481974	A1
39	United Therapeutics (2007): RIV-PH-412 - Transitioning To Intravenous Remodulin® (Treprostinil Sodium) From Inhaled Iloprost (Ventavis®) in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Safety, Efficacy and Treatment Satisfaction (NCT00458042). Stand des Eintrags: 09.11.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00458042	NCT00458042	A5
40	Mayo Clinic (2010): 09-004590 - Sildenafil to Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension (SITAR) (NCT01043627). Stand des Eintrags: 02.11.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01043627	NCT01043627	A5
41	Rambam Health Care Campus (2011): 0449-10-RMB - A Prospective, Randomized, 3-arm Parallel Trial to Evaluate the Safety and Clinical Effectiveness of 2 Lower Dose Combined PDE5i's vs. Single Maximal Dose PDE5i Treatment (NCT01364701). Stand des Eintrags: 17.06.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01364701	NCT01364701	A1
42	University of California, Los Angeles (2011): Iloprost ACHD - Iloprost for the Treatment of Pulmonary Hypertension in Adults With Congenital Heart Disease (NCT01319045). Stand des Eintrags: 13.01.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01319045	NCT01319045	A5
43	St. Michael's Hospital, Toronto (2006): 091532, REB 04-093 - A Phase II, Double Blind Randomized Controlled Trial to Determine the Safety and Efficacy of 12.5mg of Oral Sildenafil (Viagra) Compared to Placebo to Decrease Pulmonary Hypertension in Cardiac Patients After Cardiopulmonary Bypass (NCT00334490). Stand des Eintrags: 30.07.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00334490	NCT00334490	A1
44	University of North Carolina, Chapel Hill (2012): 11-1646, HHSN27500014 - Pharmacokinetics of Sildenafil in Premature Infants (NCT01670136). Stand des Eintrags: 14.07.2016. [Zugriff:	NCT01670136	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01670136		
45	Hannover Medical School (2005): COMBI - Combination Therapy of Bosentan and Aerosolized Iloprost in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00120380). Stand des Eintrags: 20.08.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00120380	NCT00120380	A2/A3
46	United Therapeutics (2010): TDE-PH-122 - An Evaluation of the Pharmacokinetic Linearity and Comparative Bioavailability of a Single Oral Dose of 0.5 mg, 1 mg and 2.5 mg UT-15C (Treprostinil Diethanolamine) SR Tablets in Healthy Volunteers in the Fed State (NCT01153386). Stand des Eintrags: 20.08.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01153386	NCT01153386	A1
47	Soumya Chatterjee (2010): nbose2010 - Evaluation of the Effect of Ambrisentan on Digital Microvascular Flow in Patients With Systemic Sclerosis Using Laser Doppler Perfusion Imaging (NCT01072669). Stand des Eintrags: 22.03.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01072669	NCT01072669	A1
48	Actelion (2014): AC-055-118 - A Single-center, Open-label, Phase 1 Study of Macitentan, Radiotherapy and Temozolomide Concurrent Therapy Followed by Maintenance Therapy With Macitentan and Temozolomide in Subjects With Newly Diagnosed Glioblastoma (NCT02254954). Stand des Eintrags: 08.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02254954	NCT02254954	A1
49	Heidelberg University (2015): EPIC-01 - Effect of Pharmacologic Interaction Between Endothelin-Receptor-Antagonists and Phosphodiesterase-5 Inhibitors on Medication Serum Levels and Clinical Disease Status in Patients Wih Pulmonary Arterial Hypertension (NCT02484807). Stand des Eintrags: 04.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02484807	NCT02484807	A5
50	Duke University (2010): Pro00025220 - Safety, Pharmacokinetics and Hemodynamic Efficacy of Sildenafil in Single Ventricle Patients (NCT01169519). Stand des Eintrags: 10.10.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01169519	NCT01169519	A5
51	Virginia Commonwealth University (2015): MCC-13-09812, HM20004297, NCI-2015-01101 - Phase I Study of Regorafenib and Sildenafil for Advanced Solid Tumors (NCT02466802). Stand des Eintrags: 26.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02466802	NCT02466802	A1
52	Hospital de Clinicas de Porto Alegre (2010): SIPCEVA, 09453 - Sildenafil for Prevention of Cerebral Vasospasm Secondary to Subarachnoid Haemorrhage - Phase II Randomized Clinical Trial (NCT01091870). Stand des Eintrags: 24.03.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL:	NCT01091870	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01091870		
53	Stanford University (2016): 36140 - A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Treprostinil in the Treatment of Calcinosis in Patients With Systemic Sclerosis (NCT02663895). Stand des Eintrags: 21.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02663895	NCT02663895	A1
54	Brigham and Women's Hospital (2014): CAPS_PAH - The Combination Ambrisentan Plus Spironolactone in Pulmonary Arterial Hypertension Study (The CAPS-PAH Study) (NCT02253394). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02253394	NCT02253394	A2/A3
55	Eli Lilly and Company (2002): 4979, H6D-MC-LVDC - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Study of IC351 (LY450190) in Patients With Diabetic Gastroparesis (NCT00050609). Stand des Eintrags: 16.11.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00050609	NCT00050609	A1
56	Pfizer (2010): A1481293, EudraCT 2010-023521-38 - A Pivotal Randomised, Open-Label 3-Way Crossover Study To Demonstrate Bioequivalence Of The Sildenafil Citrate Powder For Oral Suspension (10 Mg/Ml) And The Sildenafil Citrate 10 Mg Immediate Release (IR) Tablet Relative To The Revatio 20 Mg IR Tablet In Healthy Volunteers Under Fasting Conditions (NCT01247805). Stand des Eintrags: 10.02.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01247805	NCT01247805	A1
57	Kerckhoff Heart Center (2013): WS2196851 - Vasoreactivity Testing With Intravenous Sildenafil in Patients With Precapillary Pulmonary Hypertension (Treatment Optimisation Study) (NCT01889966). Stand des Eintrags: 26.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01889966	NCT01889966	A1
58	MetroHealth Medical Center (2008): MO1RR000080, Grant Number UL1 RR024989, ULI RR024989 - Single Dose Sildenafil in Heart Failure Patients Improves 6-minute Walk Test by a Reduction in Left Ventricular Filling Pressure (NCT00781508). Stand des Eintrags: 23.06.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00781508	NCT00781508	A1
59	Actelion (2010): AC-052-373 - An Open-label, Prospective Multicenter Study to Assess the Pharmacokinetics, Tolerability, Safety and Efficacy of the Pediatric Formulation of Bosentan Two Versus Three Times a Day in Children With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01223352). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01223352	NCT01223352	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
60	Rigshospitalet, Denmark (2006): 01000 - Combination Treatment With Bosentan and Sildenafil to Patients With Eisenmengers Syndrome (NCT00303004). Stand des Eintrags: 23.01.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00303004	NCT00303004	A1
61	Eli Lilly and Company (2010): 13085, H6D-EW-LVIJ - Impact of Tadalafil (LY450190) Once a Day or Tadalafil on Demand Compared to Sildenafil Citrate on Demand on Treatment Discontinuation in Patients With Erectile Dysfunction Who Are naïve to PDE5 Inhibitors (NCT01122264). Stand des Eintrags: 18.09.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01122264	NCT01122264	A1
62	Actelion (2004): STEP STUDY, STEP, Pulmonary Hypertension, Pulmonary Artery, Cotherix - A Safety and Pilot Efficacy Trial of Iloprost Inhaled Solution as Add-On Therapy With Bosentan in Subjects With PAH (NCT00086463). Stand des Eintrags: 31.03.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00086463	NCT00086463	A2/A3
63	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2010): P081217 - Effect of Bosentan in the Course of Scleroderma Renal Crisis (NCT01241383). Stand des Eintrags: 05.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01241383	NCT01241383	A1
64	Tufts Medical Center (2010): Ambrisentan Portopulm Study - Ambrisentan in Patients With Porto-pulmonary Hypertension A Multicenter Open Label Trial (NCT01224210). Stand des Eintrags: 20.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01224210	NCT01224210	A1
65	Donald T. Weed (2015): 20140960 - PDE5 Inhibition Via Tadalafil (Cialis®) to Enhance Anti-Tumor MUC1 Vaccine Efficacy in Patients With Resectable, and Recurrent or Second Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC): A Phase I/II Clinical Trial (NCT02544880). Stand des Eintrags: 08.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02544880	NCT02544880	A1
66	University Health Network, Toronto (2008): UHNOHI - Addition of Sildenafil to Bosentan Monotherapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT00780728). Stand des Eintrags: 12.11.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00780728	NCT00780728	A8
67	Actelion (2011): AC-055C301 - Prospective, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Macitentan in Patients With Ischemic Digital Ulcers Associated With Systemic Sclerosis (NCT01474109). Stand des Eintrags: 02.01.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01474109	NCT01474109	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
68	Actelion (2011): AC-055C302 - Prospective, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Macitentan in Patients With Ischemic Digital Ulcers Associated With Systemic Sclerosis (NCT01474122). Stand des Eintrags: 19.01.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01474122	NCT01474122	A1
69	Thies Schroeder (2012): Pro00028417 - The Safety Evaluation of Aminophylline and Ambrisentan When Administered Orally Alone and in Combination to Healthy Volunteers (NCT01530464). Stand des Eintrags: 28.11.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01530464	NCT01530464	A1
70	Actelion (2014): AC-055-114 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Four-way Crossover Phase 1 Study Including an Open-label Positive Control (Moxifloxacin) to Assess the Effect of Repeated Daily Doses of 10 mg and 30 mg Macitentan on the QT/QTc Interval of the ECG in Healthy Male and Female Subjects (NCT02050802). Stand des Eintrags: 30.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02050802	NCT02050802	A1
71	Jewish General Hospital (2012): JGH-12-058 - Hypotonic Treprostinil Subcutaneous Infusion for Control of Treprostinil Related Site Pain (NCT01615627). Stand des Eintrags: 11.06.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01615627	NCT01615627	A1
72	Marywood University (2008): MU2007-028 - Decreased Pulmonary Artery Pressure by Oral Sildenafil Injection During Exercise in Air Pollution Increases Exercise Performance. (NCT00808912). Stand des Eintrags: 22.06.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00808912	NCT00808912	A1
73	University of Cambridge (2007): REC 06/Q0108/200 - The Pharmacological Basis for the Increase in Visual Time Constants Induced by Single Oral Doses of Sildenafil (NCT00463957). Stand des Eintrags: 11.01.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00463957	NCT00463957	A1
74	University of Oklahoma (2007): 12768 - The Effect of Iloprost on Gas Exchange and Pulmonary Mechanics in Patients With COPD (NCT00561223). Stand des Eintrags: 06.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00561223	NCT00561223	A1
75	Actelion (2006): AC-052-321 - Effects of Bosentan on Morbidity and Mortality in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis - a Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Event-driven, Group Sequential, Phase III Study. (NCT00391443). Stand des Eintrags: 09.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00391443	NCT00391443	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
76	Maryknoll Medical Center (2010): EIGER2011 - Effects of Iloprost Treatment in Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Related to Congenital Heart Disease (Eisenmenger Physiology): Safety, Tolerability, Clinical, and Hemodynamic Effect. (NCT01383083). Stand des Eintrags: 27.06.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01383083	NCT01383083	A1
77	Eli Lilly and Company (2008): 12757, H6D-JE-LVIA - A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once-a-Day Dosing for 12 Weeks Followed by an Open-Label Extension to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Tadalafil in Japanese Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00783094). Stand des Eintrags: 18.03.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00783094	NCT00783094	A1
78	Eli Lilly and Company (2007): 10263, H6D-MC-LVGX - An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of the Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Tadalafil in the Treatment of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00549302). Stand des Eintrags: 01.04.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00549302	NCT00549302	A5
79	Stanford University (2015): 33852 - Perioperative Treprostinil in Pediatric Patients Undergoing the Fontan Operation (NCT02498444). Stand des Eintrags: 12.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02498444	NCT02498444	A1
80	United Therapeutics (2009): TDE-PH-115 - Effect of Different Meal Types on the Pharmacokinetics of a Single 1 mg Oral Dose of UT-15C (Treprostinil Diethanolamine) Sustained Release Tablets in Healthy Volunteers (NCT00963001). Stand des Eintrags: 05.03.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00963001	NCT00963001	A1
81	United Therapeutics (2009): TDE-PH-116 - An Evaluation of Single Dose UT-15C SR (Treprostinil Diethanolamine) Pharmacokinetics Following Repeated Dosing With the Proton Pump Inhibitor Esomeprazole in Healthy Adult Volunteers (NCT00963027). Stand des Eintrags: 05.03.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00963027	NCT00963027	A1
82	Robert J Noveck, M.D. (2013): Pro00037605 - A Randomized, 4-Sequence, Double-Blind Study to Test the Safety of Combined Dosing With Aminophylline and Ambrisentan in Exercising Healthy Human Volunteers at Simulated High Altitude (NCT01794078). Stand des Eintrags: 11.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01794078	NCT01794078	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
83	Eli Lilly and Company (2006): 9797, H6D-MC-LVHG - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, 5-Group, Multinational Study to Evaluate the Efficacy, Dose Response, and Safety of Tadalafil Once-a-Day Dosing for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00384930). Stand des Eintrags: 26.08.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00384930	NCT00384930	A1
84	Boston University (2016): H-33165 - The Safety and Efficacy of Macitentan for Treatment of Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease (NCT02651272). Stand des Eintrags: 07.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02651272	NCT02651272	A1
85	Eli Lilly and Company (2005): 10303, H6D-MC-LVGY - PHIRST-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of the Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Tadalafil in the Treatment in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00125918). Stand des Eintrags: 13.02.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00125918	NCT00125918	A6
86	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2012): SJTUMS-20120314 - Bosentan Therapy for High Risk Staged Fontan Procedure in Children With Functional Single Ventricle (NCT01662037). Stand des Eintrags: 07.08.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01662037	NCT01662037	A1
87	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2011): SJTUMS-10-16 - A Randomized Controlled Study of Inhaled Iloprost for the Treatment of Pulmonary Hypertension After Repair of Congenital Heart Disease (NCT01320878). Stand des Eintrags: 15.06.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01320878	NCT01320878	A2/A3
88	United Therapeutics (2009): TDE-DU-101 - An Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of Fixed and Escalating Doses of Oral Treprostinil Diethanolamine (UT-15C) Sustained Release Tablets in Patients With Systemic Sclerosis (NCT00848939). Stand des Eintrags: 19.10.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00848939	NCT00848939	A5
89	Eli Lilly and Company (2006): 7019, H6D-MC-LVFP - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil (2.5mg and 5mg) Administered Once Daily to Men With Erectile Dysfunction (NCT00381732). Stand des Eintrags: 06.11.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00381732	NCT00381732	A1
90	Ochsner Health System (2008): 2006.219.B - A Randomized, Single-Center, Placebo Controlled Study To Assess the Safety of UT-15C (Treprostinil Diethanolamine) Sustained Release (SR) in Patients Undergoing an Infra-Popliteal Endovascular Intervention for the Treatment of Critical Limb Ischemia (NCT00651885). Stand des Eintrags: 13.05.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL:	NCT00651885	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00651885		
91	New England Research Institutes (2009): 638, U01HL065238 - Pilot of Oral Sildenafil for the Treatment of Pulmonary Hypertension in Thalassemia With Comparison to Controls (NCT00872170). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00872170	NCT00872170	A1
92	University of Roma La Sapienza (2008): 746/07 - Cardiovascular Effects of Chronic Sildenafil (Viagra) Treatment in Diabetic Subjects With Endothelial Dysfunction. (NCT00692237). Stand des Eintrags: 05.05.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00692237	NCT00692237	A1
93	Thomas J. Wang, MD (2011): 2010P-001519 - Phase 3 Randomized Trial of Tadalafil and Glycemic Traits (NCT01444651). Stand des Eintrags: 05.02.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01444651	NCT01444651	A1
94	Medical University of Graz (2012): PoPH-GRZ ambrisentan - Ambrisentan for Treatment of Portopulmonary Hypertension (PoPH): a Pilot Study (NCT01733095). Stand des Eintrags: 16.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01733095	NCT01733095	A1
95	National Jewish Health (2010): Sildenafil CFTR - Phase II Study of the Effects of Sildenafil on CFTR-dependent Ion Transport Activity (NCT01132482). Stand des Eintrags: 15.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01132482	NCT01132482	A1
96	Eli Lilly and Company (2007): 5139, H6D-MC-LVDI - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Tadalafil Administered "On Demand" to Patients With Erectile Dysfunction (NCT00547495). Stand des Eintrags: 18.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00547495	NCT00547495	A1
97	Gilead Sciences (2009): GS-US-300-0128 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension (NCT00879229). Stand des Eintrags: 05.05.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00879229	NCT00879229	A1
98	Massachusetts General Hospital (2013): 2013P001412, R01HL119155-01A1 - Phosphodiesterase Type 5 Inhibition With Tadalafil Changes Outcomes in Heart Failure: Extent of Renal Damage (PITCH-ER) (NCT01960153). Stand des Eintrags: 27.06.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL:	NCT01960153	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01960153		
99	United Therapeutics (2009): RIV-PH-414 - Phase 4 Open-Label Study to Assess the Safety and Efficacy of Treprostinil to Facilitate Liver Transplantation in Patients With Portopulmonary Hypertension (NCT01028651). Stand des Eintrags: 25.06.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01028651	NCT01028651	A1
100	University of North Carolina, Chapel Hill (2015): 14-0490 - Treprostinil Sodium Inhalation for Patients At High Risk for ARDS: Effect on Oxygenation and Disease-related Biomarkers (NCT02370095). Stand des Eintrags: 11.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02370095	NCT02370095	A1
101	Milton S. Hershey Medical Center (2005): 20477 - Sildenafil Citrate in the Treatment of Primary Dysmenorrhea (NCT00123162). Stand des Eintrags: 18.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00123162	NCT00123162	A1
102	University Health Network, Toronto (2016): 14-7520 - A Pilot Study of the Effects of Nebulized Epoprostenol (Flolan) and Systemic Phenylephrine on Arterial Oxygenation During One Lung Ventilation (NCT02748265). Stand des Eintrags: 13.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02748265	NCT02748265	A1
103	Novartis Pharmaceuticals (2012): CLCZ696B2225, 2012-001632-64 - An Open Label, Three-period, Single Sequence Study to Evaluate the Pharmacokinetic Drug-drug Interaction Between LCZ696 and Sildenafil in Subjects With Mild to Moderate Hypertension (NCT01601470). Stand des Eintrags: 06.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01601470	NCT01601470	A5
104	Washington University School of Medicine (2010): 09-1780 - Acute Hemodynamic Effects of Sildenafil in Patients With Severe Aortic Stenosis (NCT01060020). Stand des Eintrags: 18.12.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01060020	NCT01060020	A1
105	Hospital Universitario Getafe (2011): Buerger-Bosentan - Treatment of Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease) With Bosentan (NCT01447550). Stand des Eintrags: 15.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01447550	NCT01447550	A1
106	National Cancer Institute (NCI) (2014): NCI-2014-01891, NCI-2014-01891, N01-CN-2012-00035, HHSN2612201200035I, NCI2013-02-01, NWU2013-02-01, N01CN00035, P30CA060553 - A Phase I Trial of Inhaled Iloprost for the Prevention of Lung Cancer in Former Smokers (NCT02237183). Stand des Eintrags: 28.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL:	NCT02237183	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02237183		
107	Eli Lilly and Company (2013): 15122, H6D-MC-LVJJ - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tadalafil for Duchenne Muscular Dystrophy (NCT01865084). Stand des Eintrags: 16.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01865084	NCT01865084	A1
108	Penn State University (2009): 31171 - The Effects of Sildenafil on Exercise Function and Capacity in Patients With Fontan Circulation (NCT00964782). Stand des Eintrags: 21.07.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00964782	NCT00964782	A1
109	University of Campinas, Brazil (2012): CAAE 0044.0.146.000-09, [2009/53430-7] - Phosphodiesterase-5 Inhibitor (Tadalafil) Two Weeks Administration Period Effects in Left Ventricle Diastolic Dysfunction and BNP Levels in Resistant Hypertensive Patients (NCT01743911). Stand des Eintrags: 04.12.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01743911	NCT01743911	A1
110	Actelion (2011): AC-055-115 - A Phase 1/1b, Open-label Study in Patients With Recurrent Glioblastoma to Assess the Safety and Tolerability of Macitentan in Combination With Dose-dense Temozolomide (NCT01499251). Stand des Eintrags: 04.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01499251	NCT01499251	A1
111	Eli Lilly and Company (2014): 15382, H6D-GH-B022 - Postmarketing Surveillance Study: A Randomized, Open-Label, 3-Month Interventional Study of Tadalafil Effectiveness (2.5 mg and 5 mg) and Long-Term Safety Administered Once Daily in Chinese Men With Erectile Dysfunction (NCT02224846). Stand des Eintrags: 03.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02224846	NCT02224846	A1
112	Actelion (2008): AC-052-416 - Open Label, Non Comparative Study to Investigate the Effect of Bosentan on Pulmonary Artery Remodelling in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (NCT00595049). Stand des Eintrags: 28.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00595049	NCT00595049	A5
113	Massachusetts General Hospital (2007): 2005-P-000529 - A Placebo-Controlled Single-Dose Trial of Sildenafil in Schizophrenia (NCT00455715). Stand des Eintrags: 27.06.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00455715	NCT00455715	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
114	Lawson Health Research Institute (2005): R-04-402, Ethics Review: 10331, R-04-402 - The Use and Efficacy of Sildenafil in Diabetic Men With Erectile Dysfunction: the Impact on Endothelial Function, a Pilot Feasibility Study (NCT00199563). Stand des Eintrags: 24.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00199563	NCT00199563	A1
115	United Therapeutics (2015): RIN-PH-201 - A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Inhaled Treprostinil in Subjects With Pulmonary Hypertension Due to Parenchymal Lung Disease (NCT02630316). Stand des Eintrags: 15.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02630316	NCT02630316	A1
116	Actelion (2012): AC-055-308 - Long Term, Single-arm, Open-label Extension Study of Protocol AC-055-305 to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Macitentan in Subjects With Eisenmenger Syndrome (NCT01739400). Stand des Eintrags: 01.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01739400	NCT01739400	A1
117	Hospital Universitario Getafe (2012): NTC25102012, E.C.13/2009.CEIC10 - CLAU Test Results (CLinical Assessment And Endothelin fUnction Assessment After Endothelin Receptor Antagonist) : Randomized Controlled Clinical Trial of Bosentan for Intermittent Claudication in Peripheral Arterial Disease (NCT01738542). Stand des Eintrags: 28.11.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01738542	NCT01738542	A1
118	Eli Lilly and Company (2013): 10609, H6D-MC-LVHV, 2012-002354-23 - A Double-Blind Efficacy and Safety Study of the Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Tadalafil in Pediatric Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01824290). Stand des Eintrags: 18.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01824290	NCT01824290	A1
119	Gilead Sciences (2008): GS-US-300-0124 - ABS-LT: A Phase 3, Long-Term, Open Label, Multicenter Safety Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Hypertension (NCT00777920). Stand des Eintrags: 29.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00777920	NCT00777920	A5
120	Actelion (2006): AC-052-367, 2005-001967-70 - An Open Label, Long-term, Safety, and Tolerability Extension Study Using the Pediatric Formulation of Bosentan in the Treatment of Children With Idiopathic or Familial Pulmonary Arterial Hypertension Who Completed FUTURE 1 (NCT00319020). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00319020	NCT00319020	A1
121	Henry Ford Health System (2007): HF-N-1 - Phase 1 Study of Sildenafil (Viagra) Treatment of Subacute Ischemic Stroke (NCT00452582). Stand des Eintrags: 15.03.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00452582	NCT00452582	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
122	Actelion (2013): AC-055-401 - A Multi-center, Open-label, Single-arm, Phase 3b Study of Macitentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension to Psychometrically Validate the PAH-SYMPACT Instrument (NCT01841762). Stand des Eintrags: 08.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01841762	NCT01841762	A5
123	New England Research Institutes (2013): U01HL105463 - Phosphodiesterase Type 5 Inhibition With Tadalafil Changes Outcomes in Heart Failure (NCT01910389). Stand des Eintrags: 16.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01910389	NCT01910389	A1
124	Gilead Sciences (2007): AMB-320/321-E, ARIES-E - A Long Term Study of Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension Subjects Having Completed AMB-320 (NCT00423748) or AMB-321 (NCT00423202) (NCT00578786). Stand des Eintrags: 14.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00578786	NCT00578786	A2/A3
125	Jacob E Mueller (2010): 2009-011006-42 - SIDAMI - Sildenafil and Diastolic Dysfunction After AMI (NCT01046838). Stand des Eintrags: 23.05.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01046838	NCT01046838	A1
126	University of Roma La Sapienza (2015): FDAAA 801 - Effects of Daily Tadalafil on Body Composition in Men With Sexual Distress (NCT02554045). Stand des Eintrags: 17.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02554045	NCT02554045	A1
127	University of Utah (2011): IRB_00050085 - Effect of Tadalafil on Exercise Capacity in Pediatric Fontan Patients (NCT01291069). Stand des Eintrags: 06.06.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01291069	NCT01291069	A1
128	Seattle Children's Hospital (2009): SCIL-001-12806 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Pilot Study of the Safety and Effective Dosing of Inhaled Iloprost in Pediatric Patients With Pulmonary Hypertension Treated With Inhaled Nitric Oxide (NCT00981591). Stand des Eintrags: 15.01.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00981591	NCT00981591	A1
129	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) (2014): 80-83600-98-20081 - The Dutch STRIDER (Sildenafil TheRapy In Dismal Prognosis Early-onset Fetal Growth Restriction) (NCT02277132). Stand des Eintrags: 13.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277132	NCT02277132	A1
130	Eli Lilly and Company (2010): 13910, H6D-MC-LVIY - A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tadalafil Administered Once Daily in Japanese and Non-Japanese Subjects With Benign Prostatic Hyperplasia (NCT01183650). Stand des Eintrags: 19.04.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01183650	NCT01183650	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
131	Eli Lilly and Company (2007): 5874, H6D-MC-LVDY - A Multinational, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Administered "On Demand" to Asian Men With Erectile Dysfunction (NCT00547573). Stand des Eintrags: 18.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00547573	NCT00547573	A1
132	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2011): J1167, NA_00049238 - Administration of an Oral PDE5 Inhibitor, Tadalafil in Conjunction With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma (NCT01374217). Stand des Eintrags: 23.03.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01374217	NCT01374217	A1
133	Pfizer (2009): A1481267 - Relative Bioavailability Of Two Sildenafil 100mg Oral Tablet Formulations In Healthy Volunteers Under Fasting Conditions. (NCT00902512). Stand des Eintrags: 30.05.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00902512	NCT00902512	A1
134	Charite University, Berlin, Germany (2008): SDN-D-002G, SDN-D-002G - Effect of Sildenafil on Digital Ulcers in Systemic Sclerosis (NCT00624273). Stand des Eintrags: 06.01.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00624273	NCT00624273	A1
135	Pfizer (2014): A1481324, 2013-004362-34, AFFILIATE - A Multinational, Multicenter Study To Assess The Effects Of Oral Sildenafil On Mortality In Adults With Pulmonary Arterial Hypertension (Pah) (NCT02060487). Stand des Eintrags: 16.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02060487	NCT02060487	A2/A3
136	Eli Lilly and Company (2007): 8702, H6D-MC-LVFZ - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Design, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil (2.5 mg and 5 mg) Administered Once Daily to Men With Diabetes Mellitus and Erectile Dysfunction (NCT00547183). Stand des Eintrags: 18.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00547183	NCT00547183	A1
137	McGill University Health Center (2016): 15-364-MUHC - Sildenafil Administration to Treat Neonatal Encephalopathy (SANE) and Repair Brain Injury Secondary to Birth Asphyxia: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Phase Ib Study (NCT02812433). Stand des Eintrags: 14.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02812433	NCT02812433	A1
138	The University of Texas Medical Branch, Galveston (2014): 13-0324 - Growth Hormone or Sildenafil as Therapies for Fatigue in MTBI (NCT02114775). Stand des Eintrags: 15.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02114775	NCT02114775	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
139	Pfizer (2008): A1481262 - An Open Single Dose Study To Assess The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of An Intravenous Bolus Dose (10 Mg) Of Sildenafil In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (NCT00800592). Stand des Eintrags: 30.05.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00800592	NCT00800592	A5
140	Children's Hospital of Philadelphia (2007): IRB 2007-4-5034 - The Sildenafil After Fontan Operation Study (NCT00507819). Stand des Eintrags: 04.05.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00507819	NCT00507819	A1
141	Louisiana State University Health Sciences Center in New Orleans (2013): GM104940-50346-S - Inhaled Iloprost, Dynamic Hyperinflation, and Oxidative Stress in COPD Patients (NCT01941225). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01941225	NCT01941225	A1
142	Laboratório Teuto Brasileiro S/A (2011): TEU-SIL-05/09 - A Clinical Phase III, Comparative, Open, Multicenter, Prospectively, to Evaluate a Possible Superiority Expressed by the Faster Onset of Action and the Efficacy and Safety of Sildenafil Citrate 20mg Sublingual Tablet, Compared to Viagra ® 50mg Tablet Coated, in the Treatment of Erectile Dysfunction of Different Etiologies (NCT01321489). Stand des Eintrags: 22.03.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01321489	NCT01321489	A1
143	Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd. (2013): DA8159_PAH_DI - A Randomized, Open-label, Multiple Dose, Three-treatment, Three-period, Six-sequence Williams Design to Investigate the Pharmacokinetic Drug Interaction Between Udenafil and Bosentan After Oral Administration in Healthy Volunteers (NCT01929213). Stand des Eintrags: 07.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01929213	NCT01929213	A1
144	University of Colorado, Denver (2012): 12-0560 - TAPIT-1: Treatment of Pulmonary Hypertension Associated COPD With Inhaled Treprostinil-1 (NCT01758744). Stand des Eintrags: 18.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01758744	NCT01758744	A1
145	Pfizer (2009): A1481265 - An Open-Label, Crossover Study In Healthy Volunteers To Evaluate The Pharmacokinetics Of Sildenafil Following Administration Of An Experimental Tablet Of Sildenafil With Or Without Water Relative To Viagra® Conventional Oral Tablet With Water. (NCT00866463). Stand des Eintrags: 12.02.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00866463	NCT00866463	A1
146	University of Leicester (2014): Revaki-001 - A Phase I Study to Determine the Pharmacokinetic Profile, Safety and Tolerability of Sildenafil (REVATIO®) in Cardiac Surgery (NCT02136329). Stand des Eintrags: 12.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02136329	NCT02136329	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
147	Donald T. Weed (2009): 20070918, SCCC-2008006 - Pilot Study of Phosphodiesterase-5 Inhibitor Tadalafil (Cialis) as an Immunomodulator in Patients With Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. (NCT00843635). Stand des Eintrags: 25.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00843635	NCT00843635	A1
148	University Hospital, Grenoble (2014): DCIC/12/26, 2013-000014-38, 12G01 - Efficacy and Safety of "as Required" Sildenafil for Patients With Moderate to Severe Raynaud's Phenomenon (RP) (NCT02050360). Stand des Eintrags: 15.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02050360	NCT02050360	A1
149	Hanmi Pharmaceutical Company Limited (2014): HM-TASU-101 - An Open-label, Randomized, Multiple-dose Crossover Study to Evaluate a Pharmacokinetic Drug Interaction Between Tadalafil and Tamsulosin in Healthy Male Volunteers (NCT02239484). Stand des Eintrags: 10.09.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02239484	NCT02239484	A1
150	Pfizer (2012): A1481315 - Phase 1, Open-Label, Randomized, Single-Dose, 3-Way Crossover Study Assessing Bioequivalence Of Sildenafil 50 Mg Orally-Disintegrating Tablet With Or Without Water To Viagra® 50 Mg Oral Tablet With Water Under Fasted Condition (NCT01737203). Stand des Eintrags: 26.11.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01737203	NCT01737203	A1
151	Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (2008): 2007OE002B, REC number: 07/H0714/125, EudraCT no: 2007-001643-21 - Use of the Endothelin-1 Antagonist Bosentan in Patients With Established Pulmonary Hypertension and Fibrotic Lung Disease. - A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blinded Study. (NCT00637065). Stand des Eintrags: 10.03.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00637065	NCT00637065	A1
152	Seoul National University Bundang Hospital (2010): WS486539 - Early Start of Oral Sildenafil 100mg for Erectile Dysfunction After Robotic Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy (NCT01054001). Stand des Eintrags: 18.08.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01054001	NCT01054001	A1
153	Brigham and Women's Hospital (2015): 2015P001879 - A Double-blinded, Placebo-controlled, Crossover Study to Assess Efficacy of Oral Treprostinil Titrated to Highest Tolerable Dose in 20 Patients With Symptomatic Primary or Secondary Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy (NCT02583789). Stand des Eintrags: 28.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02583789	NCT02583789	A1
154	Gerd Mikus (2011): K318, 2010-021392-93 - Influence of OATP1B1 and CYP2C9 Genotypes on the Pharmacokinetics of Steady State Bosentan Before and During CYP3A4-inhibition by Clarithromycin (NCT01425229). Stand des Eintrags: 07.07.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL:	NCT01425229	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01425229		
155	Actelion (2014): AC-055-403 - A Prospective, Multicenter, Single-arm, Open-label, Phase 4 Study to Evaluate the Effects of Macitentan on Right vEntricular Remodeling in Pulmonary ArterIal hypeRtension Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging (NCT02310672). Stand des Eintrags: 06.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02310672	NCT02310672	A5
156	University of Iowa (2016): 201508782, R01HL130883 - Functional CT Assessment of Pulmonary Arterial Dysfunction in Smoking Associated Emphysema (NCT02682147). Stand des Eintrags: 10.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02682147	NCT02682147	A1
157	Actelion (2012): AC-055-305 - A Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of Macitentan on Exercise Capacity in Subjects With Eisenmenger Syndrome (NCT01743001). Stand des Eintrags: 21.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01743001	NCT01743001	A1
158	Pfizer (2005): A1481141 - A Multinational, Multi-Center, Randomised, Double-Bind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety and Efficacy of a Subject Optimised Dose of Sildenafil Citrate (20, 40, or 80 mg. Sildenafil Citrate TID) Based on the Toleration, When Used in Combination With Intravenous Prostacyclin(Epoprostenol) in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. (NCT00159861). Stand des Eintrags: 20.12.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00159861	NCT00159861	A2/A3
159	Eli Lilly and Company (2007): 7004, H6D-MC-LVFD - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study in Men With Erectile Dysfunction to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil When Sexual Attempts Occur at Specific Time Points After Dosing (NCT00547508). Stand des Eintrags: 18.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00547508	NCT00547508	A1
160	University of British Columbia (2015): H15-00899 - STRIDER Canada: A Randomized Controlled Trial of Sildenafil Therapy In Dismal Prognosis Early-Onset Intrauterine Growth Restriction (Canada) (NCT02442492). Stand des Eintrags: 10.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02442492	NCT02442492	A1
161	University of Glasgow (2012): AR012 - Examination of the Bronchoprotective Effect of Endothelin Receptor Blockade in Asthma (NCT01617746). Stand des Eintrags: 10.06.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01617746	NCT01617746	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
162	Medical University of Vienna (2009): EudraCT - 2007-005117-18 - A Prospective Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Safety and Efficacy Study of Bosentan as add-on Therapy in Progressive Pulmonary Sarcoidosis (NCT00926627). Stand des Eintrags: 10.08.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00926627	NCT00926627	A1
163	iX Biopharma Ltd. (2016): SIL-003 - A Pivotal Study of the Bioequivalence of Oral Viagra® and a Test Sublingual Sildenafil Wafer (NCT02850718). Stand des Eintrags: 18.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02850718	NCT02850718	A1
164	United Therapeutics (2015): RIN-PH-202 - An Open-Label Extension Study of Inhaled Treprostinil in Subjects With Pulmonary Hypertension Due to Parenchymal Lung Disease (NCT02633293). Stand des Eintrags: 21.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02633293	NCT02633293	A1
165	Rigshospitalet, Denmark (2011): RHGLBMD - Does Modulation of the nNOS System in Patients With Muscular Dystrophy and Defect nNOS Signalling Affect Cardiac, Muscular or Cognitive Function? (NCT01350154). Stand des Eintrags: 09.04.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01350154	NCT01350154	A1
166	Gregory J. Kato, MD (2015): PRO15110016 - A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multi-Center Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Riociguat in Patients With Sickle Cell Diseases (NCT02633397). Stand des Eintrags: 14.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02633397	NCT02633397	A1
167	Assiut University (2016): AUH1 - Effect of Sildenafil Vaginal Gel Co-treatment With Clomiphene Citrate on Endometrial Thickness in Infertile Women With Prior Clomiphene Citrate Failure Due to Thin Endometrium: a Prospective Self-controlled Clinical Trial (NCT02710981). Stand des Eintrags: 16.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02710981	NCT02710981	A1
168	Bayer (2016): 18838 - VENTASWITCH, Examination of Ventavis® (Iloprost) Inhalation Behavior Using the I-Neb® AAD® System in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension When Switching the Iloprost Nebulizer Solution for Inhalation From 10 µg/mL (V10) to 20 µg/mL (V20) (NCT02826252). Stand des Eintrags: 04.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02826252	NCT02826252	A5
169	Charite University, Berlin, Germany (2008): ILO-1998, Schering GmbH - Comparision Between Maximally Tolerated Intravenous Iloprost Doses Versus Low-Dosed Iloprost for a 21-Day Treatment Course (NCT00622687). Stand des Eintrags: 22.02.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00622687	NCT00622687	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
170	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2012): J1247, 2P50DE019032, NA_00073880 - A Phase II Trial of Tadalafil in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aero Digestive Tract (NCT01697800). Stand des Eintrags: 12.05.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01697800	NCT01697800	A1
171	Actelion (2013): AC-055-402 - AC-055-402: An Extension of AC-055-401, a Multi-center, Open-label, Single-arm, Phase 3b Study of Macitentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension to Psychometrically Validate the PAH-SYMPACT Instrument (NCT01847014). Stand des Eintrags: 08.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01847014	NCT01847014	A1
172	Eli Lilly and Company (2009): 12932, H6D-MC-LVID - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Global Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once Daily Dosing for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00970632). Stand des Eintrags: 08.03.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00970632	NCT00970632	A1
173	Loma Linda University (2008): 58205 - Effects of Iloprost on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction With Exercise at High Altitude (NCT00724321). Stand des Eintrags: 17.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00724321	NCT00724321	A1
174	University of Maryland (2013): HP-00057016 - A Phase 1, Open-Label Study of Intravenous Sildenafil in Patients With Cirrhosis (NCT01954524). Stand des Eintrags: 12.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01954524	NCT01954524	A1
175	University of Kentucky (2014): 14-0628-F3R - Sildenafil in Heart Failure With Reactive Pulmonary Hypertension (NCT02304705). Stand des Eintrags: 05.02.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02304705	NCT02304705	A1
176	Bayer (2013): 16719, 2013-001759-10 - An Open-label, International, Multicenter, Single-arm, Uncontrolled, Phase IIIb Study of Riociguat in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Who Demonstrate an Insufficient Response to Treatment With Phosphodiesterase-5 Inhibitors (PDE-5i) (NCT02007629). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02007629	NCT02007629	A5
177	Ruhr University of Bochum (2007): Sildenafil_ED_2001 - Acute Effects of Sildenafil on Flow Mediated Dilatation and Cardiovascular Autonomic Nerve Function in Type 2 Diabetic Patients (NCT00527995). Stand des Eintrags: 10.09.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00527995	NCT00527995	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
178	Pfizer (2010): A1481289 - An Open Label Crossover Study In Healthy Older Male Subjects To Evaluate The Pharmacokinetics And Safety Of Sildenafil Following Fasted Administration Of An Orally Disintegrating Tablet Formulation Of Sildenafil Administered With Or Without Water Relative To Viagra® Oral Tablet With Water (NCT01254383). Stand des Eintrags: 07.06.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01254383	NCT01254383	A1
179	Gilead Sciences (2008): GS-US-231-0101 - ARTEMIS-IPF: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group, Event Driven Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects With Early Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (NCT00768300). Stand des Eintrags: 27.02.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00768300	NCT00768300	A1
180	Eli Lilly and Company (2011): 14101, H6D-JE-LVJF - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once-a-day Dosing for 12 Weeks in Asian Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT01460342). Stand des Eintrags: 23.07.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01460342	NCT01460342	A1
181	United Therapeutics (2014): TDE-PH-125 - Randomized, Single Dose, 4-Way Cross-over Study to Investigate the Pharmacokinetic Interaction of Oral Treprostinil and Ethanol in Healthy Volunteers (NCT02318758). Stand des Eintrags: 20.03.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02318758	NCT02318758	A1
182	University of Oklahoma (2010): 15123 - Effect of Iloprost on Gas Exchange and Pulmonary Mechanics in Patients With Pulmonary Hypertension and ARDS/ALI (NCT01274481). Stand des Eintrags: 08.08.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01274481	NCT01274481	A1
183	Bayer (2015): 17519, AD1510JP - Drug Use Investigation of Riociguat for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT02428985). Stand des Eintrags: 18.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02428985	NCT02428985	A5
184	Eli Lilly and Company (2007): 9113, H6D-HL-LVGD - Effect of Tadalafil on the Quality of Life and Sexual Life in Erectile Dysfunction (ED) Patients Previously Treated With Other Oral ED Therapy (NCT00422578). Stand des Eintrags: 23.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00422578	NCT00422578	A1
185	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2014): 13-PP-10 - Treatment of Port-wine Stains by Bosentan in Addition to Pulsed Dye Laser (PDL) in Children or Young Adults Who Previously Failed to Respond to PDL Alone: a Monocentric Pilot Study (NCT02317679). Stand des Eintrags: 15.12.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02317679	NCT02317679	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
186	National Institute of Cardiology, Laranjeiras, Brazil (2015): CAAE 17663813.4.0000.5272 - Evaluation of Systemic and Penile Microvascular Endothelial Function and Arterial Pressure After Chronic Administration of Sildenafil in Hypertensive Men With Erectile Dysfunction (NCT02620995). Stand des Eintrags: 03.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02620995	NCT02620995	A1
187	Actelion (2014): AC-055E202 - Long Term, Multicenter, Single-arm, Open-label Extension Study of the MERIT-1 Study, to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Macitentan in Subjects With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (NCT02060721). Stand des Eintrags: 08.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02060721	NCT02060721	A1
188	GlaxoSmithKline (2013): 116457 - An Open-label Extension Study of the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Ambrisentan in Subjects With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (NCT01894022). Stand des Eintrags: 18.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01894022	NCT01894022	A1
189	Actelion (2013): AC-055E201 - Prospective, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, 24-week Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Macitentan in Subjects With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (NCT02021292). Stand des Eintrags: 06.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02021292	NCT02021292	A1
190	Hospital Clinic of Barcelona (2010): JA Barbera - Phase IV Study on the Effects of Sildenafil in Combination With Pulmonary Rehabilitation Program on Exercise Tolerance in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension (NCT01055405). Stand des Eintrags: 03.04.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01055405	NCT01055405	A1
191	Kawut, Steven, MD (2005): 1022 - A Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study of Sildenafil in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT00104637). Stand des Eintrags: 18.05.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00104637	NCT00104637	A1
192	University of Aarhus (2008): 2008-002237-73 - Sildenafil for COPD-associated Pulmonary Hypertension. A Randomized Double Blinded Placebo Controlled Study. (NCT00730067). Stand des Eintrags: 22.08.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00730067	NCT00730067	A1
193	Gilead Sciences (2007): AMB-222 - A Phase 2, Open-label, Multicenter Study Evaluating Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension Who Have Previously Discontinued Endothelin Receptor Antagonist Therapy Due to Serum Aminotransferase Abnormalities (NCT00423592). Stand des Eintrags: 07.06.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00423592	NCT00423592	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
194	University of Pennsylvania (2010): Ambrj55501. - An Open Label Study of Ambrisentan With Antifibrotic Agent Combination Therapy in Treatment of Diffuse Systemic Sclerosis (NCT01093885). Stand des Eintrags: 20.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01093885	NCT01093885	A1
195	Actelion (2014): AC-055-310 - A Multi-center, Open-label, Single-arm, Phase 3b Study of Macitentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension to Psychometrically Validate the French, Italian and Spanish Versions of the PAH-SYMPACT™ (NCT02081690). Stand des Eintrags: 26.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02081690	NCT02081690	A5
196	Hugo W. Moser Research Institute at Kennedy Krieger, Inc. (2010): NA-00036602 - Phase 2 Clinical Trial of Sildenafil for Cardiac Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy and Becker Muscular Dystrophy (NCT01168908). Stand des Eintrags: 04.02.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01168908	NCT01168908	A1
197	The Cleveland Clinic (2013): 08-993 - The Effect of Sildenafil on Diffusion Capacity Measurements in Patients With Pulmonary Hypertension and Parenchymal Lung Disease (NCT01948518). Stand des Eintrags: 24.09.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01948518	NCT01948518	A1
198	Sir Takhtasinhji General Hospital (2012): Sildenafil - Oral Sildenafil in Persistent Pulmonary Hypertension Secondary to Meconium Aspiration Syndrome in Newborns: A Randomized Placebo Controlled Trial (NCT01757782). Stand des Eintrags: 24.06.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01757782	NCT01757782	A1
199	Inova Health Care Services (2014): Inova-TY-PR-001 - Pulmonary Rehabilitation in COPD: Response to Inhaled Treprostinil (Tyvaso) (NCT02178566). Stand des Eintrags: 27.08.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02178566	NCT02178566	A1
200	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2012): SCMCIRB-201127 - Multi-centre, Randomized Study of Iloprost Inhaled in Preventing and Treating Reactive Pulmonary Hypertension (RPH) and Pulmonary Hypertensive Crisis (PHC) After Repair of Congenital Heart Diseases (CHD) (NCT01598441). Stand des Eintrags: 20.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01598441	NCT01598441	A1
201	Eli Lilly and Company (2009): 13086, H6D-EW-LVIK - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect on Unassisted Erectile Function of the Early Use of Tadalafil 5 mg Once a Day and Tadalafil 20 mg On Demand Treatment for 9 Months in Subjects Undergoing Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy (NCT01026818). Stand des Eintrags: 12.12.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01026818	NCT01026818	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
202	Duke University (2007): Pro00018538, U10HL080413, 507 - Sildenafil Trial of Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00517933). Stand des Eintrags: 22.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00517933	NCT00517933	A1
203	Helse Stavanger HF (2012): SUS2011DIKE01 - Sildenafil in Heart Failure (SilHF); An Investigator Initiated Multinational Randomized Controlled Clinical Trial. (NCT01616381). Stand des Eintrags: 20.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01616381	NCT01616381	A1
204	Postgraduate Institute of Medical Education and Research (2013): Hepatology PGIMER 2012 - To Study The Proof of Concept in The Improvement of Cognition and Quality of Life in Cirrhotic Patients With Minimal Hepatic Encephalopathy by Means of a Pharmacological Intervention With Sildenafil (A Phosphodiesterase-5 Inhibitor). (NCT02028429). Stand des Eintrags: 03.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02028429	NCT02028429	A1
205	Actelion (2009): AC-055B201 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Macitentan in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00903331). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00903331	NCT00903331	A1
206	Ludwig-Maximilians - University of Munich (2009): 2008-002090-12 - Effect of Iloprost Inhalation Before and During Extracorporeal Circulation (ECC) on Perioperative Morbidity and Outcome in High Risk Cardiac Surgical Patients (NCT00927654). Stand des Eintrags: 04.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00927654	NCT00927654	A1
207	University of New Mexico (2008): HRRC 05-369 - Evaluation of Sildenafil for the Treatment of Moderate Congestive Heart Failure (NCT00793338). Stand des Eintrags: 18.11.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00793338	NCT00793338	A1
208	Federal University of São Paulo (2011): FAPESP 2011/00012-3 - Effect of Sildenafil on the Microcirculatory Blood Flow and on the Endothelial Progenitor Cells in Patients With Systemic Sclerosis: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial (NCT01347008). Stand des Eintrags: 03.05.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01347008	NCT01347008	A1
209	Vanderbilt University (2011): 100713, K23HL103976 - Effect of Sildenafil Citrate on Insulin Resistance and Endothelial Function in Obese African American Women (NCT01334554). Stand des Eintrags: 09.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01334554	NCT01334554	A1
210	Assaf-Harofeh Medical Center (2009): 39/09 - The Effect of Sildenafil on Sleep-Disordered Breathing in Obese Patients With Sexual Dysfunction (NCT00893191). Stand des Eintrags:	NCT00893191	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	04.05.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00893191		
211	University of Chicago (2006): 14479B - Pilot Study: The Effect of Inhaled Iloprost on Oxygenation in Term and Near Term Infants With Pulmonary Hypertension. Testing Two Doses. (NCT00409526). Stand des Eintrags: 30.05.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00409526	NCT00409526	A1
212	University of Guadalajara (2015): TADALAFIL-OB - Effect of Tadalafil on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Obese Men. (NCT02595684). Stand des Eintrags: 02.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02595684	NCT02595684	A1
213	National Jewish Health (2014): HS-2716 - Ambrisentan for the Improvement in Right Ventricular Strain in Scleroderma Associated Pulmonary Arterial Hypertension (NCT02169752). Stand des Eintrags: 19.06.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02169752	NCT02169752	A2/A3
214	Gilead Sciences (2007): AMB-220-E - An Open-Label, Long-Term Study of Ambrisentan in Pulmonary Hypertension Subjects Having Completed Myogen Study AMB-220 (NCT00424021). Stand des Eintrags: 21.12.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00424021	NCT00424021	A5
215	Berto J Bouma (2010): 03603 - Bosentan Improves Clinical Outcome of Adults With Congenital Heart Disease or Mitral Valve Lesions Who Undergo CArdiac Surgery (NCT01184404). Stand des Eintrags: 21.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01184404	NCT01184404	A1
216	Comprehensive Cancer Center of Wake Forest University (2013): CCCWFU 99612, NCI-2013-00988, P30CA012197 - Sildenafil Prior to Robotic Partial Nephrectomy to Improve Postoperative Renal Function: A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study (NCT01950923). Stand des Eintrags: 30.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01950923	NCT01950923	A1
217	Pfizer (2012): A1481316, 2012-002619-24 - A Multi-centre, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Two-armed, Parallel Group Study To Evaluate Efficacy And Safety Of Iv Sildenafil In The Treatment Of Neonates With Persistent Pulmonary Hypertension Of The Newborn (Pphn) Or Hypoxic Respiratory Failure And At Risk For Pphn, With A Long Term Follow-up Investigation Of Developmental Progress 12 And 24 Months After Completion Of Study Treatment (NCT01720524). Stand des Eintrags: 09.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01720524	NCT01720524	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
218	Eli Lilly and Company (2009): 11668, H6D-MC-LVHS - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daily Tadalafil for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia on Concomitant Alpha1-Adrenergic Blocker Therapy (NCT00848081). Stand des Eintrags: 16.08.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00848081	NCT00848081	A1
219	Richard Moon (2013): Pro00049150 - The Effect of Riociguat on Gas Exchange, Exercise Performance, and Pulmonary Artery Pressure During Acute Altitude Exposure (NCT02024386). Stand des Eintrags: 21.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02024386	NCT02024386	A1
220	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2005): 05-007 - This Protocol is a Randomized Prospective Study Comparing Prophylactic and on Demand Sildenafil Citrate Usage Administered During and After Radiotherapy With or Without Hormone Therapy Versus Radiotherapy With or Without Hormone Therapy Alone for the Preservation of Erectile Function After Therapy for Potent Patients With Clinically Localized Prostate Cancer (NCT00142506). Stand des Eintrags: 23.04.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00142506	NCT00142506	A1
221	Pfizer (2011): A1481297 - Evaluate The Clinical Effectiveness, Safety And Tolerability Of Sildenafil Used In Doses ≥20mg TID For The Treatment Of Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01365585). Stand des Eintrags: 08.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01365585	NCT01365585	A5
222	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (2012): PGI/BE/06/2012 - A Double Blind Randomized Control Trial of Tadalafil in Interstitial Lung Disease of Scleroderma (NCT01553981). Stand des Eintrags: 20.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01553981	NCT01553981	A1
223	Fertility Specialists of Houston (2012): OGAFSH-01 - Pilot Study to Examine Iloprost Can Enhance Human Assisted Reproductive Technology Pregnancy Outcomes. (NCT01549171). Stand des Eintrags: 08.03.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01549171	NCT01549171	A1
224	Pfizer (2011): A1481294, PPHN MIRROR STUDY - An Open Label Single Arm, Single Centre Study to Investigate the Safety and Efficacy of IV Sildenafil in Neonates With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) (NCT01360671). Stand des Eintrags: 24.05.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01360671	NCT01360671	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
225	Virginia Commonwealth University (2011): MCC-13419, NCI-2011-0098 - Randomized Open Label Study of Doxorubicin-based Chemotherapy Regimens, With and Without Sildenafil, With Exploratory Analysis of Intermediate Cardiac Markers (NCT01375699). Stand des Eintrags: 22.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01375699	NCT01375699	A1
226	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2016): 2015-1491 - A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study to Determine the Acute Effects of Inhaled Treprostinil on Exercise, Vascular Function, and Exercise Induced Liver Stiffness in Fontan Patients (NCT02769624). Stand des Eintrags: 10.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02769624	NCT02769624	A1
227	Pfizer (2007): A1481252, JapicCTI-070381 - A Phase 3, Multi-Center, Open-Label Study to Assess Safety and Efficacy of Sildenafil Citrate 20 mg TID in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00454207). Stand des Eintrags: 19.08.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00454207	NCT00454207	A5
228	University Hospital, Grenoble (2008): DCIC/08/08 - Effect of Oral Sildenafil With Digital Therapeutic Iontophoresis of Sodium Nitroprussiate on Cutaneous Blood Flow in Healthy Volunteers (NCT00710099). Stand des Eintrags: 05.10.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00710099	NCT00710099	A1
229	United Therapeutics (2005): LRX-TRIUMPH 001 - TRIUMPH I: Double Blind Placebo Controlled Clinical Investigation Into the Efficacy and Tolerability of Inhaled Treprostinil Sodium in Patients With Severe Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00147199). Stand des Eintrags: 11.07.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00147199	NCT00147199	A6
230	University Hospital, Grenoble (2012): DCIC TIPPS 11 18 - Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Assessment of Treprostinil Iontophoresis on the Forearm and the Fingers (NCT01554540). Stand des Eintrags: 17.07.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01554540	NCT01554540	A1
231	University of California, San Francisco (2005): K23HL079922-01 - Chronic Sildenafil for Severe Diaphragmatic Hernia (NCT00133679). Stand des Eintrags: 11.08.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00133679	NCT00133679	A1
232	Actelion (2009): AC-063A501 - Registry to Prospectively Evaluate Use of Ventavis® in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00902603). Stand des Eintrags: 09.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00902603	NCT00902603	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
233	United Therapeutics (2010): TDE-PH-121 - An Evaluation of the Comparative Bioavailability of a Single Oral Dose of 1mg UT-15C (Treprostinil Diethanolamine) SR Tablets Manufactured by Two Independent Facilities Administered to Healthy Volunteers in the Fed State (NCT01165476). Stand des Eintrags: 18.04.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01165476	NCT01165476	A1
234	Imperial College London (2011): BOC_PK - A Phase I Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of Boceprevir and Sildenafil When Dosed Separately and Together in Healthy Male Volunteers (NCT01499498). Stand des Eintrags: 06.11.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01499498	NCT01499498	A1
235	Eli Lilly and Company (2007): 9501, H6D-MC-LVGH - Tadalafil 5 mg Once a Day Compared to Placebo in Improving Erectile Dysfunction and Sexual Quality of Life (NCT00422734). Stand des Eintrags: 08.06.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00422734	NCT00422734	A1
236	University of Edinburgh (2010): 2008/W/CRC/01, 08/S1102/1 - Characterisation of the Role of ETA and ETB Receptors in Regulating Plasma ET-1 and the Vasodilator Response to ET-3 in Man (NCT01100736). Stand des Eintrags: 20.07.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01100736	NCT01100736	A6
237	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2015): AOM14123 - Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension (NCT02634203). Stand des Eintrags: 21.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02634203	NCT02634203	A1
238	Los Angeles Biomedical Research Institute (2010): Tyvaso Switch - Transition From Parenteral Prostanoids to Inhaled Treprostinil (NCT01268553). Stand des Eintrags: 02.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01268553	NCT01268553	A5
239	Medical University of Vienna (2016): RIO-40400, 2014-003055-60 - Evaluation of the Pharmacodynamic Effects of Riociguat in Subjects With Pulmonary Hypertension and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in a Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study (NCT02744339). Stand des Eintrags: 15.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02744339	NCT02744339	A1
240	United Therapeutics (2013): RIV-PN-201 - Intravenous Remodulin (Treprostinil) as Add-on Therapy for the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Randomized, Placebo-Controlled, Safety and Efficacy Study (NCT02261883). Stand des Eintrags: 12.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02261883	NCT02261883	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
241	Bayer (2008): 12915, 2007-003919-31 - Proof of Concept Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and the Impact on Pulmonary and Systemic Hemodynamics, Gas Exchange and Lung Function Parameters of a Single-dose of BAY63-2521 IR-tablet in Patients With COPD Associated Pulmonary Hypertension in an Non-randomized, Non-blinded Design (NCT00640315). Stand des Eintrags: 27.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00640315	NCT00640315	A1
242	University of Florence (2014): ANDRO-AOUC-2014-01 - Double-blind, Placebo-controlled Study on Men With Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia to Assess Changes in Pressure Flow Study and in Molecular Profile of Prostatic Tissue After 12 Weeks Treatment With Tadalafil. (NCT02252367). Stand des Eintrags: 01.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02252367	NCT02252367	A1
243	Stanford University (2015): 23400, R01FD004372 - Phase 2 Study of Sildenafil for the Treatment of Lymphatic Malformations (NCT02335242). Stand des Eintrags: 12.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02335242	NCT02335242	A1
244	Pfizer (2008): A1481266 - An Open-Label, Crossover Study In Healthy Volunteers To Evaluate The Pharmacokinetics Of Sildenafil Following Administration Of An Experimental Tablet Of Sildenafil With Or Without Water Relative To Viagra® Conventional Oral Tablet With Water. (NCT00795938). Stand des Eintrags: 06.05.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00795938	NCT00795938	A1
245	Free University Medical Center (2009): 03.123 - Effects of Intravenous Epoprostenol Sodium (Flolan®) in Patients With Moderate-to-Severe Pulmonary Thrombo-Embolism (NCT01014156). Stand des Eintrags: 13.11.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01014156	NCT01014156	A1
246	University Hospital, Grenoble (2014): 2014-000848-14 - Effect of Bosentan in Patients With Non Arteritic Ischemic Optic Neuropathy (NCT02377271). Stand des Eintrags: 24.02.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02377271	NCT02377271	A1
247	Bispebjerg Hospital (2013): VIA-Pilot1 - Motor Response to Acute Challenge to Sildenafil in Parkinsons Disease (NCT01941732). Stand des Eintrags: 10.09.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01941732	NCT01941732	A1
248	Eli Lilly and Company (2006): 7011, H6D-MC-LVFE - An Evaluation of Semen Characteristics After 40 Weeks Daily Dosing With 20 mg Tadalafil (NCT00382135). Stand des Eintrags: 23.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00382135	NCT00382135	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
249	Technische Universität Dresden (2011): COMPERA - Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (NCT01347216). Stand des Eintrags: 27.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01347216	NCT01347216	A5
250	Actelion (2015): AC-055-205 - A Prospective, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Macitentan in Patients With Pulmonary Hypertension After Left Ventricular Assist Device Implantation (NCT02554903). Stand des Eintrags: 13.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02554903	NCT02554903	A1
251	University of Campinas, Brazil (2011): CAAE-0758.0.146.000-09, FAPESP - Influence of the Nitric Oxide Synthase T-786C Polymorphism on the Response to Acute Inhibition of Phosphodiesterase 5 in Resistant Hypertension (NCT01392638). Stand des Eintrags: 29.10.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01392638	NCT01392638	A5
252	Eli Lilly and Company (2006): 11233, H6D-MC-LVHK - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Multicenter Study to Evaluate the Urodynamic Effects of Tadalafil Once a Day for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00386009). Stand des Eintrags: 01.07.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00386009	NCT00386009	A1
253	University of Milan (2010): 444-14, 14a - PDE5-Inhibition With Sildenafil Reverses Exercise Oscillatory Breathing in Chronic Heart Failure: a Long-Term Cardiopulmonary Exercise Testing Placebo-Controlled Study (NCT01185925). Stand des Eintrags: 04.08.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01185925	NCT01185925	A1
254	Ain Shams University (2015): SFGR - A Randomized Controlled Trial Evaluating the Role of Sildenafil in the Treatment of Fetal Growth Restriction (NCT02590536). Stand des Eintrags: 28.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02590536	NCT02590536	A1
255	Actelion (2009): AC-052-281 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase II Study to Evaluate the Effect of Bosentan in Patients With Stage IV Metastatic Melanoma Treated With Dacarbazine (NCT01009177). Stand des Eintrags: 28.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01009177	NCT01009177	A1
256	Tehran University of Medical Sciences (2010): 87-821 - Phase 2 Study of Fetal Growth Retardation Treatment by Sildenafil (NCT01107782). Stand des Eintrags: 22.02.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01107782	NCT01107782	A1
257	VA Loma Linda Health Care System (2008): 00769 - Effects of Iloprost on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and Exercise Capacity at High Altitude (NCT00708565). Stand des Eintrags:	NCT00708565	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	01.07.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00708565		
258	Eli Lilly and Company (2009): 12719, H6D-US-LVHZ - Tadalafil 2.5 mg and 5 mg Once a Day Compared to Placebo in Day of Onset of Efficacy (NCT00833638). Stand des Eintrags: 18.08.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00833638	NCT00833638	A1
259	VA Office of Research and Development (2013): CLIN-008-12F - Tadalafil for Pulmonary Hypertension Associated With Chronic Lung Disease (NCT01862536). Stand des Eintrags: 24.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01862536	NCT01862536	A1
260	Northwestern University (2008): STU1199 - Tadalafil for the Treatment of Secondary Raynaud's Phenomenon (NCT00822354). Stand des Eintrags: 02.12.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00822354	NCT00822354	A1
261	Duke University (2013): Pro00042897 - Effects of Sildenafil on Choroidal Thickness in Age-Related Macular Degeneration (NCT01830790). Stand des Eintrags: 27.05.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01830790	NCT01830790	A1
262	Eli Lilly and Company (2011): 13326, I4K-MC-GPEA - LY2452473 Formulation Exploratory Bioavailability Study (NCT01401543). Stand des Eintrags: 12.09.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01401543	NCT01401543	A1
263	Kevin Hill (2014): Pro00050118 - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Hemodynamic Effects of Ambrisentan in Single Ventricle Pediatric Patients (NCT02080637). Stand des Eintrags: 17.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02080637	NCT02080637	A1
264	Bayer (2014): 16843, ADEMPAS-CTEPH - Drug Use Investigation of Riociguat for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (NCT02117791). Stand des Eintrags: 18.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02117791	NCT02117791	A1
265	Sheba Medical Center (2008): SHEBA-07-3977-ES-CTIL - Tadalafil and Acetazolamide Versus Acetazolamide in Acute Mountain Sickness Prevention (NCT01060969). Stand des Eintrags: 07.09.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01060969	NCT01060969	A1
266	Erasmus Medical Center (2005): 232.476/2003/180 - A Study to Assess the Efficacy of Tadalafil to Treat Erectile Dysfunction After Radiotherapy of Prostate Cancer (NCT00122499). Stand des Eintrags: 26.07.2005. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00122499	NCT00122499	A1
267	University of Utah (2015): 53515 - Sildenafil and Stroke Recovery (NCT02628847). Stand des Eintrags: 09.12.2015. [Zugriff:	NCT02628847	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02628847		
268	Actelion (2008): AC-052-322 - Open-Label Extension Study in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Who Completed Protocol AC-052-321 (NCT00391443) (NCT00631475). Stand des Eintrags: 09.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00631475	NCT00631475	A1
269	University Hospital, Angers (2016): AOI 2015-07 - Etude préliminaire Sur l'efficacité Aigue du Sildenafil Sur le Temps de Marche Chez Les Patients Atteints d'AOMI de Stade II présentant Une Claudication artérielle (NCT02832570). Stand des Eintrags: 18.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02832570	NCT02832570	A1
270	University Medical Center Groningen (2015): NL49919.042.14 - The Clinical Efficacy And Subclinical Effects on Arterial STIFFNESS of Bosentan Therapy Added to Usual Care in Patients With Systemic Sclerosis With Digital Ulcers (NCT02480335). Stand des Eintrags: 19.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02480335	NCT02480335	A1
271	University of Cincinnati (2007): BOSAPAH-1, 7-3-22-1 - Double Blind, Randomized Trial of Bosentan for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (NCT00581607). Stand des Eintrags: 10.04.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00581607	NCT00581607	A1
272	Medical University of Vienna (2011): 1-Fuhrmann - Bosentan for Treatment of Hepatopulmonary Syndrome in Patients With Liver Cirrhosis - a Prospective Double Blind Randomized Controlled Clinical Study (NCT01518595). Stand des Eintrags: 31.01.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01518595	NCT01518595	A1
273	United Therapeutics (2014): TCP-PH-101 - A Phase I, Open-label, Dose Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose and Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Doses of TransCon PEG Treprostinil Administered as a Subcutaneous Injection in Healthy Adult Male Volunteers (NCT02149095). Stand des Eintrags: 06.08.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02149095	NCT02149095	A1
274	Eli Lilly and Company (2009): 10893, H6D-MC-LVHJ - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Tadalafil for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00827242). Stand des Eintrags: 19.10.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00827242	NCT00827242	A1
275	Actelion (2015): AC-055-404 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Prospective, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Safety and Efficacy of Macitentan in Patients With Portopulmonary Hypertension (NCT02382016). Stand des Eintrags: 08.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL:	NCT02382016	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02382016		
276	University Hospital, Lille (2011): 2010-021135-13, 2010_14 - Evaluation of the Efficacy of Sildenafil on Time to Healing in Patients With Scleroderma and Ischaemic Digital Ulcers: a Prospective, Longitudinal, Randomized, Comparative, Double-blind, 2-parallel-arm, Placebo-controlled Study (NCT01295736). Stand des Eintrags: 31.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01295736	NCT01295736	A1
277	Hospital General Universitario Gregorio Marañon (2009): FIBHGM-SIOVAC, 2007-007033-40, EC07-90772 - Sildenafil for Improving Outcomes After Valvular Correction (NCT00862043). Stand des Eintrags: 14.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00862043	NCT00862043	A1
278	Christina Kruuse (2016): H-16020836, 2016-000896-26 - The Effect of Tadalafil on Cerebral Large Arteries in Stroke Patients (NCT02801032). Stand des Eintrags: 05.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02801032	NCT02801032	A1
279	The University of Texas Medical Branch, Galveston (2014): 13-0409 - Phase I Assessment of NO Mediated Signaling in Cancer Cachexia (NCT02106871). Stand des Eintrags: 05.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02106871	NCT02106871	A1
280	University of Calgary (2010): BSC-UOC-2009 - First-line Bosentan and Sildenafil Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Safety and Efficacy Pilot Study (NCT01247116). Stand des Eintrags: 23.11.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01247116	NCT01247116	A5
281	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2009): J0813, NA_00012749, 1R21CA135635-01 - A Phase II Trial of Tadalafil in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aero Digestive Tract (NCT00894413). Stand des Eintrags: 12.05.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00894413	NCT00894413	A1
282	Prof David S Celermajer (2012): NCT00595049 - Pulmonary Artery Remodelling With Bosentan (NCT01721564). Stand des Eintrags: 21.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01721564	NCT01721564	A5
283	Pfizer (2005): A1481156 - A Multicenter, Long-Term Extension Study to Assess Safety of Oral Sildenafil Citrate In The Treatment Of Subjects Who Have Completed Study A1481131 (NCT00159874). Stand des Eintrags: 17.07.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00159874	NCT00159874	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
284	Eli Lilly and Company (2007): 9120, H6D-MC-LVGC - A Multicenter, Parallel-Arm, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Administered Once Daily to Men With Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00547625). Stand des Eintrags: 18.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00547625	NCT00547625	A1
285	Fourth Military Medical University (2014): BTCOPD-2014226 - Phase Ⅱ Study of Bosentan in the Treatment of Stable Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients (NCT02093195). Stand des Eintrags: 18.03.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02093195	NCT02093195	A1
286	United Therapeutics (2015): TDE-PH-204 - Multicenter, Randomized, Open Label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Treprostinil in Subjects With Pulmonary Hypertension Associated With Pulmonary Fibrosis (NCT02603068). Stand des Eintrags: 05.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02603068	NCT02603068	A1
287	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) (2013): NL 42568.018.12 - A Randomized Placebo Controlled Trial to Analyze Changes in Pulmonary Arterial Pressures at Peak Exercise in Congenital Heart Disease Patients With Exercise-induced Pulmonary Arterial Hypertension Before and After Treatment With Bosentan, Compared to Placebo (NCT01827059). Stand des Eintrags: 21.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01827059	NCT01827059	A1
288	University Medical Center Groningen (2012): Sildenafil Groningen Study - Effects of Sildenafil on Pulmonary Arterial Pressure in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) and Pulmonary Hypertension (NCT01726049). Stand des Eintrags: 20.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01726049	NCT01726049	A1
289	Johns Hopkins University (2007): NA_00001428 - Effect of Nightly Versus Prn Sildenafil on Early Return of Erectile Function Following Nerve-Sparing Laparoscopic Radical Prostatectomy (NCT00511498). Stand des Eintrags: 28.11.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00511498	NCT00511498	A1
290	Duke University (2008): Pro00018007, U01HL084904, U01HL084904-01, 521 - Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure (RELAX) (NCT00763867). Stand des Eintrags: 14.07.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00763867	NCT00763867	A1
291	University of Arizona (2013): 13-0006-01, 986-12 - Echo Study - Characterization of LV Strain Patterns in Patients With Mildly Elevated PCWP and Pulmonary Hypertension (NCT01800292). Stand des Eintrags: 03.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01800292	NCT01800292	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
292	Eli Lilly and Company (2016): 16071, I8B-JE-ITRK - A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Subcutaneous Treprostinil and Pharmacokinetics of a Novel LY900014 Formulation in Healthy Japanese Subjects (NCT02770521). Stand des Eintrags: 29.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02770521	NCT02770521	A1
293	Stanford University (2011): SU-10202010-7129, UL1TR000093 - An Investigational Pilot Study to Evaluate Sildenafil for the Treatment of Lymphatic Malformations (NCT01290484). Stand des Eintrags: 22.05.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01290484	NCT01290484	A1
294	Lung Biotechnology PBC (2008): TREINH-IPF-201 - A Single-Dose, Dose-Escalating Study Exploring the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Effects of Inhaled Treprostinil Sodium Using the Nebu-Tec OPTINEB Inhalation Device in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00703339). Stand des Eintrags: 10.05.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00703339	NCT00703339	A1
295	Southern Arizona Vascular Institute (2007): UT-15C - An Investigator Initiated Eight Week Two Center Open-Label Pilot Study of the Tolerability and Safety of Oral UT-15C (Treprostinil Diethanolamine)SR Tablets in Patients With Critical Limb Ischemia (CLI) and Ischemic Rest Pain (NCT00445159). Stand des Eintrags: 07.03.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00445159	NCT00445159	A1
296	Cedars-Sinai Medical Center (2010): MDA 158944 - Functional Muscle Ischemia and PDE5A Inhibition in Becker Muscular Dystrophy (NCT01070511). Stand des Eintrags: 19.08.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01070511	NCT01070511	A1
297	Mark Feinglos (2011): Pro00027389 - Daily Tadalafil and Gastric Emptying Time in Diabetic Gastroparesis (NCT01326117). Stand des Eintrags: 25.07.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01326117	NCT01326117	A1
298	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2007): 070177, 07-H-0177 - Treatment of Pulmonary Hypertension and Sickle Cell Disease With Sildenafil Therapy (NCT00492531). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00492531	NCT00492531	A1
299	GlaxoSmithKline (2013): 115811 - A Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of Ambrisentan In Subjects With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). (NCT01884675). Stand des Eintrags: 12.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01884675	NCT01884675	A1
300	Gerd Mikus (2010): K330, 2010-022328-64 - Influence of Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)-Induction by St. John's Wort (SJW) on the Steady State Pharmacokinetics of Bosentan (NCT01258504). Stand des Eintrags: 29.05.2015. [Zugriff:	NCT01258504	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01258504		
301	Radiation Therapy Oncology Group (2009): RTOG 0831, CDR0000647146, NCI-2011-01934 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial to Evaluate the Effectiveness of a Phosphodiesterase 5 Inhibitor, Tadalafil, in Prevention of Erectile Dysfunction in Patients Treated With Radiotherapy for Prostate Cancer (NCT00931528). Stand des Eintrags: 14.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00931528	NCT00931528	A1
302	Eli Lilly and Company (2013): 14393, H6D-MC-LVJE - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Design, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once-Daily Dosing in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction (NCT01937871). Stand des Eintrags: 26.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01937871	NCT01937871	A1
303	Mansoura University (2014): Sildenafil and USS - Is There a Role of Phosphodiesterase 5 Inhibitor (Sildenafil) in Relieving Ureteral Stent Related Symptoms: A Randomized Controlled Trial (NCT02345980). Stand des Eintrags: 23.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02345980	NCT02345980	A1
304	University of Sao Paulo General Hospital (2012): CAPPesq 0502/11 - Combined Clinical and Surgical Approaches to Congenital Heart Disease Associated With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH-CHD) (NCT01548950). Stand des Eintrags: 17.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01548950	NCT01548950	A5
305	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2014): 150DDI14012 - A Randomized, Open-label, Multiple Dosing, 2-way Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Effect of Tamsulosin on Tadalafil in Healthy Male Volunteers (NCT02247518). Stand des Eintrags: 19.08.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02247518	NCT02247518	A1
306	University Teaching Hospital Hall in Tirol (2009): BO-001, EUDRACT Number: 2008-005514-40 - Endothelin Receptor Blockade in Heart Failure With Diastolic Dysfunction and Pulmonary Hypertension (NCT00820352). Stand des Eintrags: 27.06.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00820352	NCT00820352	A1
307	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2005): P050502, AOR05038 - Effects of Bosentan (Tracleer) in the Course of Pulmonary Artery Hypertension Induced by Hypoxia (NCT00260819). Stand des Eintrags: 16.10.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00260819	NCT00260819	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
308	University of Manitoba (2010): Cialis 2009 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Cross-over Trial Assessing the Effect of Tadalafil (Cialis) on the Cardiovascular System in Men With Complete Spinal Cord Injury (SCI) at or Above the Sixth Thoracic Level (NCT01067391). Stand des Eintrags: 16.07.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01067391	NCT01067391	A1
309	Johns Hopkins University (2009): NA_00017554, RFA-HL-06-008 - Sildenafil for Treatment of Priapism in Men With Sickle Cell Anemia (NCT00940901). Stand des Eintrags: 20.09.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00940901	NCT00940901	A1
310	United Therapeutics (2012): TDE-PH-205 - A Multicenter, Open-Label Study of the Safety and Tolerability of Transitioning From Remodulin® to Oral Treprostinil in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01588405). Stand des Eintrags: 08.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01588405	NCT01588405	A5
311	Asan Medical Center (2015): MVsurgery_PAH - Effect of Sildenafil for the Treatment of Sustained Pulmonary Artery Hypertension After Corrected Mitral Valve Disease (NCT02435303). Stand des Eintrags: 11.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02435303	NCT02435303	A1
312	All India Institute of Medical Sciences, New Delhi (2011): pulmonary hypertension - Comparison of Efficacy Different Treatment Regimens in Pulmonary Hypertension Secondary to Lung Disease and or Hypoxia (NCT01449253). Stand des Eintrags: 28.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01449253	NCT01449253	A1
313	Bayer (2008): 11917, 2008-000914-65 - Interaction Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and the Impact on Pulmonary and Systemic Hemodynamics of Single Doses of 0.5 and 1 mg of BAY 63-2521 in Patients With PAH and Stable Treatment of Sildenafil 20 mg TID in a Non-randomized, Non-blinded Design (NCT00680654). Stand des Eintrags: 14.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00680654	NCT00680654	A5
314	Pfizer (2008): A3711051 - A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Two-Way Crossover Study to Investigate The Safety And Toleration Of Single Dose Sildenafil In Subjects Receiving Chronic UK-369,003. (NCT00814736). Stand des Eintrags: 22.12.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00814736	NCT00814736	A1
315	Mansoura University (2015): MThar87 - Role of Phosphodiesterase 5 Inhibitors (PDE5i) (Sildenafil) in Management of Distal Ureteral Stone (NCT02519153). Stand des Eintrags: 16.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02519153	NCT02519153	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
316	GlaxoSmithKline (2011): 114782 - Drug Use Investigation for VOLIBRIS® (Ambrisentan) (Pulmonary Arterial Hypertension) (NCT01406327). Stand des Eintrags: 21.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01406327	NCT01406327	A5
317	The Hospital for Sick Children (2008): 1000012265 - The Assessment of Right Ventricular Contractility in Response to Sildenafil in Pediatric Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00742014). Stand des Eintrags: 13.12.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00742014	NCT00742014	A1
318	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2016): SJTUMS-201607 - Randomized Single-blind Study of Intravenous Maintenance of Remodulin® for the Treatment of Pulmonary Hypertension After Fontan Operation (NCT02865733). Stand des Eintrags: 11.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02865733	NCT02865733	A1
319	Actelion (2003): AC-052-320, BUILD 1 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Bosentan in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Open Label Extension (NCT00071461). Stand des Eintrags: 22.02.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00071461	NCT00071461	A1
320	Omar Ahmed El Sayed Saad (2016): Ainshams2015Omar - Sildenafil Citrate for Endometrial Preparation in Frozen-thawed Embryo Transfer Cycles (NCT02845388). Stand des Eintrags: 26.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02845388	NCT02845388	A1
321	Actelion (2011): AC-063B201 - A Phase 2, Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effects of Inhaled Iloprost on Endurance Time During Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Pulmonary Hypertension Secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT01437878). Stand des Eintrags: 16.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01437878	NCT01437878	A1
322	Università Vita-Salute San Raffaele (2011): HSR Urology - On Demand Versus Daily Sildenafil for Patients Undergoing Bilateral Nerve Sparing Radical Prostatectomy: a Randomized, Open Label, Parallel Group Trial (NCT01315262). Stand des Eintrags: 28.03.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01315262	NCT01315262	A1
323	Erasmus Medical Center (2005): 2004-165 - Can Tadalafil (Cialis)® Maintain Erectile Function In Patients Treated With External-beam Radiotherapy For Prostate Cancer? A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (NCT00215631). Stand des Eintrags: 14.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00215631	NCT00215631	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
324	Bayer (2010): 14308, 2009-015878-35 - Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multi-center Study to Evaluate the Hemodynamic Effects of Riociguat (BAY 63-2521) as Well as Safety and Kinetics in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Systolic Dysfunction (NCT01065454). Stand des Eintrags: 11.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01065454	NCT01065454	A1
325	Actelion (2011): AC-052-391 - Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Prospective Study of Bosentan as Adjunctive Therapy to Inhaled Nitric Oxide in the Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) (NCT01389856). Stand des Eintrags: 09.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01389856	NCT01389856	A1
326	Vanderbilt University (2010): 100637 - Inhaled Iloprost in Mild Asthma (NCT01209533). Stand des Eintrags: 01.08.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01209533	NCT01209533	A1
327	Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S. Orsola Malpighi (2008): 525FSM - Effects of 12 Weeks Treatment With Bosentan on Respiratory Mechanics in Patients With Pulmonary Hypertension (NCT00679068). Stand des Eintrags: 19.08.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00679068	NCT00679068	A5
328	Hospital Clinic of Barcelona (2007): SIL-COPD-01, EudraCT #: 2007-000116-81 - Acute Effects of a Single Dose of Sildenafil (20mg/40mg) on Pulmonary Haemodynamics and Gas Exchange at Rest and During Exercise in COPD Patients With Pulmonary Hypertension (NCT00491803). Stand des Eintrags: 09.11.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00491803	NCT00491803	A1
329	Italian Association of Hospital Pneumologists (2011): ARC209 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Effect of Sildenafil in the Treatment of Patients With Pulmonary Hypertension Associated to Chronic Obstructive Lung Disease (NCT01441934). Stand des Eintrags: 01.02.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01441934	NCT01441934	A1
330	Virginia Commonwealth University (2013): MCC-14816, HM14816 - Phase II Study of Sorafenib, Valproic Acid, and Sildenafil in the Treatment of Recurrent High-Grade Glioma (NCT01817751). Stand des Eintrags: 19.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01817751	NCT01817751	A1
331	GlaxoSmithKline (2008): 110094 - A Post-Marketing Observational Surveillance Programme for Ambrisentan (VOLT) (NCT00679224). Stand des Eintrags: 07.11.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00679224	NCT00679224	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
332	Pfizer (2009): A1481272, JPJ 39/09 - A Relative Bioavailability Study Between Two Formulations Of Sildenafil Citrate In Healthy Male Subjects, Fasting Dosing, Being The Test Formulation Sildenafil Citrate 100 Mg CT , And The Reference Formulation Sildenafil Citrate 100 Mg Film-Coated Tablets (Viagra®), Both Formulations Manufactured By Laboratórios Pfizer Ltda. (NCT00904748). Stand des Eintrags: 17.05.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00904748	NCT00904748	A1
333	Eli Lilly and Company (2015): 15734, H6D-JE-LVJK - A Post-Marketing Clinical Study of LY450190 (Combined With Alpha1 Blocker Treatment) (NCT02431754). Stand des Eintrags: 19.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02431754	NCT02431754	A1
334	GlaxoSmithKline (2013): 115812 - An Open Label Phase IIIb Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ambrisentan in Chinese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01808313). Stand des Eintrags: 27.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01808313	NCT01808313	A5
335	Actelion (2004): EARLY, AC-052-364 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Bosentan in Patients With Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT00091715). Stand des Eintrags: 26.08.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00091715	NCT00091715	A2/A3
336	Actelion (2006): AC-052-370, BENEFIT OL - Long-term Open-label Extension Study in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Who Completed Protocol AC-052-366 (BENEFIT, NCT00313222) (NCT00319111). Stand des Eintrags: 29.11.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00319111	NCT00319111	A1
337	Eli Lilly and Company (2009): 12229, H6D-MC-LVHX - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Study to Assess the Efficacy and Safety of Tadalafil (LY450190) Once a Day in Subjects With Erectile Dysfunction Who Are Naïve to PDE5 Inhibitors (NCT00836693). Stand des Eintrags: 15.12.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00836693	NCT00836693	A1
338	Dana-Farber Cancer Institute (2005): 05-087 - Phase II Study of Sildenafil Citrate in Waldenstrom's Macroglobulinemia (NCT00165295). Stand des Eintrags: 23.06.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00165295	NCT00165295	A1
339	Bayer (2006): 90427, 300341 - An Explorative, Open-Label, Multicenter, Randomized, Parallel-Group Comparative Study of Safety, Tolerability, and the Clinical Effects of Iloprost Inhalation in Patients With Primary or Secondary Pulmonary Hypertension Over 2 Years (NCT00414687). Stand des Eintrags: 14.05.2009.	NCT00414687	A2/A3

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	[Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00414687		
340	Georgetown University (2006): IRB 06-043 - Placebo Controlled Trial of Bosentan vs Placebo in NYHA Class I/II Scleroderma Patients With Exercise Induced Pulmonary Hypertension (NCT00377455). Stand des Eintrags: 23.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00377455	NCT00377455	A1
341	Actelion (2006): AC-052-333, RAPIDS-2 OL - Long-term Bosentan Open Label Extension of the AC-052-331 Study in Systemic Sclerosis Patients With Ischemic Digital Ulcers (NCT00319696). Stand des Eintrags: 27.09.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00319696	NCT00319696	A1
342	Bayer (2011): 15439, VE1011HU - Iloprost Therapy in Patients With Critical Limb Ischemia: Evaluation of Efficacy and Safety (NCT01458041). Stand des Eintrags: 27.02.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01458041	NCT01458041	A1
343	Al Hayat National Hospital (2015): ob/gyn 3 - Sildenafil Citrate Therapy for Oligohydramnios (NCT02372487). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02372487	NCT02372487	A1
344	Mercy Hospital for Women, Australia (2007): R 06/34 - The Effect of Sildenafil in Preterm Infants With Evolving Chronic Lung Disease (SPICE Trial): a Pilot Study (NCT00431418). Stand des Eintrags: 21.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00431418	NCT00431418	A1
345	Actelion (2011): AC-052-374 - A Prospective, Multicenter, Open-label Extension of FUTURE 3 to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of the Pediatric Formulation of Bosentan Two Versus Three Times a Day in Children With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01338415). Stand des Eintrags: 17.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01338415	NCT01338415	A1
346	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2014): DK100783 - Role of Blood Flow and Vascular Function on Exercise Capacity in Cystic Fibrosis (NCT02057458). Stand des Eintrags: 21.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02057458	NCT02057458	A1
347	Pfizer (2010): A1481271 - Non-Interventional, Prospective Study Of the Evaluation Of Patients Population With ED, Treated With Sildenafil (NCT01108900). Stand des Eintrags: 16.12.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01108900	NCT01108900	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
348	Gerd Mikus (2011): K331, 2010-022868-13 - Influence of CYP3A4-induction by St. John's Wort (SJW) on the Steady State Pharmacokinetics of Ambrisentan (NCT01311362). Stand des Eintrags: 29.05.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01311362	NCT01311362	A1
349	University of Cincinnati (2006): Sarcoid 6 - Inhaled Iloprost for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (NCT00403650). Stand des Eintrags: 10.04.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00403650	NCT00403650	A1
350	United Therapeutics (2010): TDE-PH-120 - An Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of a Single Dose of UT-15C SR (Treprostinil Diethanolamine) in Subjects With Renal Impairment. (NCT01131845). Stand des Eintrags: 16.05.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01131845	NCT01131845	A1
351	Altitude Physiology Expeditions (2008): Sildenafil1 - Randomized, Controlled Trial of Regular Sildenafil Citrate in the Prevention of Altitude Illness (NCT00627965). Stand des Eintrags: 24.02.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00627965	NCT00627965	A1
352	Johns Hopkins University (2007): NA_00004434 - Tadalafil for Treatment of Priapism in Men With Sickle Cell Anemia (NCT00538564). Stand des Eintrags: 26.07.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00538564	NCT00538564	A1
353	Xiang Guang-da (2015): Wze20150088 - Sildenafil Activates Browning of White Adipose and Improves Insulin Sensitivity in Human Adults (NCT02524184). Stand des Eintrags: 08.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02524184	NCT02524184	A1
354	Heinrich-Heine University, Duesseldorf (2006): AMG 002, 2005-000798-23 - Study to Assess the Effect of Bosentan on the Treatment of Skin Fibrosis in Patients With Systemic Sclerosis (BTSF) (NCT00318175). Stand des Eintrags: 07.09.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00318175	NCT00318175	A1
355	GlaxoSmithKline (2011): 112300 - Drug Use Investigation for FLOLAN (Epoprostenol) Injection 0.5mg・1.5mg (NCT01387191). Stand des Eintrags: 30.06.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01387191	NCT01387191	A5
356	Heidelberg University (2005): Iloprost-Study - Comparison of Inhaled Nitric Oxide With Aerosolized Iloprost (Ventavis®) for Treatment of Pulmonary Hypertension in Children After Cardiopulmonary Bypass Surgery (NCT00235521). Stand des Eintrags: 11.12.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00235521	NCT00235521	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
357	Eli Lilly and Company (2007): 11658, H6D-MC-LVHT - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil and Tamsulosin Once-a-Day Dosing for 12 Weeks in Asian Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00540124). Stand des Eintrags: 18.11.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00540124	NCT00540124	A1
358	Rigshospitalet, Denmark (2011): TEMPO study, 2010-022389-28 - Treatment With Endothelin Antagonist to Tcpc Patients; a Multicenter, Randomized, Prospective Study Measuring Maximal O2 Uptake in Ergometer Bicycle Test (NCT01292551). Stand des Eintrags: 18.04.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01292551	NCT01292551	A1
359	Actelion (2014): AC-055G201 - A Prospective, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, 12-week Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Macitentan in Subjects With Combined Pre- and Post-capillary Pulmonary Hypertension (CpcPH) Due to Left Ventricular Dysfunction (NCT02070991). Stand des Eintrags: 15.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02070991	NCT02070991	A1
360	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2009): 09-005 - A Randomized Trial of Pharmacological Penile Rehabilitation in the Preservation of Erectile Function Following Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy (NCT00955929). Stand des Eintrags: 28.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00955929	NCT00955929	A1
361	University of Colorado, Denver (2004): 01-0279, National Cancer Institute - A Randomized Phase II Chemoprevention Study of Iloprost Versus Placebo in Patients at High Risk for Lung Cancer (NCT00084409). Stand des Eintrags: 05.05.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00084409	NCT00084409	A1
362	Heidelberg University (2014): IG 43, 2013-001613-33 - Iloprost for Bridging to Heart Transplantation in Patients With Pulmonary Hypertension and Left Heart Failure A Randomized, Controlled, Double-blind, Parallel Group, Proof-of-concept Trial (NCT02482402). Stand des Eintrags: 21.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02482402	NCT02482402	A1
363	Center for Health, Exercise and Sport Sciences, Serbia (2011): CHS-ERA-2011 - Phase 3 Characterization and Detection of Prolonged Endothelin Receptors Antagonists Administration (NCT01352065). Stand des Eintrags: 07.05.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01352065	NCT01352065	A6

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
364	Actelion (2011): AC-055B202 - Long Term, Single-arm, Open-label Extension Study of the MUSIC Study to Assess the Safety and Tolerability of Macitentan in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT01346930). Stand des Eintrags: 02.09.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01346930	NCT01346930	A5
365	General Hospital of Chalkida (2011): GHC2/29/22-09-2008 - Pilot Trial of Bosentan for Secondary Pulmonary Hypertension Due to Severe Mitral Valve Dysfunction (NCT01270750). Stand des Eintrags: 27.01.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01270750	NCT01270750	A1
366	Pfizer (2010): A1481290 - An Open Label Crossover Study In Healthy Older Male Subjects To Evaluate The Pharmacokinetics And Safety Of An Orally Disintegrating Tablet Formulation Of Sildenafil Administered Without Water Under Fed Compared To Fasted Conditions (NCT01254396). Stand des Eintrags: 07.01.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01254396	NCT01254396	A1
367	Third Military Medical University (2011): 1991660 - Compare of Continued Nitro Oxide Inhalation and Nitro Oxide Inhalation Continued With Oral Sildenafil on Treatment of Neonatal Persistent Pulmonary Hypertension (NCT01373749). Stand des Eintrags: 14.06.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01373749	NCT01373749	A1
368	Assiut University (2015): IRB000087140 - Effects of Adding Oral Sildenafil to Intravenous Milrinone on Postoperative Pulmonary Hypertension in Pediatric Undergoing Repair of Ventricular Septal Defect (NCT02595541). Stand des Eintrags: 10.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02595541	NCT02595541	A1
369	The University of Texas Health Science Center, Houston (2016): HSC-MS-16-0083 - Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Evaluation of the Efficacy of Sildenafil Versus Placebo in Preterm Preeclampsia (NCT02782559). Stand des Eintrags: 24.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02782559	NCT02782559	A1
370	Bayer (2009): 13790, 2008-005569-70 - Investigation of the Effect of Riociguat, Administered as 2.5 mg IR-tablets TID Over 14 Days, on Bone Metabolism in a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, 2-fold Cross-over Design in Healthy Male Subjects (NCT00855660). Stand des Eintrags: 07.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00855660	NCT00855660	A1
371	Eli Lilly and Company (2007): 7989, H6D-SO-LVFR - Does Presence of Distress Due to Erectile Dysfunction Affect the Effect of Tadalafil on Sexual Life and Life Satisfaction? (NCT00547599). Stand des Eintrags: 18.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00547599	NCT00547599	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
372	Eli Lilly and Company (2006): 9520, H6D-MC-LVGO - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Design, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effects of 5 mg Tadalafil (IC351, LY450190) and 50 mg Sildenafil Administered Once Daily for 6 Months on Visual Function in Healthy Subjects or Subjects With Mild Erectile Dysfunction (NCT00333281). Stand des Eintrags: 23.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00333281	NCT00333281	A1
373	Eli Lilly and Company (2007): 7006, H6D-MC-LVFN - An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Administered "On Demand" to Men of Various Populations With Erectile Dysfunction (NCT00547417). Stand des Eintrags: 18.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00547417	NCT00547417	A1
374	Hospital Ana Nery (2013): 05378712.0.0000.0045 - Sildenafil Impact on Ventricular Function in Patients With Heart Failure: Randomized Clinical Trial (NCT01936350). Stand des Eintrags: 06.11.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01936350	NCT01936350	A1
375	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (2008): BOS-ND-2007 - Effect of Bosentan on Systemic and Renal Inflammatory Markers in Patients With Diabetic Nephropathy on Angiotensin II Receptor Blockers (NCT00638131). Stand des Eintrags: 14.06.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00638131	NCT00638131	A1
376	Actelion (2008): AC-055-303 - Long-term Single-arm Open-label Extension Study of the SERAPHIN Study, to Assess the Safety and Tolerability of ACT 064992 in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00667823). Stand des Eintrags: 04.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00667823	NCT00667823	A5
377	University of California, Los Angeles (2013): Remodulin in ACHD, IRB#12-001968 - Efficacy of Remodulin in Adults With Congenital Heart Disease (ACHD) and Pulmonary Hypertension (NCT01980979). Stand des Eintrags: 29.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01980979	NCT01980979	A1
378	University of Cincinnati (2015): 2014-7130 - A Double Blind, Placebo Controlled Trial of Oral Riociguat for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (NCT02625558). Stand des Eintrags: 04.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02625558	NCT02625558	A1
379	Actelion (2014): AC-055-503 - US-based, Observational, Drug Registry of Opsumit® (Macitentan) New Users in Clinical Practice (NCT02126943). Stand des Eintrags: 29.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02126943	NCT02126943	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
380	SciPharm SàRL (2011): 116-02 - A Double Blind Controlled Clinical Study to Investigate the Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Treprostinil Sodium in Patients With Severe Non-operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTREPH) (NCT01416636). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01416636	NCT01416636	A1
381	University of California, Los Angeles (2008): IPF/PH - Randomized Placebo-Controlled Study of Sildenafil For The Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Pilot Study (NCT00625079). Stand des Eintrags: 19.02.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00625079	NCT00625079	A1
382	University of Florida (2011): Tyvaso COPD - An Open-Label Study to Explore the Impact of Inhaled Treprostinil Sodium on Ventilation Perfusion Matching When Used for Treatment of Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT01494896). Stand des Eintrags: 06.05.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01494896	NCT01494896	A1
383	Loma Linda University (2007): OSR#52031 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study of Sildenafil (Viagra) for the Treatment of Dyskinesias in Parkinson's Disease (NCT02162979). Stand des Eintrags: 20.06.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02162979	NCT02162979	A1
384	Actelion (2006): AC-052-409 - A Multi-Center, Open-Label Extension Study to Protocol AC-052-405 to Evaluate the Safety and Efficacy of Tracleer (Bosentan) in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Related to Eisenmenger Physiology (NCT00367770). Stand des Eintrags: 05.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00367770	NCT00367770	A1
385	Pfizer (2008): A1481140 - A Multinational, Multi-centre, Randomised, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 20, 40, and 80mg TID Sildenafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Subjects Aged 18 Years and Over (NCT00644605). Stand des Eintrags: 21.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00644605	NCT00644605	A6
386	Eli Lilly and Company (2009): 10487, H6D-MC-LVHB - A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo and Tamsulosin Controlled, Parallel Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once a Day Dosing for 12 Weeks in Asian Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00861757). Stand des Eintrags: 23.06.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00861757	NCT00861757	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
387	Universitaire Ziekenhuizen Leuven (2010): UZL-S52480 - BOsentan for Mild Pulmonary Vascular Disease in Asd Patients (the BOMPA Trial): a Double-blind, Randomized Controlled, Pilot Trial (NCT01218607). Stand des Eintrags: 04.03.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01218607	NCT01218607	A1
388	Massachusetts General Hospital (2012): 2011P000916 - Combined Use of Angiography, Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound in Evaluation of Pulmonary Vascular Structure and Function in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Oral Bosentan (NCT01508780). Stand des Eintrags: 11.02.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01508780	NCT01508780	A5
389	Competence Network for Congenital Heart Defects (2007): MP 3.1 Sildenafil - Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) - Treatment With Sildenafil in Eisenmenger Patients (NCT00586794). Stand des Eintrags: 05.06.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00586794	NCT00586794	A1
390	Actelion (2004): AC-052-402 - TRACLEER® (Bosentan) Pulmonary Arterial Hypertension A Multicenter, Open-label, Single-arm Safety Study to Investigate the Effects of Chronic TRACLEER® Treatment on Testicular Function in Male Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00082186). Stand des Eintrags: 11.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00082186	NCT00082186	A5
391	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (2015): STH18804 - Chronic Thrombo-embolic Pulmonary Hypertension: Classification and Long Term Outcome (NCT02565030). Stand des Eintrags: 13.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02565030	NCT02565030	A1
392	United Therapeutics (2012): TDE-PH-311 - Open-Label Extension Study of UT-15C in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension- A Long-Term Follow-Up to Protocol TDE-PH-310 (NCT01560637). Stand des Eintrags: 20.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01560637	NCT01560637	A5
393	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2010): 2010-2067 - Randomized Controlled Study of Sildenafil in Children and Young Adults With Mild to Moderate Cystic Fibrosis Lung Disease (NCT01194232). Stand des Eintrags: 10.12.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01194232	NCT01194232	A1
394	City of Hope Medical Center (2007): 04071, NCI-2009-01602, CDR0000570272 - Erectile Dysfunction Recovery in Men Age </=65 Treated With Bilateral Nerve Sparing Robotic Assisted Prostatectomy (BNS-RAP) for Prostate Cancer (NCT00544076). Stand des Eintrags: 03.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00544076	NCT00544076	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
395	Actelion (2015): AC-065A308 - The Efficacy and Safety of Initial Triple Versus Initial Dual Oral Combination Therapy in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension: A Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3b Study (NCT02558231). Stand des Eintrags: 29.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02558231	NCT02558231	A7
396	Bayer (2016): 17941 - Drug Use Investigation of Ventavis for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT02825160). Stand des Eintrags: 18.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02825160	NCT02825160	A5
397	United Therapeutics (2010): TDE-PH-123 - A Comparative Bioavailability Study of UT-15C SR (Treprostinil Diethanolamine, Sustained Release) Oral Tablets and UT-15C (Treprostinil Diethanolamine) Administered as an Oral Solution in Healthy Volunteers (NCT01172496). Stand des Eintrags: 08.10.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01172496	NCT01172496	A1
398	Medical University of South Carolina (2009): 17747 - Ambrisentan (Letairis) for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (NCT00851929). Stand des Eintrags: 25.02.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00851929	NCT00851929	A1
399	Uniformed Services University of the Health Sciences (2013): T-N-2215, T-N-2215 - Sildenafil for the Treatment of Cerebrovascular Dysfunction During the Chronic Stage After Traumatic Brain Injury. (NCT01762475). Stand des Eintrags: 30.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01762475	NCT01762475	A1
400	Eli Lilly and Company (2010): 13529, H6D-CR-LVIW - A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel-design Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Co-administered With Finasteride for 6 Months in Men With Lower Urinary Tract Symptoms and Prostatic Enlargement Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia (NCT01139762). Stand des Eintrags: 23.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01139762	NCT01139762	A1
401	University of California, Los Angeles (2008): IPF/PAH - Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Idiopathic Pulmonary Hypertension With Bosentan: A Single Center Pilot Study (NCT00625469). Stand des Eintrags: 19.02.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00625469	NCT00625469	A1
402	Gilead Sciences (2006): AMB-323, ARIES-3 - ARIES-3: A Phase 3, Long-Term, Open-Label, Multicenter Safety and Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Hypertension (NCT00380068). Stand des Eintrags: 02.04.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00380068	NCT00380068	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
403	Hamad Medical Corporation (2012): 10228/10 - Early Combined Use of Inhaled Nitric Oxide and Oral Sildenafil on the Outcome of Pulmonary Hypertension in New Born Infants (NCT01558466). Stand des Eintrags: 23.09.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01558466	NCT01558466	A1
404	GlaxoSmithKline (2011): 115332 - A Single-arm, Open Label Study Evaluating the Impact on Lifestyle of a New Thermo Stable Formulation of FLOLAN® in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (FLOLAN® is a Registered Trademark of the GlaxoSmithKline Group of Companies.) (NCT01462565). Stand des Eintrags: 15.05.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01462565	NCT01462565	A5
405	Pfizer (2012): A1481313 - An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Study In Healthy Subjects Assessing The Pharmacokinetics And Safety Of Powder For Oral Suspension Of Sildenafil Citrate Administered Under Fasted And Fed Conditions (NCT01656798). Stand des Eintrags: 14.09.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01656798	NCT01656798	A1
406	Assiut University (2016): INSITU - Development and Clinical Evaluation of Thermosensitive Gels for the Vaginal Delivery of Sildenafil Citrate on the Endometrium of Women Use Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation (NCT02766725). Stand des Eintrags: 06.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02766725	NCT02766725	A1
407	Onassis Cardiac Surgery Centre (2006): OCS IEC 265, EudraCT 2005-001887-30 - Iloprost for Prevention of Contrast-Mediated Nephropathy in High-Risk Patients With Preexisting Renal Dysfunction Undergoing a Coronary Procedure (NCT00345501). Stand des Eintrags: 22.08.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00345501	NCT00345501	A1
408	Actelion (2008): AC-055-302 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Event-driven, Phase III Study to Assess the Effects of Macitentan (ACT-064992) on Morbidity and Mortality in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00660179). Stand des Eintrags: 10.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00660179	NCT00660179	A3
409	Ain Shams University (2016): SIOO - The Effect of Sildenafil Citrate on the Success Rate of Ovulation Induction Using Clomiphene: A Randomized Controlled Trial. (NCT02663830). Stand des Eintrags: 21.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02663830	NCT02663830	A1
410	United Therapeutics (2012): TDE-PH-310 - A Phase III, International, Multi-Center, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Clinical Worsening Study of UT-15C in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Background Oral Monotherapy (NCT01560624). Stand des Eintrags: 20.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01560624	NCT01560624	A2/A3

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
411	United Therapeutics (2012): TDE-DU-102 - A PK Evaluation of Three Times Daily Dosing of UT-15C SR Tablets in Healthy Subjects (NCT01746485). Stand des Eintrags: 10.12.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01746485	NCT01746485	A1
412	Children's Hospital of Philadelphia (2008): 2007-11-5636 - The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Sildenafil in Pediatric and Adult Patients (NCT00718185). Stand des Eintrags: 11.03.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00718185	NCT00718185	A5
413	Yuyu Pharma, Inc. (2016): YY_DUTA_2016 - This is open-Label, A Randomized, Crossover study to evaluate the safety and pharmacokinetic interaction after oral concomitant administration of Dutasteride and Tadalafil in healthy male volunteers. (NCT02839122). Stand des Eintrags: 19.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02839122	NCT02839122	A1
414	University of Edinburgh (2007): LREC/2003/8/35 - Investigation of the Time Course of the Interaction of the Hypotensive Effects of Sildenafil Citrate and Sublingual Glyceryl Trinitrate (GTN) in Men With Stable Angina Pectoris (NCT00479908). Stand des Eintrags: 29.05.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00479908	NCT00479908	A1
415	Ain Shams University (2011): Ahmed-2004 - Role of Sildenafil Citrate in Patients With Unexplained Recurrent Miscarriages: a Randomized Clinical Trial (NCT01419392). Stand des Eintrags: 14.04.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01419392	NCT01419392	A1
416	Göteborg University (2015): 2015-09-14, 2015-000573-12 - Effects on Insulin Resistance With the Phosphodiesterase-5 Inhibitor Tadalafil in Type 2 Diabetes - a Double-blind, Placebo-controlled Crossover Study (NCT02601989). Stand des Eintrags: 10.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02601989	NCT02601989	A1
417	Stanford University (2009): SU-09052008-1295, IRB#7432 - The Effect of Bosentan and Pioglitazone on Insulin Resistance in Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00825266). Stand des Eintrags: 22.07.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00825266	NCT00825266	A1
418	St George's, University of London (2015): 14.0189, 2015-001235-20, 15/LO/0714, 20140901 - Perfusion by Arterial Spin Labelling Following Single Dose Tadalafil in Small Vessel Disease (PASTIS) Trial (NCT02450253). Stand des Eintrags: 29.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02450253	NCT02450253	A1
419	Duke University (2010): Pro00021480 - Treatment of Palmar Plantar Erythrodysesthesia (PPE) With Topical Sildenafil (NCT01219023). Stand des Eintrags: 29.10.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01219023	NCT01219023	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
420	United Therapeutics (2008): TDE-DU-201 - DISTOL-1: Digital Ischemic Lesions in Scleroderma Treated With Oral Treprostinil Diethanolamine: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study (NCT00775463). Stand des Eintrags: 31.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00775463	NCT00775463	A1
421	National Jewish Health (2008): 851R14-8510M3 - The Role of Phosphodiesterase Inhibitors in CF Lung Disease (NCT00659529). Stand des Eintrags: 01.04.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00659529	NCT00659529	A1
422	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (2010): B22:A15:PGI/DM/EC/40/7.11.2007 - A Randomized Control Trial to Assess the Efficacy of Tadalafil in Raynaud's Phenomenon in Scleroderma: A Double Blind, Parallel Group, Multicentric Study (NCT01117298). Stand des Eintrags: 07.05.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01117298	NCT01117298	A1
423	United Therapeutics (2012): RIN-PH-302 - Inhaled Treprostinil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Phase III, International, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Event-Driven Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Inhaled Treprostinil. (NCT01557647). Stand des Eintrags: 23.03.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01557647	NCT01557647	A2/A3
424	United Therapeutics (2009): TDE-DU-202 - Digital Ischemic Lesions in Scleroderma Treated With Oral Treprostinil Diethanolamine: An Open-label Multicenter Extension Study (NCT00848107). Stand des Eintrags: 08.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00848107	NCT00848107	A1
425	VA Office of Research and Development (2006): CLIN-009-05F - Vasodilator Therapy and Exercise Tolerance in IPF Patients (NCT00359736). Stand des Eintrags: 29.09.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00359736	NCT00359736	A1
426	Bayer (2015): 15681, 2014-003952-29 - Open-label, Individual Dose Titration Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Riociguat in Children From 6 to Less Than 18 Years of Age With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT02562235). Stand des Eintrags: 26.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02562235	NCT02562235	A1
427	University of Rochester (2010): Qutenza White - The Qutenza® Patch for Disabling Treprostinil Infusion Site Pain (NCT01260454). Stand des Eintrags: 22.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01260454	NCT01260454	A1
428	Washington University School of Medicine (2013): IN-US-300-D076 - The Effects of Ambrisentan on Exercise Capacity in Fontan Patients (NCT01971580). Stand des Eintrags: 01.06.2015.	NCT01971580	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	[Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01971580		
429	Brigham and Women's Hospital (2011): EiPAH - An Open-Label Uncontrolled Study of the Safety and Efficacy of Ambrisentan in Patients With Exercise Induced Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01338636). Stand des Eintrags: 27.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01338636	NCT01338636	A5
430	Pfizer (2005): A1481131 - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose Ranging, Parallel Group Study of Oral Sildenafil in the Treatment of Children, Aged 1-17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension. (NCT00159913). Stand des Eintrags: 23.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00159913	NCT00159913	A1
431	Hamilton Health Sciences Corporation (2009): PAH-CTD-2007 - A Pilot Study to Evaluate the Effect of Bosentan in Patients With Exercise Induced Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease (NCT00864201). Stand des Eintrags: 17.03.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00864201	NCT00864201	A5
432	University of Milan (2009): 444-05 - Chronic PDE5-Inhibition With Sildenafil Improves Diastolic Function, Cardiac Geometry and Clinical Status in Patients With Stable HF: A 1-Year Prospective Randomized, Placebo-Controlled Study (NCT00975494). Stand des Eintrags: 10.09.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00975494	NCT00975494	A1
433	Bayer (2013): 16755, VE1310PT - Study to Assess the Compliance of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Inhaled Iloprost. (NCT01894035). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01894035	NCT01894035	A5
434	Actelion (2014): AC-055-311 - An Extension of AC-055-310, a Multi-center, Open-label, Single-arm, Phase 3b Study of Macitentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension to Psychometrically Validate the French, Italian and Spanish Versions of the PAH-SYMPACT™ (NCT02112487). Stand des Eintrags: 13.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02112487	NCT02112487	A5
435	University Hospital, Angers (2015): Ongoing recording - Reduction de la Morbi-mortalité Cardiovasculaire Chez l'artériopathe Claudicant Par le Sildenafil (NCT02387450). Stand des Eintrags: 12.03.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02387450	NCT02387450	A1
436	Eli Lilly and Company (2005): 10077, H6D-MC-LVGU - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Tadalafil (5mg and 20mg) Administered Once Daily to Subjects With Mild to Moderate Hypertension (NCT00157326). Stand des Eintrags:	NCT00157326	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	23.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00157326		
437	Rabin Medical Center (2008): RMC084936CTIL - Long Acting Phosphodiesterase 5 Inhibitors as Add-on Therapy for Patients With Pulmonary Hypertension Treated With Prostanoids. (NCT00705588). Stand des Eintrags: 25.06.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00705588	NCT00705588	A5
438	United Therapeutics (2016): REM-PH-416 - A 16 Week, Open Label, Multi-centre, Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Effects of a Rapid Dose Titration Regimen of Subcutaneous Remodulin® Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT02847260). Stand des Eintrags: 27.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02847260	NCT02847260	A5
439	Mayo Clinic (2012): 11-004257, UL1RR024150 - To Define the Role of PDEV in Mediating the Decreased GFR and Attenuated Renal Sodium and cGMP Excretory Response to Acute Saline Volume Expansion in PSD and PDD With Renal Dysfunction. (NCT01544998). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01544998	NCT01544998	A1
440	Pfizer (2008): A1481146 - A Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Effect of Pretreatment With a Daily Dose of Viagra® (Sildenafil Citrate) on the PRN Efficacy of Viagra in Men With Erectile Dysfunction and Type 2 Diabetes (NCT00645268). Stand des Eintrags: 20.03.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00645268	NCT00645268	A1
441	Dr. Robert Klempfner Heart Rehabilitation Institute (2015): 1839-14-SMC - A Randomized, Placebo Controlled, Single Center Clinical Trial for Evaluation of Efficacy and Safety of Sildenafil Administration in the Cardiac ICU Following Mitral Valve Surgery in Patients With Pulmonary Hypertension (NCT02378649). Stand des Eintrags: 17.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02378649	NCT02378649	A1
442	United Therapeutics (2012): RIV-LT-301 - A Single Center, Randomized, Double-Blind, Parallel Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Perioperative Remodulin® in Orthotopic Liver Transplant Recipients (NCT01884038). Stand des Eintrags: 20.06.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01884038	NCT01884038	A1
443	Charles Drew University of Medicine and Science (2005): 02-04-378-07 - Phase 4 Study of the Use of Sildenafil (Viagra) to Alter Fatigue, Functional Status and Impaired Cerebral Blood Flow in Patients With Chronic Fatigue Syndrome. (NCT00598585). Stand des Eintrags: 23.02.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00598585	NCT00598585	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
444	University of Colorado, Denver (2011): 10-1211, 1U01HL102235 - Phase II Trial of Sildenafil in Newborns With Persistent Pulmonary Hypertension (NCT01409031). Stand des Eintrags: 22.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01409031	NCT01409031	A1
445	Pfizer (2007): A1481244 - A Multinational, Multicentre, Randomized, Parallel Group, Double-Blind Study To Assess The Efficacy and Safety Of 1 mg, 5 mg and 20 mg TID of Oral Sildenafil in the Treatment of Subjects Aged 18 Years and Over With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT00430716). Stand des Eintrags: 25.05.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00430716	NCT00430716	A6
446	Dongkook Pharmaceutical Co., Ltd. (2015): DK-DT-002 - A Randomized, Open-label, Single-dose, 2-treatment, 2-way, 2-period Crossover Study to Evaluate the Safety and the Pharmacokinetic Characteristics of DKF-313 in Healthy Male Volunteers (NCT02352311). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02352311	NCT02352311	A1
447	University of Texas Southwestern Medical Center (2009): IN-US-300-0126 - Safety and Efficacy Trial Using Ambrisentan for Pulmonary Hypertension Associated With Congestive Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (NCT00840463). Stand des Eintrags: 10.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00840463	NCT00840463	A1
448	Bayer (2008): 11520 - A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel Arm, Multicenter Trial Assessing the Effect of Daily Treatment of Vardenafil 20 mg or Sildenafil 100 mg Compared to Placebo on Spermatogenesis (NCT00655590). Stand des Eintrags: 26.12.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00655590	NCT00655590	A1
449	Strategic Science & Technologies, LLC (2013): SST-6006-001-01 - Single-Dose Relative Bioavailability Study of SST-6006, a Topical Sildenafil Cream Versus Oral Sildenafil in Healthy Male Adults (NCT01986673). Stand des Eintrags: 23.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01986673	NCT01986673	A1
450	Actelion (2015): AC-055-121, 2015-001623-23 - Single-center, Open-label, Randomized, Two-treatment, Single-dose, Crossover Study in Healthy Subjects to Investigate the Biocomparison of the Adult and Pediatric Formulation of Macitentan (NCT02476864). Stand des Eintrags: 21.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02476864	NCT02476864	A1
451	Jeffrey A. Feinstein (2014): UT PK Treprostinil - Multi-center, Open-label Pharmacokinetic Study of Subcutaneously and Intravenously Administered Treprostinil in Children With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT02318186). Stand des Eintrags: 17.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02318186	NCT02318186	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
452	Boehringer Ingelheim (2014): 1182.83 - Assessment of Single-dose Oral Tadalafil Pharmacokinetic Characteristics When Simultaneously Co-administered With Single-dose and Steady-state Tipranavir/Ritonavir 500 mg/200 mg to Healthy Male Volunteers (NCT02253862). Stand des Eintrags: 30.09.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02253862	NCT02253862	A1
453	Bayer (2008): 12934, 2008-003482-68 - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, Multi-national Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg Tid) in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT00810693). Stand des Eintrags: 06.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00810693	NCT00810693	A6
454	Eli Lilly and Company (2007): 9108, H6D-MC-LVFY - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Study to Assess Efficacy and Safety of Tadalafil (LY450190) in Subjects With Erectile Dysfunction Caused by Spinal Cord Injury (NCT00421083). Stand des Eintrags: 23.10.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00421083	NCT00421083	A1
455	Pfizer (2009): A1481270 - A Local, Multi-Centre, Extension, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy For Patients Who Completed A1481244 Study And Are Judged By The Investigator To Derive Clinical Benefit From Continued Treatment With Sildenafil , Prior To Reimbursement And Availability For Patients In Brazil. (NCT00866983). Stand des Eintrags: 11.02.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00866983	NCT00866983	A5
456	Augusta University (2015): Endothelin, 5U01HL117684 - The Role of Endothelin-1 in Sickle Cell Disease (NCT02712346). Stand des Eintrags: 21.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02712346	NCT02712346	A1
457	University of South Florida (2014): Sagene 2014 - An Open-label Trial of Oral Selegiline 5 or 10 mg and Tadalafil 2.5mg Co-administration to Male Patients With Parkinson's Disease and Moderate Erectile Dysfunction. (NCT02225548). Stand des Eintrags: 18.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02225548	NCT02225548	A1
458	GlaxoSmithKline (2011): 112529 - A Randomized, Open Label Study Comparing Safety and Efficacy Parameters for a High and a Low Dose of Ambrisentan (Adjusted for Body Weight) for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Paediatric Patients Aged 8 Years up to 18 Years (NCT01332331). Stand des Eintrags: 07.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01332331	NCT01332331	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
459	Pfizer (2008): B1321003 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Efficacy And Safety Study Of Monotherapy Sitaxsentan Sodium Versus Combination Therapy With Sitaxsentan Sodium And Sildenafil Citrate In Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension Who Have Completed Study B1321001 (NCT00795639) (NCT00796666). Stand des Eintrags: 04.03.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00796666	NCT00796666	A2/A3
460	Pfizer (2013): A1481307 - A Local, Single-centre, Extension, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy For Subjects Who Completed A1481156 Study And Are Judged By The Investigator To Derive Clinical Benefit From Continued Treatment With Sildenafil, Prior To Reimbursement And Availability For Subjects In Russian Federation (NCT01897740). Stand des Eintrags: 21.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01897740	NCT01897740	A5
461	Bayer (2013): 16133, VE1210FR, 2011/00416 - DAILY: Observational Description of Compliance for the Daily Ventavis® Use Via the Insight Program in Class III Pulmonary Arterial Hypertension Patients (NCT01781052). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01781052	NCT01781052	A5
462	University of California, Los Angeles (2010): 08-05-003 - Exercise Induced Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis and Treatment With Ambrisentan: A Prospective Single Center, Open Label, Pilot Study (NCT01051960). Stand des Eintrags: 19.01.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01051960	NCT01051960	A5
463	Pfizer (2008): A1481133 - An Open-Label, Multi-Center Extension Study To Evaluate The Safety, Toleration And Sustained Efficacy Of Oral Sildenafil Administered To Women Who Have Been Diagnosed With Female Sexual Arousal Disorder (NCT00746967). Stand des Eintrags: 03.09.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00746967	NCT00746967	A1
464	Bayer (2011): 14986, 2011-001893-24 - Relative Bioavailability and Food Effect Study of Two Oral Liquid Formulations in Comparison to a 1 mg Tablet of Riociguat to Characterize Its Pharmacokinetic Properties in Healthy Male and Female Adult Subjects in a Randomized, Open Label, 5-fold Crossover Design (NCT01489488). Stand des Eintrags: 29.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01489488	NCT01489488	A1
465	Rabin Medical Center (2011): RMCBH116278 CTIL - Acute Effect of Sildenafil on Exercise Tolerance and Functional Capacity in COPD, IPF and Post Pneumonectomy Patients (NCT01382368). Stand des Eintrags: 13.11.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01382368	NCT01382368	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
466	Actelion (2006): AC-052-405 - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effects of Tracleer (Bosentan) on Oxygen Saturation and Cardiac Hemodynamics in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Related to Eisenmenger Physiology (NCT00317486). Stand des Eintrags: 11.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00317486	NCT00317486	A1
467	Yonsei University (2016): 4-2015-0706 - Effect of Iloprost on Pulmonary Oxygenation in Patients With Low Diffusing Capacity During One-lung Ventilation (NCT02784899). Stand des Eintrags: 24.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02784899	NCT02784899	A6
468	Vanderbilt University (2005): 010189 - The Pathophysiology and Treatment of Supine Hypertension in Patients With Autonomic Failure (NCT00223717). Stand des Eintrags: 26.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00223717	NCT00223717	A1
469	Actelion (2003): AC-052-330, BUILD 2 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Bosentan in Patients With Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis (NCT00070590). Stand des Eintrags: 11.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00070590	NCT00070590	A1
470	Interstitial Lung Disease Study Group, Korea (2007): TILOPF - Inhaled Iloprost in Pulmonary Hypertension Secondary to Pulmonary Fibrosis (NCT00439543). Stand des Eintrags: 22.02.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00439543	NCT00439543	A5
471	NuSirt Biopharma (2015): NS-0200-01 - A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Effect Fixed-Dose Leucine, Metformin, Sildenafil Combinations(NS-0200) Versus Placebo On Hepatic Fat Assessed By MRI In Non Alcoholic Fatty Liver Disease Patients (NCT02546609). Stand des Eintrags: 27.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02546609	NCT02546609	A1
472	Bayer (2014): 16277, 2014-001353-16 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) (NCT02283762). Stand des Eintrags: 29.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02283762	NCT02283762	A1
473	University of Nebraska (2009): 165-08-FB - Safety and Efficacy Trial of Sildenafil Citrate in Attenuation of Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (NCT00871065). Stand des Eintrags: 26.03.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00871065	NCT00871065	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
474	Strategic Science & Technologies, LLC (2015): SST-6006-007-01 - A Phase 2a, Single-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Way Crossover Study Using Penile Plethysmography to Evaluate the Efficacy and Safety of SST-6006, a Topical Sildenafil Cream (5% w/w), Compared to Placebo in the Treatment of Erectile Dysfunction (NCT02390960). Stand des Eintrags: 22.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02390960	NCT02390960	A1
475	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute (2010): DOM-SIL-2009, 2009-012005-19 - Study About Effectiveness of the Vasodilator Test With Revatio, Made in Patients With Acute Pulmonary Hypertension, at Last Moderate and Secondary at Valve Disease(Corrected With a Normally Functioning Prosthesis). (NCT01091012). Stand des Eintrags: 10.09.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01091012	NCT01091012	A1
476	University of California, Los Angeles (2009): Actelion - 1 - Endothelin Blockade in Patients With Single Ventricle Physiology (NCT00989911). Stand des Eintrags: 09.02.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00989911	NCT00989911	A1
477	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2013): 130075, 13-I-0075 - Sildenafil in Patients With Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection (NCT01853540). Stand des Eintrags: 24.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01853540	NCT01853540	A1
478	Actelion (2006): AC-052-366 - Prospective, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Bosentan in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (NCT00313222). Stand des Eintrags: 11.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00313222	NCT00313222	A1
479	United Therapeutics (2006): TDE-PH-302 - A 12-Week, International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Comparison of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00325403). Stand des Eintrags: 12.02.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00325403	NCT00325403	A6
480	University of Connecticut Health Center (2008): 08-287-1, 001 - The Effect of the ET-1 Receptor Antagonist, Bosentan on Patients With Poorly Controlled Asthma-A 17 Week, Double-blind, Placebo Controlled Crossover Trial (NCT00815347). Stand des Eintrags: 28.09.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00815347	NCT00815347	A1
481	Pfizer (2012): A1481298 - A Phase 3, Multi-center, Open-label Study To Investigate Safety, Efficacy, And Tolerability Of Sildenafil Citrate In Pediatric Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01642407). Stand des Eintrags: 16.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL:	NCT01642407	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01642407		
482	Udo Sechtem (2007): RBK091 - Application of Sildenafil in Patients With Documented Coronary Vasospasm to Explore the Pathophysiology of Coronary Vasospasm and the Therapeutic Effect of Sildenafil in Patients Suffering From Coronary Vasospasm (NCT00454714). Stand des Eintrags: 27.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00454714	NCT00454714	A1
483	Bayer (2014): 17309, 2014-000829-20 - Microgynon Riociguat Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Riociguat 2.5 mg 3 Times Daily Multiple-dose Treatment on the Plasma Concentrations of / Exposure to Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol in Healthy Postmenopausal Women in a 2-fold Crossover Design (NCT02159326). Stand des Eintrags: 13.08.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02159326	NCT02159326	A1
484	Medical University of South Carolina (2013): PVL Fontan, AHA - Response to Sildenafil in Patients With Fontan Physiology, A Pressure-volume Loop Analysis (NCT01815502). Stand des Eintrags: 19.03.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01815502	NCT01815502	A1
485	Mayo Clinic (2013): 11-004644, HL76611-07P3 - Define in Preclinical Systolic Dysfunction (PSD) With Renal Dysfunction, the Cardiorenal and Humoral Actions of Chronic Type V Phosphodiesterase (PDEV) Inhibition (NCT01970176). Stand des Eintrags: 17.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01970176	NCT01970176	A1
486	Pfizer (2008): A1481163 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, 2-Way Crossover Study to Investigate the Hemodynamic Effects of a Single Dose of Sildenafil (100mg) in Subjects With Benign Prostatic Hyperplasia Being Treated With Doxazosin (NCT00645034). Stand des Eintrags: 26.03.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00645034	NCT00645034	A1
487	United Therapeutics (2012): RIN-PH-303 - Inhaled Treprostinil in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension: An Open-Label, Phase III, International, Multi-Center Study (NCT01557660). Stand des Eintrags: 23.03.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01557660	NCT01557660	A5
488	University of Pernambuco (2006): acbc01 - Efficacy and Safety of Tadalafil 20mg for the Treatment of Erectile Dysfunction in Chronic Renal Patients in Hemodialysis. (NCT00334477). Stand des Eintrags: 06.06.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00334477	NCT00334477	A1
489	Boehringer Ingelheim (2016): 1199.239, 2015-003819-38 - Influence of Bosentan on the Pharmacokinetics of Nintedanib in Healthy Male Subjects (NCT02667704). Stand des Eintrags:	NCT02667704	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	18.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02667704		
490	Bayer (2011): 15503 - A Multi-center, Non-randomized, Open Label, Single-arm Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of BAY q 6256 (Iloprost) Inhalation in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01469169). Stand des Eintrags: 27.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01469169	NCT01469169	A5
491	Karolinska Institutet (2011): BANDY 070112, 2007-000221-22 - Effect of Bosentan on Macro- and Microvascular Function in Patients With Type 2 Diabetes (NCT01357109). Stand des Eintrags: 18.05.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01357109	NCT01357109	A1
492	Washington University School of Medicine (2011): 10-1334b - Aortic Stenosis and PhosphodiEsterase Type 5 iNhibition (ASPEN): A Pilot Study (NCT01275339). Stand des Eintrags: 08.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01275339	NCT01275339	A1
493	United Therapeutics (2008): TDE-PH-303 - FREEDOM DR: An International, Multi-Center, 12-Week, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Followed by a 12-Week Open-Label Extension Study to Assess the Efficacy, Safety, and Dose Response of UT-15C SR in Subjects With Pulmonary Hypertension (NCT00760916). Stand des Eintrags: 29.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00760916	NCT00760916	A6
494	Actelion (2005): ACTIVE C200-003 - A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Evaluate the Safety and Pilot Efficacy of Iloprost Inhalation Solution in Adults With Abnormal Pulmonary Arterial Pressure and Exercise Limitation Associated With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (NCT00109681). Stand des Eintrags: 11.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00109681	NCT00109681	A1
495	Duke University (2014): Pro00013737 - Inhaled Aerosolized Prostacyclin for Pulmonary Hypertension Requiring Inhaled Nitric Oxide (NCT02170519). Stand des Eintrags: 25.08.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02170519	NCT02170519	A5
496	University Hospital, Grenoble (2008): 0722, 2007-005333-11 - Cardiovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea (OSA): Role of Endothelin and Preventive Effects of Bosentan (NCT00777985). Stand des Eintrags: 20.05.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00777985	NCT00777985	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
497	Competence Network for Congenital Heart Defects (2005): MP 3.2, 01G10210 - Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) With Bosentan in Patients With Eisenmenger Syndrome (NCT00266162). Stand des Eintrags: 06.05.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00266162	NCT00266162	A1
498	Eli Lilly and Company (2011): 12917, H6D-MC-LVIG - A Multiple Ascending Dose Study of Tadalafil to Assess the Pharmacokinetics and Safety in a Pediatric Population With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01484431). Stand des Eintrags: 11.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01484431	NCT01484431	A1
499	Bayer (2011): 15308, VE1010PL - The Efficacy of Inhaled Iloprost in Patients Treated Within the "Pulmonary Arterial Hypertension Therapeutic Programme". (NCT01355380). Stand des Eintrags: 25.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01355380	NCT01355380	A5
500	Carmel Medical Center (2010): COPDVEN 2009 - Inhaled Iloprost for Disproportionate Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT01116063). Stand des Eintrags: 03.05.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01116063	NCT01116063	A1
501	Sisse R. Ostrowski, MD PhD DMSc (2014): CO-ILEPSS - Safety and Efficacy of Iloprost and Eptifibatide Co-administration Compared to Standard Therapy in Patients With Septic Shock - a Randomized, Controlled, Double-blind Investigator-initiated Trial (NCT02204852). Stand des Eintrags: 24.09.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02204852	NCT02204852	A1
502	Bayer (2010): 14549 - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of a Single Dose of 1 mg Riociguat (BAY63-2521) on Myocardial Contractility and Relaxation in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Systolic Dysfunction (PH-sLVD) (NCT01065051). Stand des Eintrags: 31.12.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01065051	NCT01065051	A1
503	Actelion (2006): AC-052-369, ASSET-2 - Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Bosentan in Patients With Symptomatic Pulmonary Hypertension Associated With Sickle Cell Disease (NCT00313196). Stand des Eintrags: 11.01.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00313196	NCT00313196	A1
504	Pfizer (2008): A1481076 - Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Flexible, Titration Dose Administered on an As Needed Basis (PRN) to Evaluate the Efficacy and the Safety of Sildenafil for the Treatment of Erectile Dysfunction in Male Patients on Hemodialysis (NCT00654017). Stand des Eintrags: 02.04.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00654017	NCT00654017	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
505	Vanderbilt University (2008): 060198 - Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) and Fibrinolysis in Humans: ACEi (NCT00750308). Stand des Eintrags: 08.12.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00750308	NCT00750308	A1
506	Bayer (2010): 14554, 2010-018436-41 - Acute Hemodynamic Effects of Riociguat (BAY63-2521) in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Diastolic Heart Failure: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose Study in Three Ascending Dose Cohorts (NCT01172756). Stand des Eintrags: 03.11.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01172756	NCT01172756	A1
507	University of Iowa (2009): IPF-001 - A Clinical Treatment Trial Targeting Vascular Reactivity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00981747). Stand des Eintrags: 15.12.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00981747	NCT00981747	A1
508	Bayer (2014): 16483, 2013-002783-12 - A Multi-center, Open-label, Randomized Cross-over Study to Compare the Acute Tolerability and Pharmacokinetics of BAYQ6256 (Iloprost; Ventavis) Inhalation Using the I-Neb Nebulizer and the FOX Nebulizer in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT02032836). Stand des Eintrags: 17.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02032836	NCT02032836	A6
509	marco matucci cerinic (2013): HEALTH-F5-2012-305495-OT1 - Prevention and Treatment of Digital Ulcers in Systemic Sclerosis (NCT01836263). Stand des Eintrags: 24.04.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01836263	NCT01836263	A1
510	VIVUS, Inc. (2012): TA-04 - A Double-blind, Randomized, Crossover Evaluation of the Hemodynamic Response to Sublingual Glyceryl Trinitrate in Patients Receiving TA-1790, Sildenafil, and Placebo (NCT01616485). Stand des Eintrags: 12.06.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01616485	NCT01616485	A1
511	United Therapeutics (2010): TDE-PH-202 - A 12-Week, Randomized, Dose Response Study of UT-15C (Treprostinil Diethanolamine) SR in Patients With Exercise-Induced Pulmonary Hypertension (NCT01104870). Stand des Eintrags: 25.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01104870	NCT01104870	A1
512	Actelion (2007): C200-007 - Safety and Efficacy of Inhaled Iloprost in Pediatric Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00453414). Stand des Eintrags: 12.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00453414	NCT00453414	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
513	Washington University School of Medicine (2011): 10-1334a - Aortic Stenosis and PhosphodiEsterase iNhibition With Aortic Valve Replacement (ASPEN-AVR): A Pilot Study (NCT01272388). Stand des Eintrags: 18.12.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01272388	NCT01272388	A1
514	Dongkook Pharmaceutical Co., Ltd. (2013): DK-DT-001 - Safety and Pharmacokinetic Interaction Study of Tadalafil and Dutasteride (NCT01942551). Stand des Eintrags: 22.01.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01942551	NCT01942551	A5
515	United Therapeutics (2009): TDE-PH-308 - A 16-Week, International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00887978). Stand des Eintrags: 07.12.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00887978	NCT00887978	A6
516	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2011): SJTUMS-200903 - Randomized Double-blind Study of Inhaled Iloprost for the Treatment of Pulmonary Hypertension (PH) and Pulmonary Hypertensive Crisis (PHC) After Repair of Congenital Heart Disease (CHD) (NCT01310751). Stand des Eintrags: 22.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01310751	NCT01310751	A6
517	Bayer (2015): 17957 - Potential Pharmacokinetic Interaction of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Antiretroviral Agents as Fixed-dose Combinations and Riociguat in HIV Patients (NCT02556268). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02556268	NCT02556268	A1
518	Eli Lilly and Company (2010): 13693, H6D-JE-TD01 - Safety and Effectiveness of Adcirca (Tadalafil) in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Open-label, Non-interventional Observational Study in Japan (NCT01066845). Stand des Eintrags: 23.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01066845	NCT01066845	A5
519	Herlev Hospital (2007): 25 - Pilot Study to Investigate the Effect of Tadalafil on Secondary Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT00506701). Stand des Eintrags: 17.03.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00506701	NCT00506701	A1
520	University of Edinburgh (2008): LREC/2004/4/13, LREC/2004/4/13 - Effects of the Selective Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Sildenafil Citrate on Exercise Capacity and Vascular Function in Hypertensive Subjects (NCT00599235). Stand des Eintrags: 07.04.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00599235	NCT00599235	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
521	Bayer (2014): 17306, 2013-005166-18 - Relative Bioavailability Study of Riociguat Given Orally as a Crushed 2.5 mg Tablet Suspended in Applesauce, Crushed 2.5 mg Tablet Suspended in Water, and Whole 2.5 mg Tablet After a Continental Breakfast in Comparison to a Whole 2.5 mg Tablet Given in the Fasted State to Characterize the Pharmacokinetic Properties in Healthy Male Adult Subjects in a 4-fold Crossover Design (NCT02159313). Stand des Eintrags: 16.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02159313	NCT02159313	A1
522	Aires Pharmaceuticals, Inc. (2011): AIR001-CS04 - A Phase 1, Placebo Controlled, Blinded, Multiple Dose Escalation Study of AIR001 (Sodium Nitrite Inhalation Solution) in Healthy Subjects, an Assessment of the Tolerability in Combination With Oral Sildenafil, and an Open-Label Study of Multiple Dose AIR001 in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01409122). Stand des Eintrags: 08.11.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01409122	NCT01409122	A1
523	Pfizer (2008): B1321002 - A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study To Evaluate The Long-Term Safety Of Monotherapy Sitaxsentan Sodium And Combination Therapy With Sitaxsentan Sodium And Sildenafil Citrate In Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00796510). Stand des Eintrags: 20.01.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00796510	NCT00796510	A5
524	Bayer (2013): 16777, VE1311RU - Prospective Multicentre Non-interventional Study on Compliance of Inhaled Treatment With Ventavis in Patient With Pulmonary Hypertension (NCT01971450). Stand des Eintrags: 17.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01971450	NCT01971450	A5
525	Pfizer (2009): A1481273 - An Open-Label, Crossover Study In Healthy Volunteers To Evaluate The Pharmacokinetics Of Sildenafil Following Administration Of Three Orally Disintegrating Tablet Formulations Of Sildenafil Without Water Relative To Viagra Conventional Oral Tablet With Water. (NCT00950404). Stand des Eintrags: 05.10.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00950404	NCT00950404	A1
526	Bayer (2011): 14990, VE0910TR - Open-label, Uncontrolled, Prospective Long-term Observation of Inhaled Iloprost in the Treatment of Patients With Pulmonary Hypertension up to 4 Years (NCT01389271). Stand des Eintrags: 11.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01389271	NCT01389271	A5
527	Eli Lilly and Company (2010): 13461, H6D-US-LVIP - Tadalafil Once Daily Following As-Needed Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Treatment, an Assessment of Return to Normal Erectile Function (NCT01130532). Stand des Eintrags: 03.12.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01130532	NCT01130532	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
528	University of Arizona (2014): ISS - Comprehensive Characterization Of Right Ventricular Performance And Afterload In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Undergoing Initiation And Rapid Dose Escalation Of Treprostinil (NCT02074449). Stand des Eintrags: 26.02.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02074449	NCT02074449	A5
529	Pfizer (2009): A1481269 - A Local, Multi-centre, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy To Eligible Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Completing A1481244 Study In India Or Ongoing In A1481269 Study Who Continue To Receive Benefit From Sildenafil Therapy. (NCT00878943). Stand des Eintrags: 14.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00878943	NCT00878943	A5
530	Bayer (2014): 17020, 2013-004595-35 - Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Study to Assess the Safety, Tolerability and Early Signs of Efficacy of Tid Orally Administered BAY63-2521 in Adult Delta ΔF508 Homozygous Cystic Fibrosis Patients (NCT02170025). Stand des Eintrags: 25.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02170025	NCT02170025	A1
531	University of California, Los Angeles (2008): 07-11-087-01 - Using Either Intravenous (IV) or Subcutaneous (SQ) Treprostinil to Treat Pulmonary Hypertension Related to Underlying Interstitial Lung Disease (NCT00705133). Stand des Eintrags: 24.06.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00705133	NCT00705133	A5
532	University of Edinburgh (2006): JO-02 - Effects of Regular Treatment With Sildenafil on Blood Pressure and Endothelial Function in Untreated Hypertensives (NCT00317421). Stand des Eintrags: 20.04.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00317421	NCT00317421	A1
533	University of New Mexico (2005): 99321, Acc# 4-37011 - Randomized Double Blind Placebo Controlled Study of Sildenafil for Treatment of Serotonergic Reuptake Inhibitor Associated Sexual Dysfunction in Women With Major Depression Treated to Remission (NCT00375297). Stand des Eintrags: 08.09.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00375297	NCT00375297	A1
534	Fadoi Foundation, Italy (2012): Eudract Number: 2006-001660-23 - Optimization of Treatment in Patients With Severe Peripheral Ischemia (Fontaine Stage IIb), Unsuitable or Suitable to Surgical Revascularization / Endovascular With Reference to the Change of Pain-free Walking Distance and Other Endpoints (NCT01718288). Stand des Eintrags: 29.10.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01718288	NCT01718288	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
535	NHS Greater Glasgow Yorkhill Division (2006): 05/CA/01 - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Centre Study of the Pre-Operative Effect of Sildenafil Citrate on Pulmonary Related Complications Following Cardiopulmonary Bypass in Children Undergoing Cardiac Surgical Repair. (NCT00350441). Stand des Eintrags: 10.10.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00350441	NCT00350441	A1
536	Massachusetts General Hospital (2006): 2001-p-001039 - Measurement of the Effect of Sildenafil Citrate (Viagra) on the Hemodynamics of Exercise Tolerance in Advanced Congestive Heart Failure. (NCT00309816). Stand des Eintrags: 30.03.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00309816	NCT00309816	A1
537	University of Chile (2007): Thorax-001-2003 - Hemodynamic Evaluation of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Response to Sildenafil Treatment (NCT00483626). Stand des Eintrags: 06.06.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00483626	NCT00483626	A5
538	Pfizer (2006): A1481247 - A Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled Flexible-Dose Study To Assess The Efficacy And Safety Of Viagra (Sildenafil Citrate) In Men With Erectile Dysfunction (ED) Who Do Not Self Identify. (NCT00343200). Stand des Eintrags: 09.09.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00343200	NCT00343200	A1
539	Eli Lilly and Company (2009): 11667, H6D-MC-LVHR - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil 2.5 and 5 mg Once Daily Dosing for 12 Weeks for the Treatment of Erectile Dysfunction and Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia in Men With Both Erectile Dysfunction and Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00855582). Stand des Eintrags: 26.07.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00855582	NCT00855582	A1
540	Bayer (2005): 90570, 303045, Follow-up 90419-300180 - Open-label, Uncontrolled, Long-term Surveillance Study of Iloprost Aerosol Inhalation Therapy in the Treatment of Patients With Primary or Secondary Pulmonary Hypertension. Follow-up Program for Patients Who Completed 12 Weeks in Study ME97218/300180. (NCT00185315). Stand des Eintrags: 19.04.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00185315	NCT00185315	A5
541	University Health Network, Toronto (2011): RePo1 - Revatio Portal-Pulmonary Arterial Hypertension Trial (RePo1 Trial): A Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Multi-center Study to Evaluate the Effects of Sildenafil Citrate (Revatio) 20 mg TID on Patients With Portal Pulmonary Arterial Hypertension (PPAH) (NCT01517854). Stand des Eintrags: 17.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01517854	NCT01517854	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
542	Cedars-Sinai Medical Center (2012): PRO 27521 - Functional Muscle Ischemia and PDE5 Inhibition in Duchenne Muscular Dystrophy: Acute Dosing Study (NCT01580501). Stand des Eintrags: 27.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01580501	NCT01580501	A1
543	GlaxoSmithKline (2011): 114588 - An Open-label, Long Term Extension Study for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Paediatric Patients Aged 8 Years up to 18 Years Who Have Participated in AMB112529 and in Whom Continued Treatment With Ambrisentan is Desired (NCT01342952). Stand des Eintrags: 07.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01342952	NCT01342952	A1
544	The Baruch Padeh Medical Center, Poriya (2008): SCA123-CTIL - Endothelial Function in Patients With Sickle Cell Anemia Before and After Sildenafil (NCT00937144). Stand des Eintrags: 28.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00937144	NCT00937144	A1
545	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (2008): A-15;PGI/DM/EC/40/7/11/07 - Randomised Control Trial to Assess the Efficacy of Tadalafil in Raynaud's Phenomenon in Scleroderma (NCT00626665). Stand des Eintrags: 21.03.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00626665	NCT00626665	A1
546	Bayer (2008): 11333 - A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group, Active-controlled Study Evaluating the Efficacy of Vardenafil Versus Tadalafil When Intercourse is Attempted Within 45 Minutes of Administration in Subjects With Erectile Dysfunction (NCT00663130). Stand des Eintrags: 09.10.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00663130	NCT00663130	A1
547	Jewish General Hospital (2011): JGH-11-096 - Lidocaine Subcutaneous Infusion for Control of Treprostinil Related Site Pain (NCT01433328). Stand des Eintrags: 04.04.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01433328	NCT01433328	A1
548	Mayo Clinic (2014): 11-006194, HL76611-07P3 - Define in Preclinical Diastolic Dysfunction (PDD) With Renal Dysfunction, the Cardiorenal and Humoral Actions of Chronic Type V Phosphodiesterase (PDEV) Inhibition (NCT02058095). Stand des Eintrags: 27.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02058095	NCT02058095	A1
549	University of Turin, Italy (2011): 0064280 - Phase 2 Use of Sildenafil for the Treatment of Post-capillary Hypertension in Patients Undergoing Cardiac Surgery (NCT01481350). Stand des Eintrags: 06.12.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01481350	NCT01481350	A1
550	Seoul National University Hospital (2014): 14172MFDS178-1 - Pharmacokinetic Study of Sildenafil in Neonates and Preterm Infants (NCT02244528). Stand des Eintrags: 18.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL:	NCT02244528	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02244528		
551	Bayer (2010): 14550 - A Study to Compare the Acute Coronary Vasodilating Effects of the sGC Stimulator Riociguat (BAY 63-2521) With the Nitric Oxide Donor Nitroglycerin in Patients With Coronary Artery Disease (NCT01165931). Stand des Eintrags: 21.10.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01165931	NCT01165931	A1
552	Pfizer (2008): A1481174 - A Double Blind, Placebo Controlled 2-Way Cross-Over Study to Assess the Clitoral Engorgement Response as Measured by Non-Contrast Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Women With Female Sexual Arousal Disorder (FSAD) When Administered a Single Dose of Sildenafil (100mg) Followed by Audio/Visual Sexual Stimulation (NCT00640458). Stand des Eintrags: 04.04.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00640458	NCT00640458	A1
553	Al Hayat National Hospital (2015): menoufia ob/gyn 1 - Effect of Sildenafil Citrate on Uteri- Placental Perfusion, Doppler Indices in Growth Restricted Fetuses (NCT02362399). Stand des Eintrags: 03.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02362399	NCT02362399	A1
554	Augusta University (2014): Pro00001874, 5P01HL069999 - Endothelin Receptor Function and Acute Stress (End-Stress) (NCT02116335). Stand des Eintrags: 09.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02116335	NCT02116335	A1
555	Yonsei University (2015): 4-2015-0283 - Effects of Iloprost on Pulmonary Hemodynamics and Oxygenation in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease During One-lung Ventilation (NCT02490657). Stand des Eintrags: 19.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02490657	NCT02490657	A1
556	Universitair Ziekenhuis Brussel (2015): B.U.N. 1432101422450 - Evaluation of Cerebrovascular Hemodynamics With Transcranial Doppler and Near-infrared Spectroscopy in Patients With Multiple Sclerosis (NCT02389426). Stand des Eintrags: 16.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02389426	NCT02389426	A1
557	United Therapeutics (2003): REM 03:202 - A Randomized Placebo-Controlled, 12-Week Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Continuous or Daily Administration of Remodulin® (Treprostinil Sodium) Injection in Patients With CLI With No Planned Revascularization Procedures (NCT00060996). Stand des Eintrags: 05.03.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00060996	NCT00060996	A1
558	United Therapeutics (2011): TDE-PH-203 - An Evaluation of the Safety and Efficacy of the Addition of UT-15C SR to Pulmonary Arterial Hypertension Patients Currently Receiving Tyvaso® (NCT01477333). Stand des Eintrags: 05.02.2013. [Zugriff:	NCT01477333	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01477333		
559	Hamamatsu University (2008): Hamamatsu 18-66 - Randomized Phase II Study of Combination Chemotherapy With Sildenafil Plus Carboplatin and Weekly Paclitaxel in Patients With Previously Untreated Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NCT00752115). Stand des Eintrags: 05.09.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00752115	NCT00752115	A1
560	Rambam Health Care Campus (2006): Viagra.CTIL - Improvement of Utero-Placental Perfusion and Fetal Growth in IUGR and PET by Administration of Sildenafil Citrate in Pregnancy (NCT00347867). Stand des Eintrags: 03.07.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00347867	NCT00347867	A1
561	University of North Carolina, Chapel Hill (2011): 09-2326 - Tadalafil for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (NCT01324999). Stand des Eintrags: 29.04.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01324999	NCT01324999	A1
562	Actelion (2011): AC-052-427 - Effects of Bosentan in a Homogenous Population of Systemic Sclerosis Subjects With a Predefined Restriction of Blood Flow in the Hands (NCT01395732). Stand des Eintrags: 06.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01395732	NCT01395732	A1
563	National Jewish Health (2015): NationalJewishHealth - Evaluation and Treatment of Pulmonary Vascular Disease in Moderate to Severe Cystic Fibrosis Lung Disease (NCT02626182). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02626182	NCT02626182	A1
564	Herlev Hospital (2016): H-15008491 - The Effect of the Selective PDE5 Inhibitor, Sildenafil, on Aura and Migraine Headache Induction. (NCT02795351). Stand des Eintrags: 06.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02795351	NCT02795351	A1
565	Eli Lilly and Company (2010): 13469, H6D-MC-LVIR - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Tadalafil Once Daily for 8 Weeks on Prostatic Blood Flow and Perfusion Parameters in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT01152190). Stand des Eintrags: 27.03.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01152190	NCT01152190	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
566	Bayer (2007): 11337, VAR 102 162 - A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Two Part, Two Session Balanced, Crossover Study to Evaluate Visual Changes in Healthy Male Subjects Aged 18 - 55 Years After Receiving: 1. at Least 15 Doses of 20 mg Vardenafil, Compared to Placebo and 2. Two Doses of Sildenafil, 200 mg Compared to Placebo (NCT00461565). Stand des Eintrags: 18.03.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00461565	NCT00461565	A1
567	VA Loma Linda Health Care System (2007): 00534, Prom: 0030 - Effect of Bosentan on Exercise Capacity at High Altitude (NCT00432978). Stand des Eintrags: 17.04.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00432978	NCT00432978	A1
568	Pfizer (2009): A1481275 - A Randomised, Open-Label 3-Way Crossover Study To Investigate The Relative Bioavailability Of The Crushed Revatio 20 Mg Tablet Mixed With Apple Sauce, The Extemporaneously Prepared Suspension (EP), And The Intact Revatio 20 Mg Tablet In Healthy Volunteers Under Fasting Conditions (NCT01027117). Stand des Eintrags: 11.08.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01027117	NCT01027117	A1
569	Pfizer (2008): A1481263 - Special Investigation For Long-term Use Of Revatio (Regulatory Post Marketing Commitment Plan) (NCT00666198). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00666198	NCT00666198	A5
570	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (2012): 1001M76094 PART A - Evaluation of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Endothelial Function in Heart Transplant Recipients (NCT01812434). Stand des Eintrags: 19.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01812434	NCT01812434	A1
571	Pfizer (2005): A1481110 - A Multi-Center, Flexible Dose Study With A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase Followed By An Open-Label Phase To Evaluate The Impact Of Treatment With Sildenafil Citrate On The Symptoms Of Depression And Quality Of Life (Qol) Of Male Patients With Erectile Dysfunction (ED) (NCT00159809). Stand des Eintrags: 18.01.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00159809	NCT00159809	A1
572	Bayer (2005): 91430, 308120 - Open-label, Uncontrolled, Prospective Long-term Observation of Ventavis Inhalation Therapy in the Treatment of Patients With Primary Pulmonary Hypertension up to 4 Years (NCT00250640). Stand des Eintrags: 30.01.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00250640	NCT00250640	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
573	Bayer (2008): 11348, 2007-000072-16 - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, Multi-national Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg Tid) in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (NCT00855465). Stand des Eintrags: 24.10.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00855465	NCT00855465	A1
574	Medical University of Graz (2009): 18-295 ex 06/07 - Early Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00909337). Stand des Eintrags: 22.09.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00909337	NCT00909337	A5
575	Boston University (2007): R01HD047722-01A1 - Androgen Modulation of Response to Selective Phosphodiesterase Inhibitors in Erectile Dysfunction (NCT00512707). Stand des Eintrags: 06.03.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00512707	NCT00512707	A1
576	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (2012): STS-PH01 - Clinical Study of Effects of Sodium Tanshinone IIA Sulfonate on Pulmonary Hypertension (NCT01637675). Stand des Eintrags: 28.03.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01637675	NCT01637675	A6
577	Wolfson Medical Center (2011): 0044-11 WOMC - Brain SPECT Perfusion Imaging Following Cialis (Tadalafil) Administration in Patients With Vascular Risk Factors (NCT01374347). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01374347	NCT01374347	A5
578	Pfizer (2008): A1481177 - A Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double-Blind, Placebo Controlled, Flexible Dose Escalation Study To Evaluate Sexual And Relationship Satisfaction In The Female Partner Of Men With Erectile Dysfunction Treated With Viagra (Sildenafil Citrate) In The United States (NCT00644631). Stand des Eintrags: 26.03.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00644631	NCT00644631	A1
579	Govind Ballabh Pant Hospital (2010): ES/F.501(134)/EC/07/MC - Clinical Efficacy of Phosphodiesterase-5 Inhibitor Tadalafil in Eisenmenger Syndrome - A Randomised, Placebo Controlled, Double Blind, Crossover Study (NCT01200732). Stand des Eintrags: 13.09.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01200732	NCT01200732	A1
580	Mayo Clinic (2009): 08-004797, BNP + PDEVI - A Randomized, Double Blinded Placebo Controlled Cross-over Study of Low Dose B-type Natriuretic Peptide (Nesiritide) With or Without Concomitant Phosphodiesterase V (PDE V) Inhibition(Sildenafil) in Congestive Heart Failure Patients With Renal Dysfunction (NCT00818701). Stand des Eintrags: 23.09.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00818701	NCT00818701	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
581	Al Hayat National Hospital (2014): ob/gyn 2 - Combined Nifedipine and Sildenafil Citrate Versus Nifedipine Alone in Acute Tocolysis of Preterm Labor: A Randomized Clinical Trial (NCT02337881). Stand des Eintrags: 21.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02337881	NCT02337881	A1
582	Bayer (2013): 16097, 2012-002104-40 - An Open-label Phase IIIb Study of Riociguat in Patients With In-operable CTEPH, or Recurrent or Persisting PH After Surgical Treatment Who Are Not Satisfactorily Treated and Cannot Participate in Any Other CTEPH Trial (NCT01784562). Stand des Eintrags: 05.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01784562	NCT01784562	A1
583	Elpen Pharmaceutical Co. Inc. (2016): 2016-BSN-EL-64 - A National, Observational, Multi-center Registry to Examine the Characteristics of Patients With Systematic Sclerosis Digital Ulcers and Assess Bosentan Treatment. (NCT02798055). Stand des Eintrags: 08.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02798055	NCT02798055	A1
584	Vanderbilt University (2016): 160208 - PDE5 Inhibition for Obesity-Related Cardiometabolic Dysfunction (NCT02819440). Stand des Eintrags: 27.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02819440	NCT02819440	A1
585	Federal University of São Paulo (2010): DE Satisfaction - 2010 - Satisfaction With the Treatment, Confidence and Naturalness in Engaging in Sexual Activity in Men With Psychogenic Erectile Dysfunction: Randomized Controlled Trial of Three Therapeutic Approaches. (NCT01153204). Stand des Eintrags: 29.06.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01153204	NCT01153204	A1
586	Kaj Stenlof (2010): 2007-003921-25 - The Effect of Selective PDE-5 Inhibition on Capillary Recruitment, Glucose Uptake and Endothelial Function Following a Mixed Meal in Patients With Type 2 Diabetes Patients. (NCT01238224). Stand des Eintrags: 18.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01238224	NCT01238224	A1
587	Lund University Hospital (2005): 2004-001551-11 - Treatment of Elevated Arterial Pulmonary Pressure With Inhaled Iloprost (NCT00216931). Stand des Eintrags: 03.02.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00216931	NCT00216931	A5
588	Actelion (2004): RAPIDS-2 / AC-052-331 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Effect of Bosentan on Healing and Prevention of Ischemic Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis (NCT00077584). Stand des Eintrags: 11.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00077584	NCT00077584	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
589	Gachon University Gil Medical Center (2010): WJC-IIT-1001, GIRBA 2278 - The Prevalence of BMPR-2 Gene Mutations in Korean Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) and the Effects of Gene Mutations on Hemodynamic Response by Drug Therapy (NCT01054105). Stand des Eintrags: 10.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01054105	NCT01054105	A5
590	Bayer (2013): 16787, 2013-001899-38 - Single Dose, Double-blind, Placebo-controlled, Single Center, Randomized Cross-over Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetic Properties of BAY63-2521 After Oral Dosing in 20 Patients With Raynaud's Phenomenon (RP) (NCT01926847). Stand des Eintrags: 13.06.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01926847	NCT01926847	A1
591	Bayer (2016): 18694, 2016-000501-36 - An Open-label, Multi-national, Multi-center, Single-arm, Uncontrolled, Long-term Extension Study of Orally Administered Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Who Received Riociguat in a Bayer Clinical Trial. (NCT02759419). Stand des Eintrags: 21.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02759419	NCT02759419	A5
592	Laval University (2011): RESPONS PAH - Reproducibility and Responsiveness of Exercise Tests in Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01391104). Stand des Eintrags: 03.10.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01391104	NCT01391104	A6
593	Strategic Science & Technologies, LLC (2015): SST-6006-008-01 - A Phase 1, Open-Label, Within-Subject Dose-Escalation Study to Evaluate the Clinical Vulvar-Vaginal Safety and Pharmacokinetic Profile of SST-6006, a Topical Sildenafil Cream (5% w/w), in Healthy Postmenopausal Women (NCT02364882). Stand des Eintrags: 19.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02364882	NCT02364882	A1
594	Pfizer (2007): A1481251 - A Multicenter, Open Label, High Dose (100mg) Rapid Titration Study, To Evaluate The Efficacy And Satisfaction Of Patrex® (Sildenafil Citrate) In Men With Erectile Dysfunction In Mexico. (NCT00468650). Stand des Eintrags: 21.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00468650	NCT00468650	A1
595	Pfizer (2009): A1481242 - A Local, Multi-Centre, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy To Eligible Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension For One Hundred Twelve Weeks / Prior To Reimbursement And Availability For Patients In Poland. (NCT00946114). Stand des Eintrags: 12.02.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00946114	NCT00946114	A5
596	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2014): 150DDI14013 - A Randomized, Open-label, Multiple Dosing, 2-way Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Effect of Tadalafil on Tamsulosin in Healthy Male Volunteers (NCT02247505). Stand des Eintrags: 19.08.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL:	NCT02247505	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02247505		
597	Radiation Therapy Oncology Group (2003): RTOG-0215, CDR0000269135, NCI-P-02-0234 - Treatment Of Erectile Dysfunction In Patients Treated On RTOG-9910 For Prostate Cancer: Impact On Patient And Partner Quality Of Life (NCT00057759). Stand des Eintrags: 14.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00057759	NCT00057759	A1
598	Vanderbilt University (2010): 091252 - Effect of Nebivolol on Blood Pressure in a Model of Hypertension Sensitive to Potentiation of Nitric Oxide Bioactivity (NCT01044693). Stand des Eintrags: 14.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01044693	NCT01044693	A1
599	Ottawa Heart Institute Research Corporation (2014): 20130903-01H - Evaluation of Right Ventricular Function and Metabolism Following Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension- Images of Rio (NCT02094001). Stand des Eintrags: 18.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02094001	NCT02094001	A1
600	Eli Lilly and Company (2010): 11888, I4K-MC-GPEC - A Study of LY900010 (LY2452473 + Tadalafil) in the Treatment of Men With Erectile Dysfunction (NCT01160289). Stand des Eintrags: 10.02.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01160289	NCT01160289	A1
601	United Therapeutics (2009): TDE-PH-304 - An Open-Label Extension Trial of UT-15C SR in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01027949). Stand des Eintrags: 10.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01027949	NCT01027949	A5
602	Pfizer (2005): A1481236 - A Multi-Center, Double-Blind Placebo Controlled, Flexible-Dose Study With An Open-Label Phase To Assess The Efficacy Of Sildenafil Citrate On Erectile Function And Intercourse Satisfaction As Well As To Validate The Sexual Experience Questionnaire And Its Treatment Responsiveness In Men With Erectile Dysfunction (NCT00147628). Stand des Eintrags: 07.06.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00147628	NCT00147628	A1
603	Children's Healthcare of Atlanta (2007): 07-021 - Case Report: Resolution of Pulmonary Hypertension With Sildenafil and Bosentan in Patients With Trisomy 21 and Atrial Septal Defect (NCT00478296). Stand des Eintrags: 14.03.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00478296	NCT00478296	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
604	Pfizer (2010): A1481276 - A Single Arm Single Centre Study To Investigate Safety And Efficacy Of Sildenafil In Near Term And Term Newborns With Persistent Pulmonary Hypertension Of The Newborn (PPHN) (NCT01069861). Stand des Eintrags: 01.11.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01069861	NCT01069861	A1
605	University of Chicago (2005): 12562A - A Pilot Study of the Effect of Chronic Administration of Sildenafil on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Portopulmonary Hypertension (NCT00145938). Stand des Eintrags: 07.10.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00145938	NCT00145938	A1
606	Bayer (2014): 16657, AD1301 - EXPERT, EXPosurE Registry RiociguaT in Patients With Pulmonary Hypertension (NCT02092818). Stand des Eintrags: 18.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02092818	NCT02092818	A5
607	Massachusetts General Hospital (2006): 2003-p-0003994 - Phase 3 Study of the Effects of Chronic Sildenafil Citrate Therapy on Exercise Tolerance and Hemodynamics in Patients With Advanced Heart Failure. (NCT00309790). Stand des Eintrags: 07.08.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00309790	NCT00309790	A1
608	Pfizer (2005): A1481107 - A Multicentre, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Of The Efficacy and Safety Of Sildenafil Given For The Acute Treatment Of Meniere's Disease (NCT00145483). Stand des Eintrags: 30.01.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00145483	NCT00145483	A1
609	Actelion (2006): AC-052-368, ASSET-1 - Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Bosentan in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Sickle Cell Disease (NCT00310830). Stand des Eintrags: 11.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00310830	NCT00310830	A1
610	Radboud University (2013): ET-EX-ACUTE - Effect of a Dual ET-blocker on Exercise Induced Blood Flow and Endothelial Function in T2DM (NCT01779596). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01779596	NCT01779596	A1
611	Universitaire Ziekenhuizen Leuven (2012): ML6721 - Fontan Patients: Comprehensive Evaluation of the Pulmonary Circulation to Identify Pulmonary Vascular Disease and Its Influence on Ventricular Hemodynamics. (NCT01572363). Stand des Eintrags: 04.03.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01572363	NCT01572363	A1
612	Rambam Health Care Campus (2006): 1777-CTIL - Effect of Sildenafil on Endothelial Function (NCT00297544). Stand des Eintrags: 27.02.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL:	NCT00297544	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00297544		
613	Bayer (2011): 15554, BAY-ILO-2010-01 - Prospective, Non-interventional, Multi-centre Study. The Observation Period for Each Subject Covers 1 Year of Treatment. One Initial Visit and 4 Follow-up Visits Every 3 Months and One Extra Educational Reinforcement at Baseline and at 6 Months Will be Given to a Group of Patients. (NCT01468545). Stand des Eintrags: 28.08.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01468545	NCT01468545	A5
614	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (2014): FirstNanjingMU - Comparison of Pulmonary Artery Denervation and Medications for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: a Multicenter, Randomized, Prospective PADN-PAH Trial (NCT02284737). Stand des Eintrags: 12.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02284737	NCT02284737	A1
615	CTC Bio, Inc. (2014): CTC-PED-DDI-1 - A Randomized, Open-labeled, 6-sequence, 3-period, 3-treatment Crossover Study to Evaluate the Effect of Co-administration of Clomipramine HCl (Condencia Tab.) 15mg and Sildenafil Citrate (Viagra Tab.) 100mg on the Safety and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Properties of Clomipramine and Sildenafil Compared to the Effects After Single Oral Administration in Healthy Male Volunteers (NCT02028598). Stand des Eintrags: 12.09.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02028598	NCT02028598	A1
616	Pfizer (2008): A1481103 - A Placebo-Controlled, Randomized, Two-Way Cross-Over, Double-Blind, Flexible Dose, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Viagra in Male Patients With Traumatic Spinal Cord Injury and Erectile Dysfunction (NCT00654082). Stand des Eintrags: 02.04.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00654082	NCT00654082	A1
617	Actelion (2006): AC-052-332, BUILD 2 OL - Long-term Open-label Study in Patients With Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis Who Completed the Protocol AC-052-330. (NCT00319033). Stand des Eintrags: 28.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00319033	NCT00319033	A1
618	Vietstar Biomedical Research (2016): TD0025 - A Randomized, Placebo Control, Double-blinded, Double-dummy, Phase 2/3 Combination Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TD0025 (Rocket1h) Compared With Sildenafil Citrate for Treatment of Erectile Dysfunction (NCT02798159). Stand des Eintrags: 08.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02798159	NCT02798159	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
619	Children's Healthcare of Atlanta (2005): 05-118 - Treatment of Eisenmenger's Syndrome in Adults With Congenital Heart Disease With Pulmonary Arterial Vasodilators (NCT00266903). Stand des Eintrags: 26.11.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00266903	NCT00266903	A1
620	Bayer (2009): 14183, VE0611CN - Post-Marketing Surveillance of Ventavis® in Chinese Patients With Primary Pulmonary Hypertension (PPH) (NCT00882947). Stand des Eintrags: 16.04.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00882947	NCT00882947	A5
621	Gachon University Gil Medical Center (2011): no sponsor - Study of the Effects of Inhaled Iloprost on Congenital Heart Disease With Eisenmenger Syndrome (NCT01283958). Stand des Eintrags: 25.01.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01283958	NCT01283958	A1
622	Hartford Hospital (2009): STAF001982HU - Post-Prostatectomy Erectile Dysfunction: Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy (NCT00906269). Stand des Eintrags: 18.05.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00906269	NCT00906269	A1
623	Gilead Sciences (2007): AMB-320, ARIES-1 - Ambrisentan in PAH - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00423748). Stand des Eintrags: 15.04.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00423748	NCT00423748	A6
624	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2006): 414, P50HL067665-05 - Sildenafil Treatment in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension - a Pilot Cross-over Study (NCT00352482). Stand des Eintrags: 28.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00352482	NCT00352482	A1
625	Pfizer (2005): A1481206 - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Toleration of Oral Sildenafil Citrate Administered in the Dose Range of 20 - 80 Mg TID for the Treatment of Pre-Eclampsia. (PET) (NCT00141310). Stand des Eintrags: 23.07.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00141310	NCT00141310	A1
626	Rikshospitalet University Hospital (2005): EUDRACTNR.2004-000650-23 - Treatment of Early Systemic Sclerosis by Bosentan (NCT00226889). Stand des Eintrags: 11.06.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00226889	NCT00226889	A1
627	The University of Texas Medical Branch, Galveston (2010): 09-213 - Role of Skeletal Muscle Nitric Oxide Production in Age-related Fatigue and Fatigability (NCT01059994). Stand des Eintrags: 18.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01059994	NCT01059994	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
628	Assiut University (2016): SCIUGR - Sildenafil Citrate for the Management of Asymmetrical Intrauterine Growth Restriction (NCT02678221). Stand des Eintrags: 05.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02678221	NCT02678221	A1
629	Boehringer Ingelheim (2016): 1199.36, 2015-002619-14 - A 24-week, Double-blind, Randomized, Parallel-group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Nintedanib Co-administered With Oral Sildenafil, Compared to Treatment With Nintedanib Alone, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Advanced Lung Function Impairment (NCT02802345). Stand des Eintrags: 09.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02802345	NCT02802345	A1
630	Gilead Sciences (2004): ARIES - ARIES 1 and ARIES 2: Ambrisentan in PAH - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00091598). Stand des Eintrags: 04.03.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00091598	NCT00091598	A6
631	Heidelberg University (2005): K058 - Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of the Interaction Between Fluvoxamine and Sildenafil in Healthy Males (NCT00175981). Stand des Eintrags: 09.09.2005. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00175981	NCT00175981	A1
632	Gilead Sciences (2007): AMB-321, ARIES-2 - Ambrisentan in PAH - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension. (NCT00423202). Stand des Eintrags: 15.04.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00423202	NCT00423202	A6
633	Umeå University (2011): 151:633=01 - Prostacyclin Treatment in Severe Traumatic Brain Injury: a Microdialysis and Outcome Study (NCT01363583). Stand des Eintrags: 27.05.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01363583	NCT01363583	A1
634	University of Cambridge (2005): LREC 98/297 - A Double-Blind, Randomised, Placebo Controlled Healthy Volunteer Study to Investigate the Nature and Origin of the Disturbance of Vision Induced by Single Oral Doses of Sildenafil (NCT00251784). Stand des Eintrags: 09.11.2005. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00251784	NCT00251784	A1
635	Rambam Health Care Campus (2007): 2431-ctil - A Prospective, Randomized, 3-arm Parallel Trial to Evaluate the Safety and Clinical Effectiveness of 2 Lower Dose Combined PDE5i's vs. Single Maximal Dose PDE5i Treatment (NCT00498680). Stand des Eintrags: 21.10.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00498680	NCT00498680	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
636	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2015): 150BPH15022 - A Randomized, Open-label, Oral Single Dosing, Two-way Crossover Clinical Trial to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profiles of CKD-397 in Healthy Male Subjects (NCT02645890). Stand des Eintrags: 11.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02645890	NCT02645890	A1
637	Pfizer (2005): A1481142 - A Multi-Centre, Multinational, Long-Term Extension Study, to Assess the Safety and Toleration of Subject Optimised Treatment Regimens of Oral Sildenafil Citrate for Pulmonary Arterial Hypertension in Subjects Who Have Completed Study A1481140. (NCT00159887). Stand des Eintrags: 07.06.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00159887	NCT00159887	A5
638	United Therapeutics (2006): TDE-PH-301 - A 16-Week, International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Comparison of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Combination With an Endothelin Receptor Antagonist and/or a Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00325442). Stand des Eintrags: 06.05.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00325442	NCT00325442	A6
639	Actelion (2015): AC-065A304 - Multicenter, Open-label, Single-group Study to Assess the Tolerability and the Safety of the Transition From Inhaled Treprostinil to Oral Selexipag in Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT02471183). Stand des Eintrags: 20.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02471183	NCT02471183	A5
640	Strategic Science & Technologies, LLC (2015): SST-6007-02-01 - A Phase 2A, Single-Dose, Double-Blind Placebo-Controlled, 2-Way Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SST-6007, a Topical Sildenafil Cream, Compared to Placebo in Women With Female Sexual Arousal Disorder (NCT02570282). Stand des Eintrags: 22.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02570282	NCT02570282	A1
641	Mohit Khera (2009): H-21148 - Efficacy of Testosterone Replacement Therapy in Penile Rehabilitation Following Radical Prostatectomy (#: 04-07-30-01) (NCT00848497). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00848497	NCT00848497	A1
642	National Institutes of Health Clinical Center (CC) (2003): 030127, 03-CC-0127 - Evaluation of Potential Synergy of Combining Hydroxyurea With Nitric Oxide Donors on Fetal Hemoglobin Synthesis in Patients With Sickle Cell Anemia (NCT00056433). Stand des Eintrags: 08.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00056433	NCT00056433	A1
643	Pär Johansson (2016): 2014092629 - Safety and Efficacy of Low-dose Prostacyclin Administration and Blood Pressure Target in Addition to Standard Therapy, as Compared to Standard Therapy Alone, in Post-cardiac-arrest-syndrome Patients - a Randomized, Controlled, Double-blinded Investigator-initiated Trial. (NCT02685618). Stand des Eintrags: 13.02.2016. [Zugriff:	NCT02685618	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02685618		
644	Bayer (2014): 13605, 2010-024332-42 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat (0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg and 2.5 mg TID) in Patients With Symptomatic Pulmonary Hypertension Associated With Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIP). (NCT02138825). Stand des Eintrags: 13.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02138825	NCT02138825	A1
645	Hanmi Pharmaceutical Company Limited (2012): HM-SIL-102 - Pharmacokinetics of Sildenafil Following Administration of an Chewable Tablet of Sildenafil Relative to Viagra® Conventional Oral Tablet in Healthy Volunteers (NCT01514903). Stand des Eintrags: 20.01.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01514903	NCT01514903	A1
646	Bayer (2015): 17983, AD1501 - Retrospective Chart Review of Patients With PAH or Inoperable/Persistent/Recurrent CTEPH Who Transition Their PH Treatment to Adempas (NCT02545465). Stand des Eintrags: 08.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02545465	NCT02545465	A1
647	Bayer (2009): 14184, VENIS, VE0610KR - VENIS - Prospective Observational Study of Ventavis® Inhalation Therapy in the Treatment of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01062282). Stand des Eintrags: 01.04.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01062282	NCT01062282	A5
648	National Institutes of Health Clinical Center (CC) (2004): 050003, 05-CC-0003 - A Pilot Study to Detect the Effect of Sildenafil Citrate on Cerebral Blood Perfusion in Multiple Sclerosis Patients by Perfusion MRI (NCT00094068). Stand des Eintrags: 03.03.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00094068	NCT00094068	A1
649	Meshalkin Research Institute of Pathology of Circulation (2014): Ventavis_PRPH - Use of Ventavis in Patients With Postembolic Residual Pulmonary Hypertension (NCT02238535). Stand des Eintrags: 21.09.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02238535	NCT02238535	A1
650	Actelion (2006): AC-052-371 - Long-Term, Open-Label, Multicenter, Extension Study of Bosentan in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Sickle Cell Disease Completing a Double-Blind ASSET Study (AC-052-368 or AC 052-369) (NCT00360087). Stand des Eintrags: 11.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00360087	NCT00360087	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
651	Pfizer (2009): A8361011 - A 2-Cohort, Multi-Centre, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled 4-Way Crossover Study To Assess The Efficacy Of Single Oral Doses Of PF-00446687 On Erectile Function In Men Suffering From Erectile Dysfunction, Using 100 Mg Sildenafil As A Positive Control. (NCT00862888). Stand des Eintrags: 07.04.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00862888	NCT00862888	A1
652	Actelion (2010): AC-066A401 - A Phase IV, Open-label, Randomized, Multicenter Study of the Safety, Tolerability,and Pharmacokinetics of ACT- 385781A Compared to Flolan® in Injectable Prostanoid Treatment-naïve Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01105091). Stand des Eintrags: 29.11.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01105091	NCT01105091	A6
653	IlDong Pharmaceutical Co Ltd (2016): ID-TATA-301 - The Efficacy and Safety of the Combination of Tamsulosin and Tadalafil in Men With Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction (NCT02862483). Stand des Eintrags: 10.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02862483	NCT02862483	A1
654	Actelion (2010): AC-066A402 - An Open-label Extension of Study AC-066A401 Investigating the Safety and Tolerability of ACT-385781A Compared to Flolan® in Injectable Prostanoid Treatment-naïve Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01105117). Stand des Eintrags: 29.11.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01105117	NCT01105117	A5
655	Pfizer (2005): A3711030 - A Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study To Assess The Duration Of Action, Safety And Toleration Of Differing Doses and Combinations Of Immediate and Modified Release Formulations Of UK-369,003 and Cialis Compared To Placebo In Adult Male Subjects With Erectile Dysfunction (NCT00174486). Stand des Eintrags: 23.07.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00174486	NCT00174486	A1
656	Prim PD Dr Afshin Assadian (2013): ILOFLOW2.0 - The Intraoperative Arterial Measurement of the Blood Flow Volume After Iloprost Stimulation in Diabetics and Non-diabetics: Implication for Outcome-prediction and Perioperative Therapy (NCT01774058). Stand des Eintrags: 14.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01774058	NCT01774058	A1
657	Pfizer (2005): A1481239 - A Multicenter, Double-Blind Placebo Controlled, Fixed Dose Study With An Open-Label, Flexible Dose Phase To Assess The Efficacy Of Sildenafil Citrate In Providing A Better Sexual Experience Including Quality Of Erections And Satisfaction In Men With Erectile Dysfunction (NCT00245258). Stand des Eintrags: 05.10.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00245258	NCT00245258	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
658	Nanfang Hospital of Southern Medical University (2013): NanFang2013035 - A Non-randomised Controlled Trial of Early Intervention to Preserve Erectile Function After Laparoscopic Resection for Rectal Cancer (NCT01912586). Stand des Eintrags: 17.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01912586	NCT01912586	A5
659	United Therapeutics (2007): RIV-PH-402 - Treprostinil for Untreated Symptomatic PAH Trial: A 12-Week Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Intravenous Remodulin® in Patients in India With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00494533). Stand des Eintrags: 28.01.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00494533	NCT00494533	A6
660	Inje University (2008): 07-109 - The Effect of CYP3A Genetic Polymorphism on the Pharmacokinetics of Phosphodiesterase type5 Inhibitors(PDE5I) in Male Subjects (NCT00767598). Stand des Eintrags: 06.10.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00767598	NCT00767598	A6
661	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2013): J1343, NA_00084466 - Randomized Phase II Study of Autologous Stem Cell Transplantation With Tadalafil and Lenalidomide Maintenance With or Without Activated Marrow Infiltrating Lymphocytes (MILs) in High Risk Myeloma (NCT01858558). Stand des Eintrags: 05.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01858558	NCT01858558	A1
662	Mayo Clinic (2010): 08-001716, MELISSA - Modulating Effects of Lisinopril on Sildenafil Activity in PAH (MELISSA) (NCT01181284). Stand des Eintrags: 03.02.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01181284	NCT01181284	A6
663	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2010): CR016486, R096769PRE3008, 2009-013616-12 - A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Dapoxetine in Men With Premature Ejaculation and Concomitant Erectile Dysfunction Treated With a Phosphodiesterase-5 Inhibitor (NCT01063855). Stand des Eintrags: 16.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01063855	NCT01063855	A1
664	Andrea M. Isidori (2015): SUM, 2015-004498-34 - Study on New Insights in Remodeling of Endocrine Cardiomyopathies: ASsessmentt of Intramyocardial, Molecular and NeUroendocrine Parameters in Response to Chronic Inhibition of Cyclic GMP Phosphodiesterase 5A in AcroMegaly (NCT02611336). Stand des Eintrags: 18.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02611336	NCT02611336	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
665	Andrea M. Isidori (2015): ERGO, 2015-004497-15 - Study on New Insights in Remodeling of Endocrine Cardiomyopathies: Intramyocardial, Molecular and Neuroendocrine Assessment in Response to Chronic Inhibition of Cyclic GMP Phosphodiesterase 5A in Cushing's Syndrome (NCT02611258). Stand des Eintrags: 20.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02611258	NCT02611258	A1
666	Pfizer (2008): A1481257 - A Single-Blind Study In Healthy Adult Volunteers To Investigate The Palatability Of Different Oral Suspension Formulations Of Revatio® (NCT00768573). Stand des Eintrags: 27.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00768573	NCT00768573	A1
667	University of Chicago (2012): 11-0301 - A Phase I Study of Ranolazine Acute Administration and Short Term Administration in Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01757808). Stand des Eintrags: 11.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01757808	NCT01757808	A6
668	Hanmi Pharmaceutical Company Limited (2013): HM-SIL-301 - Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of HGP1207 in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Systolic Heart Failure (NCT01913847). Stand des Eintrags: 14.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01913847	NCT01913847	A1
669	Bayer (2009): 11349, 2008-003539-19 - Long-term Extension, Multicentre, Multi-international Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral BAY63-2521 (1mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg Tid) in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). (NCT00910429). Stand des Eintrags: 15.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00910429	NCT00910429	A1
670	National Taiwan University Hospital (2005): 9100017321 - Clinical Efficacy of Type-5 Phosphodiesterase Inhibitors (Sildenafil and Vadenafil) in Primary and Secondary Pulmonary Hypertension (NCT00155714). Stand des Eintrags: 15.03.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00155714	NCT00155714	A6
671	Pfizer (2005): A1481217 - A Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double-Blind, Placebo-Controlled Flexible Dose Study With and Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of Viagra (Sildenafil Citrate) in the Treatment of Men With Erectile Dysfunction (ED) and Concomitant Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) Associated With Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) in the United States (NCT00143221). Stand des Eintrags: 07.12.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00143221	NCT00143221	A1
672	Duke University (2008): Pro00003158 - Effects of the Dive Reflex on Pulmonary Arterial and Pulmonary Artery Wedge Pressures in Subjects Who Have Experienced Immersion Pulmonary Edema (NCT00815646). Stand des Eintrags: 25.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00815646	NCT00815646	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
673	Pfizer (2005): A1481240 - Multicenter Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Parallel Study Of Men With Mild To Moderate Erectile Dysfunction To Evaluate The Efficacy Of Viagra 8 Hours Post-Dose - II (NCT00143260). Stand des Eintrags: 07.06.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00143260	NCT00143260	A1
674	Pfizer (2013): A1481283, 2010-021266-30 - A Follow Up Investigation For Patients Completing Study A1481276 To Investigate Developmental Progress 12 And 24 Months Following Completion Of Sildenafil Treatment (NCT01801982). Stand des Eintrags: 02.12.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01801982	NCT01801982	A1
675	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2006): 060165, 06-H-0165 - Evaluation of Endothelial and Hemodynamic Function in HIV Associated Pulmonary Hypertension and a Phase I/II Safety and Efficacy Trial of Sildenafil in HIV Associated Pulmonary Hypertension (NCT00327080). Stand des Eintrags: 20.08.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00327080	NCT00327080	A2/A3
676	Eli Lilly and Company (2014): 15523, I7T-MC-RMAG - A Study to Determine the Effect of CYP3A Inhibition on the Pharmacokinetics of LY2623091 and the Effect of LY2623091 on the Pharmacokinetics of CYP3A Substrates in Healthy Subjects (NCT02300259). Stand des Eintrags: 16.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02300259	NCT02300259	A1
677	Bayer (2009): 12935, 2008-003610-94 - Long-term Extension, Multicentre, Multi-national Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral BAY63-2521 (1mg,1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg Tid) in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT00863681). Stand des Eintrags: 11.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00863681	NCT00863681	A5
678	Providence Health & Services (2011): PHS 10-141B - Exploratory Trial of Immunochemoradiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma (NCT01342224). Stand des Eintrags: 28.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01342224	NCT01342224	A1
679	United Therapeutics (2013): TDE-PH-309, TDE-PH-304 - A Pharmacokinetic Substudy of Subjects Transitioning From Twice Daily to Three Times Daily Dosing of UT-15 SR (Treprostinil Diethanolamine) in the TDE-PH-304 Protocol (NCT01934582). Stand des Eintrags: 25.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01934582	NCT01934582	A5
680	University of Medicine and Dentistry of New Jersey (2008): 0220013701 - Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial of the Efficacy and Safety of IC351 in Female Patients With Raynaud Phenomenon and Female Sexual Dysfunction Secondary to Systemic Sclerosis (NCT00707187). Stand des Eintrags: 27.06.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00707187	NCT00707187	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
681	University of Milan (2006): 124-04 - Long-Term Use of Sildenafil in the Therapeutic Management of Heart Failure (NCT00407446). Stand des Eintrags: 12.12.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00407446	NCT00407446	A1
682	Weill Medical College of Cornell University (2005): 1103-032 - An Open Label, Dose Finding Trial of Viagra for the Treatment of Neuropathic Pain (in Diabetes Mellitus) (NCT00194909). Stand des Eintrags: 24.03.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00194909	NCT00194909	A1
683	United Therapeutics (2003): P01:13 - A Multicenter, Randomized, Parallel Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Subcutaneous Remodulin® Therapy After Transition From Flolan® in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00058929). Stand des Eintrags: 05.03.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00058929	NCT00058929	A6
684	Pfizer (2005): A1481237 - A Prospective Multicenter, Parallel Group Study With A Single Blind Phase And A Double Blind Randomised Phase, To Evaluate The Efficacy And Satisfaction Of Viagra (Sildenafil Citrate) High Dose (100mg) Titration Compared With 50mg Dose, In Men With Erectile Dysfunction (NCT00249730). Stand des Eintrags: 18.12.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00249730	NCT00249730	A1
685	Bayer (2008): 12916, 2007-003928-37 - A Multi-center, Non-randomized, Non Blinded, Non-controlled Study to Investigate the Impact of Multiple Doses of BAY63-2521 on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients With Interstitial Lung Disease Associated Pulmonary Hypertension. (NCT00694850). Stand des Eintrags: 17.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00694850	NCT00694850	A1
686	University of Washington (2005): 03-9558-D 02 - Trial of Viagra' in Men With Chronic Pelvic Pain Syndrome Type III (NCT00194597). Stand des Eintrags: 21.10.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00194597	NCT00194597	A1
687	Pfizer (2005): A1481195 - An Open-Label, Non-Comparative Study To Evaluate Treatment Responsiveness To The Quality Of Erection Questionnaire (QEQ) In Men With Erectile Dysfunction Treated With Viagra (Sildenafil Citrate) (NCT00151463). Stand des Eintrags: 15.08.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00151463	NCT00151463	A5
688	Bayer (2007): 12166, 2006-003520-10 - A Multicenter, Non-randomized, Non-blinded, Noncontrolled Study to Investigate the Impact of Multiple Doses of BAY 63-2521 on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Patients With Pulmonary Hypertension in a 12-week 3 Times a Day Individual Dose Titration Scheme (NCT00454558). Stand des Eintrags: 14.10.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00454558	NCT00454558	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
689	Radboud University (2013): ET-EX-TRAINING - Effect of a Dual ET(Endothelin)-Blocker on Exercise Induced Vascular Adaptations in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (NCT01779609). Stand des Eintrags: 04.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01779609	NCT01779609	A1
690	United Therapeutics (2003): REM03:203 - A Randomized Placebo-Controlled, 12-Week Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Remodulin in Patients With Critical Limb Ischemia Following an Autogenous Vein Infrainguinal Bypass Graft (NCT00067041). Stand des Eintrags: 05.03.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00067041	NCT00067041	A1
691	Case Comprehensive Cancer Center (2013): CASE14812, 05-12-05C - Improving Erectile Function and Quality of Life After Prostate Cancer Treatment (NCT01996852). Stand des Eintrags: 21.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01996852	NCT01996852	A1
692	Seoul Pharma Co., Ltd. (2013): 4-2011-0462 - Safety and Pharmacokinetic Comparison of Sildenafil ODF and FCT Formulations in Healthy Korean Volunteers (NCT01769638). Stand des Eintrags: 16.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01769638	NCT01769638	A1
693	Christoph Hehrlein (2011): 2011-002127-17 - Monocenter, IIT, Open Controlled and Prospectiv Study to Define the Prognostic Influence of Light Rheography Measurement of Patients With Secundary Raynaud Syndrome With Ulcers at Fingertips Throughout the Medicinal Therapy (NCT01378845). Stand des Eintrags: 12.12.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01378845	NCT01378845	A1
694	Pfizer (2005): NRA1481115 - Effectiveness Of An Educational Program To Improve Patients' Satisfaction Regarding Their Management Of Erectile Dysfunction With Sildenafil (NCT00159848). Stand des Eintrags: 02.05.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00159848	NCT00159848	A1
695	Pfizer (2009): A7331009 - A Phase 2a, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Investigating The Dose-Response Of PF-00489791 On Acute Hemodynamics In Subjects With Idiopathic And Familial Pulmonary Hypertension (NCT00853112). Stand des Eintrags: 27.03.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00853112	NCT00853112	A6
696	National Center for Research Resources (NCRR) (2000): 199/11876, UPITTS-951019 - Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Iloprost for Raynaud's Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis (NCT00004786). Stand des Eintrags: 23.06.2005. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00004786	NCT00004786	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
697	Pfizer (2005): A1481230 - Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Parallel Study of Men With Mild to Moderate Erectile Dysfunction to Evaluate the Efficacy of Viagra 8 Hours Post-Dose (NCT00137072). Stand des Eintrags: 03.09.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00137072	NCT00137072	A1
698	United Therapeutics (2013): RIN-PH-404 - A Patient Registry to Observe the Real-World Dosing and Titration of Tyvaso® (NCT01799473). Stand des Eintrags: 20.03.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01799473	NCT01799473	A5
699	Pfizer (2005): A1481187 - Open Label, Multicenter, Non Comparative Study, To Confirm The Efficacy And Tolerability Of Viagra In Subjects With Erectile Dysfunction And Arterial Hypertension Who Are Taking Antihypertensive Treatment. (NCT00150358). Stand des Eintrags: 07.12.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00150358	NCT00150358	A1
700	Rambam Health Care Campus (2006): viagracommCTIL - The Effect of Treatment for ED on Quality of Life and Satisfaction in a Group of Patients Without Prior Complaints of Sexual Dysfunction (NCT00313898). Stand des Eintrags: 16.05.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00313898	NCT00313898	A1
701	University of Zurich (2006): margherita03 - A Randomized Controlled Trial of the Effects of Tadalafil and Dexamethasone Versus Placebo on Pulmonary Edema Formation and Cerebral Blood Flow Autoregulation in High Altitude Newcomers With a Previous History of High Altitude Pulmonary Edema (NCT00274430). Stand des Eintrags: 30.11.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00274430	NCT00274430	A1
702	Bayer (2009): 12912, 2010-023586-22 - Prospective Case Crossover Study to Assess Whether PDE5 Inhibitor Exposure in Men With Erectile Dysfunction Increases the Risk for the Development of Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) (NCT00867815). Stand des Eintrags: 25.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00867815	NCT00867815	A1
703	Bayer (2008): 10893 - A Randomized, Open-label, Multi-center, Parallel Group Study to Investigate the Efficacy and Safety of Vardenafil in Comparison to Tadalafil in Males With Erectile Dysfunction and a Diagnosis of Diabetes, Hypertension or Hyperlipidemia (NCT00668109). Stand des Eintrags: 18.12.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00668109	NCT00668109	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
704	Pfizer (2006): A1481238 - A Multi-Center, Parallel Group, Flexible Dose Trial With A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase Followed By An Open-Label Phase To Assess The Impact Of Viagra On The Sexual Satisfaction Of Men With Mild Erectile Dysfunction (NCT00301262). Stand des Eintrags: 08.12.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00301262	NCT00301262	A1
705	National Center for Research Resources (NCRR) (2000): 199/11678, BCM-P1850 - Phase IV Study of Chronic Infusional Epoprostenol for Severe Primary Pulmonary Hypertension (NCT00004754). Stand des Eintrags: 23.06.2005. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00004754	NCT00004754	A5
706	Los Angeles Biomedical Research Institute (2013): Compassionate use BPS-314d-MR - Compassionate Use of Beraprost Sodium 314d Modified Release (BPS-314d-MR) for Three Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (NCT01966302). Stand des Eintrags: 27.05.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01966302	NCT01966302	A5
707	Oslo University Hospital (2008): RH 2008 HR 2006 / 2 / 0012 TM, 2006 / 2 / 0012 - Pulmonary Hypertension in Adolescents and Adults With Congenital Heart Disease (NCT00772135). Stand des Eintrags: 14.10.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00772135	NCT00772135	A1
708	University of Colorado, Denver (2007): 06-0588 - Pharmacologic Treatment of Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus (NCT00478335). Stand des Eintrags: 19.12.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00478335	NCT00478335	A1
709	Sinno H.P. Simons (2014): NL-47440907814 - Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modelling of Routinely Used Off Label Drugs in Premature Neonates (NCT02421068). Stand des Eintrags: 10.08.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02421068	NCT02421068	A1
710	Vanderbilt University (2008): RAAS & Fibrinolysis, 2R01HL060906, HL065193, UL1RR024975, 5R01HL085740-05 - Renin-Angiotensin Aldosterone System and Fibrinolysis(RAAS) Interaction in Humans- Specific Aim 3 (NCT00685945). Stand des Eintrags: 21.01.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00685945	NCT00685945	A1
711	Emotional Brain NY Inc. (2011): EB82 - Lybrido for Female Sexual Dysfunction (NCT01432665). Stand des Eintrags: 26.07.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01432665	NCT01432665	A1
712	Bayer (2014): 17407 - A Phase IV, Prospective, Single-Arm, Open-Label Study to Measure Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Not on Active Treatment (NCT02191137). Stand des Eintrags: 07.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02191137	NCT02191137	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
713	Lung Biotechnology PBC (2013): BPS-314d-MR-PAH-302 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Oral BPS-314d-MR added-on to Treprostinil, Inhaled (Tyvaso®) in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01908699). Stand des Eintrags: 07.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01908699	NCT01908699	A2/A3
714	Pfizer (2005): A1481222 - A Multicenter, Parallel Group Flexible Dose Study With A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Phase And An Open-Label Phase To Evaluate The Quality Of Erections In Men With Erectile Dysfunction Treated With Sildenafil Citrate (NCT00159900). Stand des Eintrags: 04.04.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00159900	NCT00159900	A1
715	Cedars-Sinai Medical Center (2014): 27634 - PDE5 Inhibition to Alleviate Functional Muscle Ischemia in Becker Muscular Dystrophy (NCT02207283). Stand des Eintrags: 25.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02207283	NCT02207283	A1
716	Pfizer (2006): A7771002 - A Randomized Double Blind, Placebo Controlled Balanced 4-Way Crossover Study To Assess The Efficacy Of Single Oral Doses Of PF-00592379 On Erectile Function, Using 100mg Sildenafil As A Positive Control (NCT00273416). Stand des Eintrags: 23.08.2006. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00273416	NCT00273416	A1
717	Stanford University (2008): SU-07222008-1265, IRB Protocol # 14409 - A Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Ambrisentan in the Treatment and Prevention of Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis. (NCT00725361). Stand des Eintrags: 11.03.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00725361	NCT00725361	A1
718	Actelion (2011): AC-066A301 - A Multicenter, Single-arm, Open-label, Phase 3b Study to Assess the Effects of Switching From Flolan® to EFI/ACT-385781A in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01431716). Stand des Eintrags: 02.01.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01431716	NCT01431716	A5
719	Vanderbilt University (2011): 110206 - Renin-Angiotensin and Fibrinolysis in Humans: Effect of Long-Term PDE5 Inhibition on Glucose Homeostasis (NCT01409993). Stand des Eintrags: 18.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01409993	NCT01409993	A1
720	Pfizer (2008): A1481161 - An International, Multicentre, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Placebo Controlled, Flexible Dose Study to Evaluate Self-esteem and Relationships in Males With Erectile Dysfunction Treated With Sildenafil Citrate (NCT00648596). Stand des Eintrags: 21.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00648596	NCT00648596	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
721	Eli Lilly and Company (2014): 15525, I7T-MC-RMAH - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Parallel, Phase 2a Study to Evaluate the Safety and Efficacy of LY2623091 in Patients With Primary Hypertension (NCT02194465). Stand des Eintrags: 08.05.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02194465	NCT02194465	A6
722	Heidelberg University (2014): 2014-05ED - Early Treatment of Borderline Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Sclerosis (SSc-APAH) A Randomized, Controlled, Double-blind, Parallel Group, Proof-of-concept Trial EDITA (NCT02290613). Stand des Eintrags: 04.02.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02290613	NCT02290613	A2/A3
723	Gilead Sciences (2002): AMB-220 - A Phase II, Randomized, Double-Blind, Dose-Controlled, Dose-Ranging, Multicenter Study of BSF 208075 Evaluating Exercise Capacity in Patients With Moderate to Severe Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00046319). Stand des Eintrags: 15.04.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00046319	NCT00046319	A6
724	CTC Bio, Inc. (2015): CTC-PED-CDFR0812_P2 - A Prospective, Randomized, Double-blinded, Active-control, 3-Treatment Arm, Parallel, Multi-center, Phase 2 Trial to Evaluate Safety and Efficacy With CDFR0812-15/25mg and CDFR0812-15/50mg Compared to Clomipramine HCl 15mg in Male Patients Diagnosed With Premature Ejaculation (NCT02571101). Stand des Eintrags: 16.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02571101	NCT02571101	A1
725	Medical University of Vienna (2008): OPHT-020606 - Effects of Non-Specific Endothelin-A Receptor Blockade on Ocular Blood Flow in Patients With Glaucoma. (NCT00701597). Stand des Eintrags: 18.06.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00701597	NCT00701597	A1
726	University of Roma La Sapienza (2013): RECOGITO - Phase IV Study on New Insights in Remodeling of Diabetic Cardiomyopathy: Gender Difference in Intramyocardial, Molecular and Neuroendocrine Assessment in Response to Chronic Inhibition of Cyclic GMP Phosphodiesterase 5A (NCT01803828). Stand des Eintrags: 07.07.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01803828	NCT01803828	A1
727	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2015): 150FDI15031 - A Randomized, Open-label, Oral Single Dosing, Two-way Crossover Clinical Trial to Evaluate the Effects of Food on the Bioavailability of CKD-397 After a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects (NCT02615782). Stand des Eintrags: 25.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02615782	NCT02615782	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
728	University of Dundee (2010): 2008CV17 - Do Phosphodiesterase 5A Inhibitors Improve Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension? (NCT01197469). Stand des Eintrags: 05.11.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01197469	NCT01197469	A1
729	Providence Health & Services (2013): 13-026A - Phase I Trial of Chemoimmunotherapy and Hypofractionated Radiation Therapy for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. (NCT01903083). Stand des Eintrags: 28.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01903083	NCT01903083	A1
730	M.D. Anderson Cancer Center (2004): ID01-304, P50CA090270, P30CA016672, MDA-ID-01304, CDR0000355366 - A Randomized Phase II Trial Evaluating the Importance of Early Erectile Dysfunction Rehabilitation and Unilateral Autologous Sural Nerve Sparing Radical Prostatectomy Clinically Localized Prostate Cancer (NCT00080808). Stand des Eintrags: 27.07.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00080808	NCT00080808	A1
731	University of Milan (2010): 444-10 - Pulmonary Hypertension Secondary to Heart Failure With Preserved Systolic Function: a Target of Phosphodiesterase - 5 Inhibition in a 1- Year Duration Study (NCT01156636). Stand des Eintrags: 14.06.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01156636	NCT01156636	A1
732	University of Chicago (2007): 14636A - Sorafenib Study: Dosing in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT00452218). Stand des Eintrags: 04.11.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00452218	NCT00452218	A5
733	Università Politecnica delle Marche (2007): FARM5X8AWM - Rare Disease With Microvascular Involvement: High Dose Intravenous N-Acetylcysteine Versus Iloprost for Early, Rapidly Progressive Diffuse Systemic Sclerosis (NCT00428883). Stand des Eintrags: 29.01.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00428883	NCT00428883	A1
734	University of Alabama at Birmingham (2015): F150220002 - Phosphodiesterase Type 5 Inhibition to Improve Endothelial Function and Vascular Remodeling in Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease Patients Requiring New Arteriovenous Fistula (NCT02414204). Stand des Eintrags: 26.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02414204	NCT02414204	A1
735	Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure (2011): PAH-D - DelIVery for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Clinical Study (NCT01321073). Stand des Eintrags: 20.04.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01321073	NCT01321073	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
736	Imperial College London (2011): CRO1824 - A Double-blind, Randomized, Crossover Clinical Study to Assess the Efficacy of Qutenza® for the Reduction of Site Pain Caused by Continuous Subcutaneous Infusion of Remodulin®, in Pulmonary Arterial Hypertension Patients (NCT01393795). Stand des Eintrags: 19.02.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01393795	NCT01393795	A1
737	Actelion (2011): AC-066A302 - An Open-label Extension of Study AC-066A301 Investigating the Safety and Tolerability of ACT-385781A in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01470144). Stand des Eintrags: 14.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01470144	NCT01470144	A5
738	University of Cincinnati (2011): RESAPH 1 - Registry of Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (RESAPH) (NCT01467791). Stand des Eintrags: 04.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01467791	NCT01467791	A1
739	IRCCS San Raffaele (2007): HSRRM1999/4 - Effect of Chronic Administration of Sildenafil on Endothelial Function in Men With Diabetes (NCT00420901). Stand des Eintrags: 09.01.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00420901	NCT00420901	A1
740	United Therapeutics (1999): 199/14287, UTC-FDR001545, UTC-P01-04 - Phase III Randomized Study of UT-15 in Patients With Primary Pulmonary Hypertension (NCT00004497). Stand des Eintrags: 24.03.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00004497	NCT00004497	A2/A3
741	Pfizer (2005): A1481210 - An Open Label, Multicenter Study to Measure Treatment Responsiveness of Quality of Sexual Life Questionnaire in the Female Partner of Men With Erectile Dysfunction Treated With Viagra (Sildenafil Citrate) (NCT00245596). Stand des Eintrags: 22.02.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00245596	NCT00245596	A1
742	Mayo Clinic (2007): 328-04, 2003-0359 - Pfizer - The Effect of Chronic Statin Therapy on Peripheral Arterial Tone Response to Sildenafil Citrate (Viagra), and on Erectile Function in Men With Coronary Artery Endothelial Cell Dysfunction (NCT00587379). Stand des Eintrags: 12.01.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00587379	NCT00587379	A1
743	University of Montana (2013): UM82-13, N66001-10-C-2134 - Enhancing Physical Performance and Mitigating Acute Mountain Sickness Via Pharmaceutical Intervention While at Altitude (NCT01902758). Stand des Eintrags: 28.01.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01902758	NCT01902758	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
744	Keogh Institute for Medical Research (2007): Protocol No. 2005-166, Australia CTN: 2007/288 - Efficacy and Safety Study of Using Oral Sildenafil and Intracavernosal Alprostadil Injection as a Combined Pharmacotherapy for Men With Difficult to Treat Erectile Dysfunction. (NCT00507286). Stand des Eintrags: 27.01.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00507286	NCT00507286	A1
745	SELARL du Dr Jacques BUVAT (2005): TADTEST - Double-Blind, Placebo Controlled Randomized Study of Co-Administering Testosterone With PDE5 Inhibitors in Patients Non-Responders to PDE5 Inhibitors Alone (NCT00244023). Stand des Eintrags: 22.08.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00244023	NCT00244023	A1
746	Sanofi (2009): ACT10775, EudraCT:2009-009936-56 - Randomized, Double-blind, Placebo and Active Controlled Study of the Activity of SAR407899A Single-dose on the Ability to Increase Duration of Penile Rigidity, Under Experimental Condition, in Patients With Mild to Moderate Erectile Dysfunction (ED). (NCT00914277). Stand des Eintrags: 29.04.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00914277	NCT00914277	A1
747	Rabin Medical Center (2012): RMCVAR1234 - Vardenafil as add-on Therapy for Patients With Pulmonary Hypertension Treated With Inhaled Iloprost (NCT01649739). Stand des Eintrags: 24.07.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01649739	NCT01649739	A5
748	GlaxoSmithKline (2007): AMB107816 - Study AMB107816, Clinical Evaluation of GSK1325760A in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)- An Open-Label Phase II/III Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of GSK1325760A -<Classification: Exploratory and Confirmatory Clinical Trial> (NCT00540436). Stand des Eintrags: 11.10.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00540436	NCT00540436	A5
749	Universitaire Ziekenhuizen Leuven (2013): CAPITL safety - Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers (CAPITL): a First-in-men Study (NCT01886443). Stand des Eintrags: 24.09.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01886443	NCT01886443	A1
750	Universitaire Ziekenhuizen Leuven (2014): CAPITL RCT - Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers (CAPITL): a First-in-men Study (NCT02251041). Stand des Eintrags: 16.12.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02251041	NCT02251041	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
751	Mayo Clinic (2009): 09-003303, 1R01HL08415501A2 - Specific Aims 3: Define in Hospitalized Decompensated CHF Patients With Renal Dysfunction, the Renal Actions of Low Dose Intravenous Infusion of BNP in the Presence and Absence of Acute PDE V Inhibition in Improving Renal Function (NCT00972569). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00972569	NCT00972569	A1
752	Yuhan Corporation (2011): YHD1023-201 - Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo/Active-controlled, Phase II Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of YHD1023 in Patients With Erectile Dysfunction (NCT01423370). Stand des Eintrags: 30.07.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01423370	NCT01423370	A1
753	Hanmi Pharmaceutical Company Limited (2013): HM-BOTAN-101 - An Open-label, Randomized, Single-dose, 2-way Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics of Traclear 62.5 mg Tablets and HGP1206 125mg 1 Tablet in Healthy Male Volunteers (NCT01864863). Stand des Eintrags: 29.05.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01864863	NCT01864863	A1
754	Pfizer (2008): B1321001 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Safety And Efficacy Study Of Sitaxsentan Sodium In Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00795639). Stand des Eintrags: 04.03.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00795639	NCT00795639	A6
755	Pfizer (2012): A1481304 - A Local, Multicentre, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy For Subjects Who Completed A1481156 Study And Are Judged By The Investigator To Derive Clinical Benefit From Continued Treatment With Sildenafil For Subjects In India (NCT01582438). Stand des Eintrags: 01.06.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01582438	NCT01582438	A5
756	Thrombologic ApS (2012): THR-PS-03, 2011-002254-31 - Double-blinded, Randomized Trial in Severe Pneumonia Patients With Severe Sepsis Investigating the Safety and Efficacy of Co-administration of Iloprost and Ascending Doses of Eptifibatide Compared to Low-molecular-weight Heparin (NCT01532544). Stand des Eintrags: 21.04.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01532544	NCT01532544	A1
757	University of Alberta (2011): 2011-LR-001 - Vasopressin and Inhaled Prostacyclin in Pediatric Pulmonary Hypertension (NCT01370096). Stand des Eintrags: 14.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01370096	NCT01370096	A1
758	New England Research Institutes (1999): 317, U01HL065232, U01HL065233, U01HL065238, U01HL065239, U01HL065244, U01HL065260 - Thalassemia Clinical Research Network (TCRN) (NCT00000623). Stand des Eintrags: 03.03.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL:	NCT00000623	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00000623		
759	Stanford University (2012): 25471 - Combined Inhaled Nitric Oxide and Inhaled Prostacyclin After Cardiac Surgery for Heart Transplantation and for Left Ventricular Assist Device Placement (NCT01717209). Stand des Eintrags: 29.10.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01717209	NCT01717209	A1
760	Catholic University of the Sacred Heart (2009): AABR-0609 - Heparin Versus Prostacyclin in Continuous Hemodiafiltration for Acute Renal Failure: Effects on Platelet Responsiveness in the Systemic Circulation and Across the Filter. (NCT00890214). Stand des Eintrags: 28.04.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00890214	NCT00890214	A1
761	Pfizer (2008): A1481259 - Case Crossover Study of PDE5 Inhibitor Exposure as a Potential "Trigger Factor" for Acute NAION (NCT00759174). Stand des Eintrags: 08.08.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00759174	NCT00759174	A1
762	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2006): 060202, 06-H-0202 - Cardiopulmonary Function Assessment and NO Based Therapies for Patients With Hemolysis-Associated Pulmonary Hypertension (NCT00352430). Stand des Eintrags: 06.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00352430	NCT00352430	A1
763	Rio de Janeiro State University (2009): DAFA06 - A Single-Blind, Controlled, Randomized, Parallel-Group Study of the Efficacy of Patients' Awareness on the Composition of the Experimental Drug in the Treatment of Erectile Dysfunction. (NCT00882934). Stand des Eintrags: 15.04.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00882934	NCT00882934	A1
764	Thrombologic ApS (2010): THR-PS-02 - A Single Center, Open, Randomized, Placebo-controlled Study Investigating the Safety of Administration of Ilomedin® in Addition to Standard Treatment in Patients Having Undergone Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI) (NCT01179776). Stand des Eintrags: 01.06.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01179776	NCT01179776	A1
765	Aga Khan University (2006): 4-22-3/05/RDC/AKU/3479 - Trial of Inhaled Alprostadil to Improve Hypoxia and Pulmonary Hypertension (NCT00314548). Stand des Eintrags: 18.05.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00314548	NCT00314548	A1
766	Daewoong Pharmaceutical Co. LTD. (2012): DW_SDF001 - Nurigra Chewable Tablet in Healthy Adult Male Volunteers (NCT01651858). Stand des Eintrags: 25.07.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01651858	NCT01651858	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
767	Tongji University (2008): EVALUATION-01 - Multi-centre, Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension With Vardenafil in China (NCT00718952). Stand des Eintrags: 11.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00718952	NCT00718952	A2/A3
768	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2005): P020305 - Evaluation of the Therapeutic Effects of Escitalopram in Pulmonary Hypertension, Either Primary or Associated (NCT00190333). Stand des Eintrags: 17.02.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00190333	NCT00190333	A2/A3
769	Mansoura University (2015): TZewin132015 - Role of Low-intensity Shock Wave Therapy in Penile Rehabilitation Post Nerve Sparing Radical Cysto-prostatectomy (NCT02422277). Stand des Eintrags: 04.05.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02422277	NCT02422277	A1
770	Encysive Pharmaceuticals (2004): STRIDE 2 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Safety and Efficacy Study of Sitaxsentan Sodium (Thelin™) Treatment With an Open-Label Bosentan Arm in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT00080457). Stand des Eintrags: 08.11.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00080457	NCT00080457	A2/A3
771	Rambam Health Care Campus (2010): 0273-10CTIL - Impact of Hemo-dialysis Therapy on Blood Levels of Treprostenil in End Stage Renal Disease Patients With Pulmonary Hypertension (NCT01234571). Stand des Eintrags: 03.11.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01234571	NCT01234571	A1
772	Rune Rasmussen (2011): 2011-002798-50 - Effect of Prostacyclin Infusion on Cerebral Vessels, Cerebral Bloodflow and Cerebral Metabolism in Patients With Subarachnoid Haemorrhage (NCT01447095). Stand des Eintrags: 18.07.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01447095	NCT01447095	A1
773	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2010): 100097, 10-H-0097 - A Study of the Kinetics of Lymphoid Cells in Patients With Monoclonal B-Cell Lymphocytosis (MBL), Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL), Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Healthy Volunteers. (NCT01117142). Stand des Eintrags: 06.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01117142	NCT01117142	A1
774	GlaxoSmithKline (2016): 201614 - An Open Label, Single-arm Study Evaluating a New Thermostable Formulation of FLOLAN™ in Japanese Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT02705807). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02705807	NCT02705807	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
775	Eco Fusion (2016): 008 - Stress Management Using an App to Improve Response With PDE5 Inhibitors in Men With Erectile Dysfunction. (NCT02757807). Stand des Eintrags: 19.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02757807	NCT02757807	A1
776	Glostrup University Hospital, Copenhagen (2007): KA-20060086 - Migraine Inducing Effects and Changes in Brain Haemodynamics of PGI2 (NCT00510172). Stand des Eintrags: 30.07.2007. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00510172	NCT00510172	A1
777	GlaxoSmithKline (2007): AMB107818 - Study AMB107818, Clinical Evaluation of GSK1325760A in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)- An Open Label Study of GSK1325760A to Evaluate the Safety and Efficacy of GSK1325760A - a Long-term Extension Study - (NCT00554619). Stand des Eintrags: 01.11.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00554619	NCT00554619	A5
778	Cedars-Sinai Medical Center (2014): Pro00033300 - Sodium Nitrate to Improve Blood Flow (NCT02847975). Stand des Eintrags: 25.07.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02847975	NCT02847975	A1
779	Bayer (2009): 13796, 2009-012363-34 - A Randomized, Double-blind, 2-way Crossover, Placebo-controlled Study to Investigate the Influence of a Single-dose of Moxifloxacin on the QTc Interval in Healthy Male and Female Subjects for Positive Control Validation in Selected Centers of the PATENT-1 Trial (NCT01014247). Stand des Eintrags: 31.05.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01014247	NCT01014247	A1
780	University Medicine Greifswald (2013): LPS-1, LPS-1-2013 - LPS (Lenus Pro Safety) - Study in Pulmonary Hypertension (PH) (NCT01979822). Stand des Eintrags: 03.11.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01979822	NCT01979822	A5
781	Bayer (2008): 10898, GSK 001 - A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vardenafil Administered for 12 Weeks in a Flexible-dose Regimen Compared to Placebo in Male Erectile Dysfunction Subjects (NCT00656188). Stand des Eintrags: 09.10.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00656188	NCT00656188	A1
782	Cedars-Sinai Medical Center (2014): NANO3 - Not Provided (NCT02147639). Stand des Eintrags: 22.05.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02147639	NCT02147639	A1
783	The Cleveland Clinic (2012): Tonella1 - Endothelial Function in Patients With Scleroderma or Cirrhosis With and Without Pulmonary Hypertension (NCT01729611). Stand des Eintrags: 20.08.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01729611	NCT01729611	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
784	University College, London (2014): 13/0417, 2014-001101-40 - A Phase II, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Investigate Pharmacokinetics (PK), Safety and Efficacy of Intravenous Factor XIII Treatment in Patients With Systemic Sclerosis (NCT02551042). Stand des Eintrags: 27.05.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02551042	NCT02551042	A1
785	Beersheva Mental Health Center (2005): BMHC-3973 - Transdermal Testosterone Gel Prn Application for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women: A Controlled Study (NCT00140153). Stand des Eintrags: 23.11.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00140153	NCT00140153	A1
786	Bayer (2008): 10781 - A National, Multicentre, Open Label, Flexible Dose, Twelve Week Treatment to Assess the Efficacy and Safety of 5mg, 10mg and 20mg Bay 38-9456, a Phosphodiesterase Type V Inhibitor, in the Treatment of Male Patients With Erectile Dysfunction (NCT00654914). Stand des Eintrags: 18.12.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00654914	NCT00654914	A1
787	University of Edinburgh (2009): 2007/W/CRC/02, CTA# 2006-002004-33, 06/MRE10/69 - The Effect of Sitaxsentan Once Daily Dosing on Proteinuria, 24-Hour Systemic Blood Pressure, and Arterial Stiffness in Subjects With Chronic Kidney Disease (NCT00817037). Stand des Eintrags: 05.01.2009. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00817037	NCT00817037	A1
788	Seoul National University Hospital (2011): RaynaudSNUH - Comparison of Phosphodiesterase-5 Inhibitor and Calcium Channel Inhibitor for the Treatment of Secondary Raynaud Phenomenon, Double Blind, Randomized, Cross-over Trial (NCT01280266). Stand des Eintrags: 07.12.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01280266	NCT01280266	A1
789	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2001): 010223, 01-H-0223 - Inhaled Nitric Oxide and Transfusion Therapy for Patients With Sickle Cell Anemia and Secondary Pulmonary Hypertension (NCT00023296). Stand des Eintrags: 10.11.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00023296	NCT00023296	A1
790	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France (2010): C07-25 - Effect of a Receptor Antagonist of Endothelin 1 (Sitaxsentan, Thelin) on Bronchial Remodeling in Severe Asthma With Fixed Bronchial Obstruction (NCT01050491). Stand des Eintrags: 09.05.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01050491	NCT01050491	A1
791	Centre Hospitalier Universitaire de Nīmes (2014): PHRC-N/2013/SD-01, 2014-A00486-41 - The Effectiveness of Low Energy Shockwave Therapy for Improving Erectile Dysfunction in Men: a Double Blind Randomized Controlled Trial (NCT02304679). Stand des Eintrags: 17.06.2016. [Zugriff:	NCT02304679	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02304679		
792	Woodbury, Michel, M.D. (2013): NOEL 2011 - 9 wk, Randomized, 2-blind, Placebo-controlled, 2X2 Cross-over Phase 1 Study of 25 mg of Scelectium Tortuosum (as Zembrin®) in Aged Normals to Find Effects on Mental, Emotional and Cognitive Safety Measures and Cytokines. (NCT01805518). Stand des Eintrags: 04.03.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01805518	NCT01805518	A1
793	Southern California Institute for Research and Education (2015): OSA-PH-001 - Not Provided (NCT02368171). Stand des Eintrags: 12.02.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02368171	NCT02368171	A1
794	Vanderbilt University (2014): 110206-substudy - Renin-Angiotensin and Fibrinolysis Interaction in Humans: Effect of Long-term PDE-5 Inhibition on Glucose Homeostasis. Sub-study (NCT02129725). Stand des Eintrags: 18.03.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02129725	NCT02129725	A1
795	The Nazareth Hospital (2012): nazh7343ctil - Potentially Nephroprotective Effects of Carnitine and Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Agent Against Contrast Media-induced Nephropathy (CMN): A Double Blind Randomized Study (NCT01564303). Stand des Eintrags: 24.03.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01564303	NCT01564303	A1
796	Pfizer (2007): A3711044 - A Multi-center, Randomized, Parallel Group, Double-blind, Placebo Controlled Proof of Concept and Dose Ranging Study With an Active Control to Assess the Efficacy and Safety/Tolerability of UK-369,003 Immediate Release (IR) and Modified Release (MR) in the Treatment of Men With Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) With and Without Erectile Dysfunction (ED) (NCT00457457). Stand des Eintrags: 27.10.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00457457	NCT00457457	A1
797	University of California, Davis (2007): 200513528 - Pelvic Angiography in Non-Responders to Phosphodiesterase-5 Inhibitors (PANPI) (NCT00574184). Stand des Eintrags: 25.03.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00574184	NCT00574184	A1
798	Astellas Pharma Inc (2016): DorDM002 - Combination of Beraprost Sodium Tablets (Dorner) and Aspirin for Prevention of Arteriosclerosis Progress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (NCT02786979). Stand des Eintrags: 17.06.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02786979	NCT02786979	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
799	Seoul National University Hospital (2013): BESTinDN-001 - Effect of Beraprost Sodium on Arterial Stiffness in Patients With Type 2 Diabetic Nephropathy (BESTinDN Study) (NCT01796418). Stand des Eintrags: 13.12.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01796418	NCT01796418	A1
800	Rigshospitalet, Denmark (2012): ET Abdominal - The Effect of Prostacyclin on Haemostasis as Evaluated by Thrombelastography and Endothelial Markers in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. A Pilot Study (NCT01528943). Stand des Eintrags: 07.02.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01528943	NCT01528943	A1
801	Toray Industries, Inc (2011): 100CRS03 - A Pharmacokinetic Study of TRK-100STP -A Single Oral Administration Study in Japanese Patients With Renal Impairment as Compared to Subjects With Normal Renal Function (NCT01443429). Stand des Eintrags: 03.03.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01443429	NCT01443429	A1
802	Astellas Pharma Inc (2011): 533-CL-006 - A Pharmacokinetic Study of TRK-100STP -A Single Oral Administration Study in Japanese, Chinese, and South Korean Non-elderly Healthy Adult Males - (NCT01423435). Stand des Eintrags: 02.10.2011. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01423435	NCT01423435	A1
803	Actelion (2010): AC-051-207 - Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Cross-over Study to Demonstrate That a Single Infusion of Tezosentan Has Minimal Effect on Blood Pressure in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension, Treated With Endothelin Receptor Antagonists, Phosphodiesterase-5 Inhibitors or a Combination of Both. (NCT01094067). Stand des Eintrags: 13.07.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01094067	NCT01094067	A6
804	Toray Industries, Inc (2010): 100CRS02/533-CL-003 - TRK-100STP PhaseIIb/III Clinical Study - Chronic Renal Failure (Primary Glomerular Disease/Nephrosclerosis) (NCT01090037). Stand des Eintrags: 03.02.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01090037	NCT01090037	A1
805	Actelion (2010): AC-051-206 - Multicenter, Open-label, Non-comparative, Proof-of-concept, Phase 2a Study to Evaluate the Effect of a Single Infusion of Tezosentan on Pulmonary Vascular Resistance in Patients With Stable, Chronic Pulmonary Arterial Hypertension, Currently Not Treated With Endothelin Receptor Antagonists, Phosphodiesterase-5 Inhibitors or Prostacyclines (NCT01077297). Stand des Eintrags: 13.07.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01077297	NCT01077297	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
806	Yonsei University (2010): BER-CL-AKR-2009-01 - The Effect of Prostaglandin I2 (Beraprost Na), Administered Orally for Eight Weeks, on the Endothelial Cell Functional Disorder in Type II Diabetes Mellitus Patients With Symptoms of a Minute Peripheral Blood Flow Disorder (NCT01061060). Stand des Eintrags: 11.02.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01061060	NCT01061060	A1
807	Seoul National University Hospital (2010): Beraprost-01 - Effects of PGI2 Analogue Use on the Development of Chronic Allograft Nephropathy (NCT01056835). Stand des Eintrags: 24.05.2015. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01056835	NCT01056835	A1
808	(2009): BPS-MR-PAH-204 - An Open-label Extension of BPS-MR-PAH-203 in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Patients (NCT00990314). Stand des Eintrags: 19.05.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00990314	NCT00990314	A5
809	Lung Biotechnology PBC (2009): BPS-MR-PAH-203 - A 12-week, Double-blind, International, Multicenter, Dose-response Study of the Safety and Efficacy of Beraprost Sodium Modified Release (BPS-MR) in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT00989963). Stand des Eintrags: 16.04.2013. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00989963	NCT00989963	A6
810	(2008): BPS-MR-PAH-202 - An Open-Label Extension of BPS-MR-PAH-201 in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Patients. (NCT00792571). Stand des Eintrags: 19.05.2014. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00792571	NCT00792571	A5
811	(2008): BPS-MR-PAH-201 - A Multi-Center, Open-Label, Multiple Dose, Dose Finding Study Exploring the Safety and Tolerability of Beraprost Sodium Modified Release in PAH Patients (NCT00781885). Stand des Eintrags: 13.04.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00781885	NCT00781885	A5
812	Astellas Pharma Inc (2008): 533-CL-005 - TRK-100STP Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers - Evaluation of Pharmacokinetic Interaction Between TRK-100STP and Kremezin (NCT00719758). Stand des Eintrags: 09.10.2008. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00719758	NCT00719758	A1
813	Actelion (2007): AC-051-306 - Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tezosentan in Patients With Acute Heart Failure. (NCT00525707). Stand des Eintrags: 11.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00525707	NCT00525707	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
814	Actelion (2007): AC-051-307 - Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tezosentan in Patients With Acute Heart Failure. (NCT00524433). Stand des Eintrags: 11.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00524433	NCT00524433	A1
815	Actelion (2007): AC-051-350 - Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Tezosentan in Patients With Pre-operative Pulmonary Hypertension, Due to Left Heart Disease, Undergoing Cardiac Surgery (NCT00458276). Stand des Eintrags: 11.02.2010. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00458276	NCT00458276	A1
816	Danish Cancer Society (2014): PROCAN - PROCAN: Sexual and Urological Rehabilitation to Men Operated for Prostate Cancer and Their Partners: A Randomized Controlled Intervention Study (NCT02103088). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02103088	NCT02103088	A1
817	Pfizer (2006): A3191331 - Gastrointestinal (GI) Randomized Event And Safety Open-Label NSAID Study (GI-Reasons): A Randomized, Open-Label, Blinded-Endpoint, Parallel-Group Trial Of GI Safety Of Celecoxib Compared With Non-Selective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDS) In Osteoarthritis Patients (NCT00373685). Stand des Eintrags: 02.02.2012. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00373685	NCT00373685	A1

Tabelle 4-108 (Anhang): Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in EU-CTR)

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
818	NOVARTIS FARMA (2011): CQTI571A2102 - A non-randomized, multiple dose, three treatment period, open-label, single sequence, single group study to evaluate the pharmacokinetic effect of two doses of QTI571 (imatinib) on the co-administered drugs sildenafil and bosentan in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients. (2010-021344-17). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021344-17	2010-021344-17	A5
819	Rigshospitalet (2006): 01000 - Bosentan and Sildenfil for patients with Eisenmenger syndrome (2006-000021-57). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000021-57	2006-000021-57	A1
820	Lilly Deutschland GmbH (2008): H6D-CR-S024 - A Comparison of Psychosocial Outcomes Following Tadalafil Once a Day or PDE5 Inhibitor As Needed in Men With Erectile Dysfunction. (2008-001055-21). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001055-21	2008-001055-21	A1
821	SELARL du Docteur Jacques BUVAT (2005): JB001/2005 - Double blind, placebo controlled randomized study of the effects of co-administering testosterone with PDE V inhibitor in ED patients non responders to PDE V inhibitors alone (2005-000852-34). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000852-34	2005-000852-34	A1
822	ICIN (2008): 03602 - The role of Bosentan in fontan patients: improvement of aerobic capacity (2008-004533-21). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004533-21	2008-004533-21	A1
823	Medical Sciences, Akademiska sjukhuset (2006): PDE5 - Fosfodiesterashämmares akuta hemodynamiska effekter vid pulmonell hypertension och utvärdering av kväveoxid mätningar som icke-invasiv diagnostisk metod (2006-005239-32). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005239-32	2006-005239-32	A8
824	Imperial College London (2011): CRO1824 - A double-blinded, randomized, crossover clinical study to assess the efficacy of Qutenza (capsaicin 8% patches) for the reduction of site pain caused by continuous subcutaneous infusion of Remodulin (treprostinil sodium), in Pulmonary Arterial Hypertension Patients (2011-001312-59). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001312-59	2011-001312-59	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
825	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2004): AC-052-364 - Endothelin antagonist trial in mildly symptomatic PAH patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety, and tolerability of bosentan in patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension (2004-000478-30). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000478-30	2004-000478-30	A2/A3
826	VU University Medical Centre (2006): 252313 - A phase II open-label safety and efficacy study. (2006-002081-19). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002081-19	2006-002081-19	A5
827	Lilly ICOS LLC (2005): H6D-MC-LVGY - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of the Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Tadalafil in the Treatment of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (2005-002692-33). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002692-33	2005-002692-33	A2/A3
828	Bayer AG (2011): BAY38-9456/12912 - Prospective Case Crossover Study to Assess Whether PDE5 Inhibitor Exposure in Men Increases the Risk for the Development of Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) (2010-023586-22). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023586-22	2010-023586-22	A1
829	Myogen, Inc (2005): AMB-320/321-E - A Long-Term Study of Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension Subjects Having Completed AMB-320 or AMB-321 (2005-001193-28). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001193-28	2005-001193-28	A2/A3
830	ACTELION Pharmaceuticals Ltd (2010): AC-066A302 - An open-label extension of study AC-066A301 investigating the safety and tolerability of ACT-385781A in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) (2010-018320-10). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018320-10	2010-018320-10	A5
831	Pfizer Ltd. (2008): B1321003 - A PHASE 3, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF MONOTHERAPY SITAXSENTAN SODIUM VERSUS COMBINATION THERAPY WITH SITAXSENTAN SODIUM AND SILDENAFIL CITRATE IN SUBJECTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION WHO HAVE COMPLETED STUDY B1321001 (2008-005887-14). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005887-14	2008-005887-14	A2/A3

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
832	Justus Liebig Universität Gießen (2015): 250774 - RIGHT HEART Study - Right ventricular hemodynamic evaluation and response to treatment (2015-002835-17). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002835-17	2015-002835-17	A1
833	ao. Univ. Prof. Dr. Elisabeth Aberer (2006): none - Offene, monozentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, einfach blinde und Observer-blinde klinische Studie bei PatientInnen mit Raynaud Syndrom mit / ohne progressiver systemischer Sklerodermie zur systemischen Therapie mit Iloprost versus Placebo (2006-000905-41). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000905-41	2006-000905-41	A1
834	Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium (2010): R096769PRE3008 - Phosphodiesterase-5 Inhibitor (2009-013616-12). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013616-12	2009-013616-12	A1
835	Bayer AG (2013): Bay63-2521/16719 - Open-label, international, multicenter, single-arm, uncontrolled, phase IIIb study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) (2013-001759-10). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001759-10	2013-001759-10	A5
836	John Pernow (2007): BANDY 070112 - Effect of bosentan on macro- and microvascular function in patients with type 2 diabetes (2007-000221-22). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000221-22	2007-000221-22	A1
837	Bayer AG (2012): BAY63-2521/16097 - An open-label phase IIIb study of riociguat in patients with in-operable CTEPH, or recurrent or persisting PH after surgical treatment who are not satisfactorily treated and cannot participate in any other CTEPH trial (2012-002104-40). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002104-40	2012-002104-40	A1
838	Medizinische Universität Graz, Klin. Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie (2011): POPH - AMBRISENTAN FOR TREATMENT OF PORTOPULMONARY HYPERTENSION (POPH): A PILOT STUDY (2011-001139-22). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001139-22	2011-001139-22	A1
839	Lund University Hospital (2004): Iloprost - Behandling av förhöjt pulmonellt arteriellt tryck med inhalerad iloprost (2004-001551-11). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001551-11	2004-001551-11	A8

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
840	Med. Univ. Wien, Univ. Klinikum für Interne Medizin III (2011): Bosentan for HPS - Bosentan for treatment ofhepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis - a prospective double blind randomized controlled clinical study (2010-023366-49). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023366-49	2010-023366-49	A1
841	St George's University of London (2015): 14.0189 - Perfusion by Arterial Spin labelling following Single dose Tadalafil In Small vessel disease (2015-001235-20). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001235-20	2015-001235-20	A1
842	MRN-Medical Research Network GmbH (2010): 116-02 - Double Blind Controlled Clinical Investigation into the Efficacy and Tolerability of subcutaneously administered Treprostinil Sodium in Patients with Severe (inoperable) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (2008-006441-10). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006441-10	2008-006441-10	A1
843	United Therapeutics Corporation (2009): TDE-DU-202 - DISTOL-EXT:Digital Ischaemic Lesions in Scleroderma treated with Oral Treprostinil Diethanolamine: An open-label multicenter extension study (2008-006978-15). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006978-15	2008-006978-15	A1
844	Bayer AG (2014): BAY63-2521/16277 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) (2014-001353-16). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001353-16	2014-001353-16	A1
845	United Therapeutics Corporation (2009): TDE-PH-308 - A 16-Week, International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (2009-009366-13). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009366-13	2009-009366-13	A6
846	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2014): AC-055E201 - Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, parallel-group, 24-week study to assess the efficacy, safety and tolerability of macitentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2013-002950-56). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002950-56	2013-002950-56	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
847	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2011): AC-055C301 - Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of macitentan in patients with ischemic digital ulcers associated with systemic sclerosis (2010-022710-77). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022710-77	2010-022710-77	A1
848	Myogen, Inc (2007): AMB-320 - Ambrisentan in PAH - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (2005-000812-29). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000812-29	2005-000812-29	A2/A3
849	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2015): AC-055-403 - A prospective, multicenter, single-arm, open-label, phase 4 study to evaluate the effects of macitentan on Right vEntricular remodeling in Pulmonary ArterIal hypeRtension assessed by cardiac magnetic resonance imaging (2014-004066-20). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004066-20	2014-004066-20	A1
850	Bayer HealthCare AG (2011): Bay 63-2521/14554 - Acute hemoDynamic effects of RIociguat (BAY 63-2521) in patients with puLmonary hypertension Associated with diasTolic heart failurE (DILATE 1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study in three ascending dose cohorts. (2010-018436-41). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018436-41	2010-018436-41	A1
851	Novartis Pharma Services AG (2009): CQTI571A2301 - A 24-week randomized placebo-controlled, double-blind multi-center clinical trial evaluating the efficacy and safety of oral QTI571 as an add-on therapy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension: Imatinib in Pulmonary arterial hypertension, a Randomized, Efficacy Study (2009-012057-38). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012057-38	2009-012057-38	A2/A3
852	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2014): AC-055E202 - Long term, multicenter, single-arm, open-label extension study of the MERIT-1 study, to assess the safety, tolerability and efficacy of macitentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) (2013-003457-25). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003457-25	2013-003457-25	A1
853	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2013): AC-055-308 - Long term, single-arm, open-label extension study of protocol AC-055-305 to assess the safety, tolerability and efficacy of macitentan in subjects with Eisenmenger Syndrome (2012-004411-31). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004411-31	2012-004411-31	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
854	GlaxoSmithKline Research & Development, Ltd (2010): AMB114588 - An open-label, long term extension study for treatment of pulmonary arterial hypertension in paediatric patients aged 8 years up to 18 years who have participated in AMB112529 and in whom continued treatment with ambrisentan is desired (2010-021572-29). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021572-29	2010-021572-29	A1
855	United Bristol Healthcare Trust (2005): CH/2005/1944 - Oxidative Stress in children undergoing cardiopulmonary bypass: A trial of Sildenafil therapy (2005-004171-37). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004171-37	2005-004171-37	A1
856	Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH (2014): 2014-05ED - Early Treatment of Borderline Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Systemic Sclerosis (SSc-APAH) (2014-001882-28). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001882-28	2014-001882-28	A2/A3
857	Herlev Gentofte Hospital (2016): ETLAS - Effect of Tadalafil on cerebral large arteries in stroke patients. (2016-000896-26). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000896-26	2016-000896-26	A1
858	Bayer HealthCare AG (2014): BAY63-2521/13605 - A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to investigate the efficacy and safety of riociguat (0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg and 2.5 mg TID) in patients with symptomatic pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias (IIP) (2010-024332-42). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024332-42	2010-024332-42	A1
859	ACTELION Pharmaceuticals Ltd. (2015): AC-055-404 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective, multicenter, parallel group study to assess the safety and efficacy of macitentan in patients with portopulmonary hypertension (2014-004624-21). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004624-21	2014-004624-21	A1
860	Imperial College London (2008): CRO826 - Treatment of Pulmonary Hypertension and Sickle Cell Disease with Sildenafil Therapy (2007-000446-12). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000446-12	2007-000446-12	A1
861	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2011): AC-055C302 - Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of macitentan in patients with ischemic digital ulcers associated with systemic sclerosis (2010-022969-95). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022969-95	2010-022969-95	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
862	Lilly ICOS LLC (2006): H6D-MC-LVHG - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, 5-Group, Multinational Study to Evaluate the Efficacy, Dose Response, and Safety of Tadalafil Once-a-Day Dosing for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (2006-001958-27). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001958-27	2006-001958-27	A1
863	Eli Lilly and Company (2008): H6D-MC-LVHJ(a) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Tadalafil for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (2008-002841-21). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002841-21	2008-002841-21	A1
864	Medizinische Universität Graz (2008): - Frühtherapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) (2007-004288-23). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004288-23	2007-004288-23	A5
865	Bayer HealthCare AG (2013): BAYq6256/16483 - A multi-center, open-label, randomized cross-over study to compare the acute tolerability and pharmacokinetics of BAY Q 6256 (iloprost; Ventavis) inhalation using the I-Neb nebulizer and the FOX nebulizer in patients with pulmonary arterial hypertension (2013-002783-12). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002783-12	2013-002783-12	A2/A3
866	Prof. Sechtem, Department of Cardiology, Robert Bosch Hospital (2007): RBK091 - Application of Sildenafil in patients with documented coronary vasospasm in order to explore the pathophysiology of coronary vasospasm and the therapeutic effects of Sildenafil in patients suffering from coronary spas (2006-003116-22). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003116-22	2006-003116-22	A1
867	NHS Greater Glasgow, Yorkhill (2006): 05/CH/01 - Does pre-operative Sildenafil protect against pulmonary related complications following cardiopulmonary bypass? A randomised trial in children undergoing cardiac surgical repair (2005-001034-32). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001034-32	2005-001034-32	A1
868	Hospital of the university of munich (2008): Ilocard - perioperative morbidity and outcome in high risk cardiac surgical patients (2008-002090-12). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002090-12	2008-002090-12	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
869	Georg Hagmüller Institute for Vascular Research (2012): ILOFLOW1.0 - The intraoperative arterial measurement of the blood flow after Iloproststimulation in diabetics and non-diabetics: Implication for Outcome - prediction and perioperative therapy. (2011-004567-80). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004567-80	2011-004567-80	A1
870	Eli Lilly and Company Limited (2009): H6D-EW-LVIK - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect on Unassisted Erectile Function of the Early Use of Tadalafil 5 mg Once a Day and Tadalafil 20 mg On Demand Treatment for 9 Months in Subjects Undergoing Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy (2009-011850-17). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011850-17	2009-011850-17	A1
871	United Therapeutics Corporation (2012): TDE-PH-311 - An Open Label Extension Study of UT-15C in subjects with Pulmonary Arterial Hypertension- A long term follow up to protocol TDE-PH-310 (2012-000098-21). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000098-21	2012-000098-21	A5
872	Eli Lilly and Company (2005): H6D-MC-LVGX - An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of the Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Tadalafil in the Treatment of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (2005-002844-24). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002844-24	2005-002844-24	A5
873	United Therapeutics Corp. (2012): REM-PH-416 - A 16 Week, Open Label, Multi-Centre, Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Effects of a Rapid Dose Titration Regimen of Subcutaneous Remodulin® Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (2011-004631-31). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004631-31	2011-004631-31	A6
874	United Therapeutics Corporation (2009): TDE-DU-201 - DISTOL-1:Digital Ischaemic Lesions in Scleroderma treated with Oral Treprostinil Diethanolamine: A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study (2008-005018-39). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005018-39	2008-005018-39	A1
875	Eli Lilly and Company (2009): H6D-MC-LVID - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Global Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once Daily Dosing for 12 Weeks in Men with Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia. (2009-010739-42). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010739-42	2009-010739-42	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
876	Hôpital Erasme (2006): EMG-2006 - Etude des effets d'un antagoniste non spécifique de l'endothéline (le bosentan) sur l'activité orthosympathique et le chémoréflexe.. (2006-003133-33). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003133-33	2006-003133-33	A8
877	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2009): AC-063A302 - A Multicenter, Double-blind, Randomized Study comparing the Safety and Tolerability of Iloprost inhalation solution delivered by I-neb utilizing Power disc-15 and Power disc-6 in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (2009-011013-24). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011013-24	2009-011013-24	A5
878	Pfizer, Inc. (2015): A1481157 - A 7-Day, Open-Label, Multicenter, Pharmacokinetic (PK) Study (Part 1) Followed by A 7-Day, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Parallel Group Study (Part 2) of Intravenous (IV) Sildenafil in the Treatment of Neonates With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) or Hypoxic Respiratory Failure and at Risk for PPHN (2014-004166-23). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004166-23	2014-004166-23	A1
879	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2005): AC-052-366 - Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of bosentan in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) (2005-001965-33). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001965-33	2005-001965-33	A1
880	Bayer HealthCare AG (2008): BAY63-2521/12916 - A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with interstitial lung disease (2007-003928-37). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003928-37	2007-003928-37	A5
881	Medical University of Vienna (2014): RIO-40400 - Evaluation of the pharmacodynamic effects of riociguat in subjects with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction in a randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multicenter study (2014-003055-60). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003055-60	2014-003055-60	A1
882	Rigshospitalet (2008): 1-2007 - Effekten af Flolan® på hæmning af trombocytternes ADP receptor hos raske frivillige forsøgspersoner, evalueret med TEG Platelet Mapping™ Assay (2007-003816-77). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003816-77	2007-003816-77	A8

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
883	Bayer HealthCare AG, (2008): BAY63-2521/11349 - Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). (2008-003539-19). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003539-19	2008-003539-19	A1
884	United Therapeutics Corporation (2007): TDE-PH-304 - An Open-Label Extension Trial of UT-15C SR in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (2006-000804-18). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000804-18	2006-000804-18	A5
885	Novartis Pharma Services AG (2012): CLCZ696B2225 - An open label, three-period, single sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and sildenafil in subjects with mild to moderate hypertension (2012-001632-64). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001632-64	2012-001632-64	A5
886	ACTELION Pharmaceuticals Ltd. (2013): AC-055-311 - An extension of AC-055-310, a multi-center, open-label, single-arm, Phase 3b study of macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension to psychometrically validate the French, Italian and Spanish versions of the PAH-SYMPACT™ (2013-003489-15). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003489-15	2013-003489-15	A5
887	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2009): AC-055B201 - A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, parallel group study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of macitentan in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (2008-006054-17). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006054-17	2008-006054-17	A1
888	Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust (2014): 2014GU001B - A single-centre, placebo-controlled, double-blinded, randomized, cross-over study of Iloprost (Ventavis®) in patients with Eisenmenger syndrome (2014-000091-25). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000091-25	2014-000091-25	A1
889	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2013): AC-055-305 - A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, Phase 3 study to evaluate the effects of macitentan on exercise capacity in subjects with Eisenmenger Syndrome. (2012-003335-33). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003335-33	2012-003335-33	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
890	Actelion Pharmaceuticals Nederland bv (2010): AC-052-427 - Effects of bosentan in a HOMogenEous population of SSc subjects with a predefined restriction of blood flow in the hands (HOME) (2010-023908-27). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023908-27	2010-023908-27	A1
891	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2011): AC-052-374 - A prospective, multicenter, open-label extension of FUTURE 3 to assess the safety, tolerability and efficacy of the pediatric formulation of bosentan two versus three times a day in children with pulmonary arterial hypertension (2010-021793-12). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021793-12	2010-021793-12	A1
892	Juan Pedro Barret Nerín (2010): bosentan2010 - ESTUDIO DE LA EFICACIA DE BOSENTAN EN LA MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y DE LA CICATRIZACIÓN EN PACIENTES QUEMADOS (2010-023822-19). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023822-19	2010-023822-19	A8
893	The Newcastle Upon Tyne Hospital NHS Foundation Trust, Freeman Hospital (2014): RIOP-1 - Riociguat in patients with respiratory disease and hypoxia - a proof-of-concept study (2014-001008-23). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001008-23	2014-001008-23	A1
894	Rigshospitalet, Hjertemedicinsk afd. B (2009): vs.3.23-02-2009 - Sildenafil and diastolic dysfunction after AMI (2009-011006-42). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011006-42	2009-011006-42	A1
895	United Therapeutics Corporation (2012): TDE-PH-310 - Placebo-Controlled, Clinical Worsening Study of UT-15C in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Background Oral Monotherapy. (2012-000097-26). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000097-26	2012-000097-26	A2/A3
896	Eli Lilly and Company Limited (2010): H6D-CR-LVIW(a), Addendum 1 u.4 - A Phase 3b,randomized,double-blind,placebo-controlled parallel-design study to evaluate the efficacy and safety of tadalafil coadministered with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms(LUTS) and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia(BPH) (2010-020604-29). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020604-29	2010-020604-29	A1
897	Academic Medical Center (2014): DutchSTRIDER - The Dutch STRIDER (Sildenafil TheRapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction) Trial (2012-004112-63). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004112-63	2012-004112-63	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
898	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2005): AC-052-367 - An open-label, long-term, safety, and tolerability extension study using the pediatric formulation of bosentan in the treatment of children with idiopathic or familial pulmonary arterial hypertension who completed FUTURE 1 (2005-001967-70). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001967-70	2005-001967-70	A1
899	Aires Pharmaceuticals Inc (2012): AIR001-CS05 - A Phase 2, Multi-Center, Open-label, Randomized, Parallel-Dose Study to Determine the Safety and Efficacy of AIR001 in Subjects with WHO Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension (2012-000166-37). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000166-37	2012-000166-37	A2/A3
900	University Medical Center Groningen (2011): HFpEF - Effects of Sildenafil on pulmonary artery pressure in patients with heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension (2010-020153-14). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020153-14	2010-020153-14	A1
901	UZLeuven (2011): s53584 - The effect of Sildenafil citrate (Viagra ®) on stomach motility, gastric emptying and food intake in healthy volunteers (2011-004811-21). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004811-21	2011-004811-21	A1
902	Oy Eli Lilly Finland Ab (2004): H6D-HL-LVGD - Effect of Tadalafil on the Quality of Life and Sexual Life Satisfaction in Erectile Dysfunction (ED) Patients Previously Treated with other Oral ED therapy (2004-000580-10). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000580-10	2004-000580-10	A1
903	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (2008): 17/2008/U/Sper - PROMISE AMI (PROtection of coronary Microcirculation by Iloprost: Safety and Efficacy evaluation in Acute Myocardial Infarction treated by primary PCI) Pilot Study (2008-001325-34). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001325-34	2008-001325-34	A1
904	Pfizer Japan Inc (2015): A1481252 - A Phase 3, Multi-Center, Open-Label Study To Confirm Safety, Efficacy And Tolerability Of Sildenafil Citrate 20 Mg Three Times a Day (TID) In Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (2014-004167-20). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004167-20	2014-004167-20	A5
905	Lilly ICOS LLC (2006): H6D-MC-LVGH - Tadalafil 5 mg Once a Day Compared to Placebo in Improving Erectile Dysfunction and Sexual Quality of Life (2006-002922-51). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002922-51	2006-002922-51	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
906	ACTELION Pharmaceuticals Ltd. (2013): AC-055-310 - A multi-center, open-label, single-arm, Phase 3b study of macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension to psychometrically validate the French, Italian and Spanish versions of the PAH-SYMPACT (2013-003462-14). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003462-14	2013-003462-14	A5
907	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2004): AC-052-413 - Uncontrolled extension trial to protocol AC-052-406 to evaluate the long-term effects of bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease (TRUST-Extension) (2004-000745-37). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000745-37	2004-000745-37	A5
908	Dept of Dermatology (2005): Bosentan1 - Efficacy of Endothelin 1 receptor antagonist Bosentan in secondary Raynauds Syndrom (2004-002686-21). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002686-21	2004-002686-21	A1
909	Eli Lilly and Company Limited (2007): H6D-MC-LVHK(b) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Multicenter Study to Evaluate the Urodynamic Effects of Tadalafil Once a Day for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (2007-004321-15). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004321-15	2007-004321-15	A1
910	AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA (2010): Tad-10 - PHASE CONTRAST MAGNETIC RESONANCE (MR) IMAGING IN MONITORING THE EFFECTS OF TADALAFIL IN PATIENTS WITH OUT-OF-PROPORTION PULMONARY HYPERTENSION AND LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION (2010-022820-61). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022820-61	2010-022820-61	A1
911	Eli Lilly and Company (2013): H6D-MC-LVJJ - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tadalafil for Duchenne Muscular Dystrophy (2013-001194-25). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001194-25	2013-001194-25	A1
912	Imperial College London (2007): CRO529 - Safety and Tolerability of Sildenafil in Patients with Eisenmenger Physiology (2006-004705-26). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004705-26	2006-004705-26	A1
913	Bayer AG (2010): BAY63-2521/14308 - Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction (2009-015878-35). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	2009-015878-35	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
	search/search?query=eudract_number:2009-015878-35		
914	Eli Lilly and Company (2009): H6D-MC-LVHR - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil 2.5 and 5 mg Once Daily Dosing for 12 Weeks for the Treatment of Erectile Dysfunction and Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia in Men with Both Erectile Dysfunction and Benign Prostatic Hyperplasia. (2008-004337-25). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004337-25	2008-004337-25	A1
915	Litaphar S.L. (2016): LITA-001 - A prospesctive, open-label 12-weeks treatment study to determine the effect of tadalafil 5 mg on clitoral blood flow in menopausal and hipertensive women with sexual interest and arousal disorder (2016-001011-21). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001011-21	2016-001011-21	A1
916	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2014): A1481324 - A MULTINATIONAL, MULTICENTER STUDY TO ASSESS THE EFFECTS OF ORAL SILDENAFIL ON MORTALITY IN ADULTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) (2013-004362-34). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004362-34	2013-004362-34	A2/A3
917	ITALFARMACO (2006): DS/04/ENDO/01 - Chronic iloprost administration in scleroderma patients effect on disease progression, as assessed by skin fibrosis evaluation. A randomized, controlled, blind-observer, multicenter phase III study. (2004-002712-28). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002712-28	2004-002712-28	A1
918	National and Kapodistrial University of Athens (2011): WS982821 - The effects of acute sildenafil administration on inflammatory markers in patients with vasculogenic erectile dysfunction. (2011-005333-39). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005333-39	2011-005333-39	A1
919	University Hospital of Grenoble (2007): 0722 - Comparaison des effets du bosentan et de la pression positive continue sur les complications cardiovasculaires du syndrome d'apnées du sommeil (2007-005333-11). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005333-11	2007-005333-11	A8

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
920	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (2008): 18/2008/U/Sper - Safety and Efficacy in Percutaneous Coronary Intervention (2008-001319-39). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001319-39	2008-001319-39	A1
921	University Medical Center Groningen (UMCG) (2015): CEASESTIFFNESS - The Clinical Efficacy And Subclinical Effects on arterial STIFFNESS of bosentan therapy added to usual care in patients with systemic sclerosis with digital ulcers. (2014-002796-28). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002796-28	2014-002796-28	A1
922	Bayer HealthCare AG (2008): BAY63-2521/12935 - Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (2008-003610-94). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003610-94	2008-003610-94	A5
923	GlaxoSmithKline Research & Developement Ltd (2013): AMB116457 - An open-label extension study of the long-term safety, tolerability and efficacy of ambrisentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) (2012-001642-17). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001642-17	2012-001642-17	A1
924	Pfizer, Ltd. (2015): A1481304 - A Local, Multicentre, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy For Subjects Who Completed A1481156 Study And Are Judged By The Investigator To Derive Clinical Benefit From Continued Treatment With Sildenafil For Subjects In India (2015-002238-37). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002238-37	2015-002238-37	A5
925	ACTELION PHARMACEUTICALS LTD (2006): AC-052-321 - Effects of bosentan on morbidity and mortality in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis - a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, group sequential, phase III study (2006-001183-24). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001183-24	2006-001183-24	A1
926	Emotional Brain (2006): EB064 - Neural correlates of sexual arousal during treatment of testosterone combined with sildenafil in healthy female subjects with FSD. Effects of differing levels of attentional engagement on neural correlates of sexual arousal induced by an erotic fil (2006-005139-61). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005139-61	2006-005139-61	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
927	Pfizer Ltd. Ramsgate Road, Sandwich, Kent, UK (2007): A1481244 - A MULTINATIONAL, MULTICENTRE, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, DOUBLE-BLIND STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 1 MG, 5MG AND 20 MG TID OF ORAL SILDENAFIL IN THE TREATMENT OF SUBJECTS AGED 18 YEARS AND OVER WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) (2006-006748-76). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006748-76	2006-006748-76	A2/A3
928	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (2007): 66/2007/U/Sper - Pilot study on the short-term effects of Sildenafil on hemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients (2007-002688-28). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002688-28	2007-002688-28	A1
929	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2010): AC-052-373 - An open label, prospective multicenter study to assess the pharmacokinetics, tolerability, safety and efficacy of the pediatric formulation of bosentan two versus three times a day in children with pulmonary arterial hypertension (2010-021825-11). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021825-11	2010-021825-11	A1
930	Ipsen Pharma GmBH (2006): 2-79-00500-002 - Phase IIIB, Double Blind, Placebo Controlled, International, Multicenter, Parallel Group Study, to Assess the Efficacy and Safety of Testim Gel in Combination with a Phosphodiesterase V Inhibitor (Tadalafil), in Male Patients with Low or Borderline Baseline Serum Testosterone Levels and Erectile Dysfunction (2005-005060-92). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005060-92	2005-005060-92	A1
931	Eli Lilly and Company (2010): H6D-MC-LVIR - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Tadalafil Once Daily for 8 Weeks on Prostatic Blood Flow and Perfusion Parameters in Men with Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (2010-020220-22). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020220-22	2010-020220-22	A1
932	United Therapeutics Corporation (2007): TDE-PH-302 - A 12-Week, International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Comparison of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (2006-000801-50). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000801-50	2006-000801-50	A6

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
933	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2014): AC-055G201 - A prospective, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, 12-week study to evaluate the safety and tolerability of macitentan in subjects with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension (CpcPH) due to left ventricular dysfunctio (2013-003822-96). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003822-96	2013-003822-96	A1
934	Deutsches Herzzentrum Berlin, Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (2007): HP 3.1 - Therapy of PAH - Treatment with Sildenafil in Eisenmenger Patients (2007-002774-64). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002774-64	2007-002774-64	A1
935	Emotional Brain BV (2007): EB069 - A double blind randomized placebo controlled cross-over study to validate the distinction between women with different levels of attention and valence direction for erotic stimuli, in relation with genital and subjective sexual arousal in healthy female subjects and healthy female subjects with FSD. (2007-002009-31). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002009-31	2007-002009-31	A1
936	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2010): P081217 - Crise Rénale sclérodermique : amélioration du pronostic par adjonction de Bosentan au traitement de référence de la maladie (2010-021452-26). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021452-26	2010-021452-26	A8
937	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2006): AC-052-370 - BENEFIT-OL / Long-term open-label extension study in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) who completed protocol. AC-052-366/BENEFIT (2005-002900-40). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002900-40	2005-002900-40	A1
938	University of Leicester (2015): 0360 - The Effect of Sildenafil (REVATIO®) on Post Cardiac Surgery Acute Kidney Injury: A Randomised, Placebo-controlled Phase IIb Clinical Trial: The REVAKI-2 Trial (2015-003259-24). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003259-24	2015-003259-24	A1
939	University College London (2005): BIRD-1 250705 - An open label trial of the dual specificity endothelin receptor antagonist bosentan in established scleroderma renal crisis (2005-000701-61). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000701-61	2005-000701-61	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
940	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2006): AC-052-371 - Long-term, open-label, multicenter extension study of bosentan in patients with pulmonary hypertension associated with sickle cell disease completing a double-blind ASSET study (AC-052-368 or AC-052-369 (2006-000374-75). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000374-75	2006-000374-75	A1
941	Gilead Sciences Incorporated (2009): GS-US-231-0101 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group, Event-Driven Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects with Early Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (2008-004405-34). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004405-34	2008-004405-34	A1
942	Actelion pharmaceuticals Ltd (2012): AC-052-375 - A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled, group sequential multicenter study to assess efficacy, safety, and tolerability of the pediatric formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension (2011-004106-16). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004106-16	2011-004106-16	A1
943	Actelion pharmaceuticals Ltd (2012): AC-052-376 - A prospective, multicenter, non-comparative, open label extension of the FUTURE 5 study to assess safety and tolerability of the pediatric formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension (2011-004612-31). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004612-31	2011-004612-31	A1
944	Med. Univ. Wien, Klinik für Dermatologie (2011): - Bosentan zur Behandlung von Hautulzera bei diabetischer Mikroangiopahtie (2011-001736-30). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001736-30	2011-001736-30	A1
945	Västra Götalandsregionen (2009): 111222 - The effect of selective PDE-5 inhibition on capillary recruitment, glucose uptake and endothelial function following a mixed meal in patients with type 2 diabetes (2007-003921-25). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003921-25	2007-003921-25	A1
946	Bayer HealthCare AG (2014): BAY63-2521/17020 - Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients (2013-004595-35). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35	2013-004595-35	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
947	Univ.Clinic of Internal Medicine II, Department of Cardiology, Medical University of Vienna, Austria (2008): 15.05.2007 - Inhaled Iloprost for patients with pulmonary arterial hypertension and right heart failure:a pilot feasibility trial (2007-002803-42). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002803-42	2007-002803-42	A1
948	Rigshospitalet, Capital Region Bloodbank 2034, Section for Transfusion Medicine (2014): ENDO-RCA - Safety and efficacy of low-dose Iloprost administration and blood pressure target in addition to standard therapy, as compared to standard therapy alone, in post-cardiac-arrest-syndrome patients – a randomized, controlled, double-blinded investigator-initiated trial (2014-002998-11). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002998-11	2014-002998-11	A1
949	Pfizer Ltd, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, United Kingdom (2006): A1481131 - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose Ranging, Parallel Group Study of Oral Sildenafil in the Treatment of Children, Aged 1-17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension (2006-002235-25). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002235-25	2006-002235-25	A1
950	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (2007): 65/2006/U/Sper - PROtection of coronary Microcirculation by Iloprost (2006-002726-32). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002726-32	2006-002726-32	A1
951	Thoraxclinic at the University of Heidelberg (2013): BRIDGE - Iloprost for Bridging to Heart Transplantation in Patients with Pulmonary Hypertension and Left Heart Failure (2013-001613-33). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001613-33	2013-001613-33	A1
952	Francisco J. González Vílchez (2012): 1684-H-295 - Evaluation of the efficacy of sildenafil on the functional capacity of patients with heart failure with preserved ejection fraction. A randomized, double blind, parallel group and placebo-controlled clinical trial. (2011-001674-25). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001674-25	2011-001674-25	A1
953	Celgene Corporation (2011): CC-4047-SSC-001 - A Phase 2 Proof-of-Concept, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Pomalidomide (CC-4047) In Subjects with Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease (2010-023047-15). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023047-15	2010-023047-15	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
954	ACTELION PHARMACEUTICALS ITALIA (2007): AC-052-333 - Long term open label extension of the RAPIDS-2 study in Systemic Sclerosis patients with ischemic digital ulcers (2004-000632-82). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000632-82	2004-000632-82	A1
955	ACTELION PHARMACEUTICALS ITALIA (2004): AC-052-332 - Bosentan use in interstitial lung disease (open label). Long-term open-label study in patients with interstitial lung disease associated with systemic sclerosis who completed the protocol AC-052-330/BUILD 2. (2004-000631-28). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000631-28	2004-000631-28	A1
956	Medical University of Vienna, Department of Clinical Pharmacology (2008): 640 - Safety and efficacy study of bosentan in progressive pulmonary sarcoidosi (2007-005117-18). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005117-18	2007-005117-18	A1
957	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2008): AC-052-322 - Open-label extension study in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis who completed protocol AC-052-321 / BUILD (2007-001741-18). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001741-18	2007-001741-18	A1
958	ACTELION Pharmaceuticals Ltd. (2011): AC-055B202 - Long term, single-arm, open-label extension study of the MUSIC study to assess the safety and tolerability of macitentan in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (2010-024211-13). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024211-13	2010-024211-13	A1
959	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, UK (2005): A1481156 - A Multicenter, Long-Term Extension Study to Assess Safety of Oral Sildenafil in the Treatment of Subjects Who Have Completed Study A1481131 (2005-000963-25). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000963-25	2005-000963-25	A1
960	GlaxoSmithKline Research & Developement Ltd (2013): AMB115811 - A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study of ambrisentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) (2012-001646-18). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001646-18	2012-001646-18	A1
961	Rigshospitalet (2011): 2010-024659-10 - Can stimulation of the nNOS system in muscle disease with nNOS insufficiency improve heart and skeletal muscle function and cognition? (2010-024659-10). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024659-10	2010-024659-10	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
962	University of Edinburgh (2005): JO-3 - Investigation of combined phosphodiesterase 5 inhibitor and isosorbide mononitrate for the treatment of resistant hypertension (2005-001004-39). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001004-39	2005-001004-39	A1
963	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO" (2007): DISFUNZIONE ERETTILE POST-RT - EFFICACY EVALUATION OF TADALAFIL 20 MG ON DEMAND VS TADALAFIL 5 MG DAILY AS TREATMENT MODALITY FOR ERECTILE DYSFUNCTION FOLLOWING RADICAL RADIOTHERAPY IN PROSTATIC CANCER (2007-002058-41). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002058-41	2007-002058-41	A1
964	Eli Lilly and Company Limited (2008): H6D-MC-LVHX - A Randomized, Double-Blind, PLacebo-Controlled, Parallel Study to Assess the Efficacy and Safety of Tadalafil (LY450190) Once a Day in Subjects With Erectile Dysfunction Who Are Naive to PDE5 Inhibitors (2008-004222-17). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004222-17	2008-004222-17	A1
965	University Hospitals Leuven (2010): 07052010 - BOsentan for Mild Pulmonary vascular disease in Asd patients (the BOMPA trial): a double-blind, randomized controlled, pilot trial (2010-020209-33). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020209-33	2010-020209-33	A1
966	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2011): AC-063B201 - "Estudio fase II, multicentrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo para evaluar los efectos de IIoprost inhalado en una prueba de resistencia durante un test de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con hipertension pulmonar secundaria a enfermedad obstructiva pulmonar cronica" (2011-003310-17). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003310-17	2011-003310-17	A8
967	(2010): 08/0183 - Pilot of oral Sildenafil for the treatment of Pulmonary Hypertension in Thalassaemia with comparison to controls. (2009-016096-29). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016096-29	2009-016096-29	A1
968	Emotional Brain BV (2007): EB065 - Neural correlates of sexual arousal during treatment of testosterone combined with sildenafil in healthy female subjects with FSD. Effects of differing levels of attentional engagement on neural correlates of sexual arousal induced by an erotic film (2007-000257-56). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000257-56	2007-000257-56	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
969	Medizinische Universität Wien (2009): mf1.3 - engl.: oral Iloprost in pre-eclampsia treatment - a pilot study (2009-015828-28). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015828-28	2009-015828-28	A1
970	Rigshospitalet, ITA 4131, Department of Intensive care (2011): THR-PS-03 - Double-blinded, randomized trial in severe pneumonia patients with severe sepsis investigating the safety and efficacy of co-administration of iloprost and ascending doses of eptifibatide compared to low-molecular-weight heparin. (2011-002254-31). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002254-31	2011-002254-31	A1
971	University Hospital Birmingham (2008): RRK2962 - The effect of bosentan, a selective endothelin antagonist, on cardiovascular performance in patients with a Fontan circulation (2005-005898-29). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005898-29	2005-005898-29	A1
972	St Georges Hospital (2006): 123-2006 - Evaluation of the efficacy of the dual endothelin 1 receptor antagonist Bosentan in the treatment of Pulmonary Hypertension secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in the treatment of Pulmonary Hypertension secondary to sarcoidosis (2006-005361-19). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005361-19	2006-005361-19	A1
973	Royal Brompton and Harefield NHS Trust (2007): 2007OE002B - Use of endothelin-1 antagonists in patients with Established Pulmonary Hypertension and Fibrotic Lung Disease (2007-001643-21). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001643-21	2007-001643-21	A2/A3
974	University College London (2013): 12/0368 - COMbination therapy for PulmonAry hypertension using RacEcadotril (COMPARE). (2012-003921-13). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003921-13	2012-003921-13	A2/A3
975	UZLeuven (2013): S55481 - Acute effects of Sildenafil on the hemodynamics, Right Ventricle performance and cyclic GMP concentration in Heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and patients after heart transplantation (SIRVEH study) (2013-001659-10). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001659-10	2013-001659-10	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
976	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (2008): 1381/08 - Protocol for a study on male patients suffering from peripheral arterial disease with severe chronic limb ischemia during treatment with iloprost: assessment of oxidative stress and organic erectile dysfunction (2008-006304-38). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006304-38	2008-006304-38	A1
977	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI (2007): NAC2006 - Rare Diseases with microvascular involvement. High Dose Intravenous N-acetylcysteine versus Iloprost for early, rapidl (2006-003957-25). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003957-25	2006-003957-25	A1
978	Medizinische Universität Wien, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie (2012): SYDNEY_Sildenafil_Version_1.8.2011 - Effects of Sildenafil on Signs and SYmptoms of Ischemia, Myocardial BlooD Flow, and Markers of ANgiogenesis in Patients with REfractory CoronarY Artery Disease (SYDNEY (2010-023375-26). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023375-26	2010-023375-26	A1
979	Bayer HealthCare AG (2008): BAY 63-2521/12934 - Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (2008-003482-68). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003482-68	2008-003482-68	A6
980	Pfizer Pharma GmbH (2005): A1481222 - A multi-center, parallel group flexible dose study with a double blind, randomized, placebo controlled phase and an open-label phase to evaluate the quality of erections in men with erectile dysfunction treated with Sildenafil citrate. (2005-000360-45). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000360-45	2005-000360-45	A1
981	Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Med Faculty represented by Universitätsklinikum Heidelberg and its Commercial D (2011): Derm-NCT001 - Treatment of patients with metastatic melanoma (AJCC stage IV or III unresectable) with the PDE-inhibitor Tadalafil: A Pilot Trial for “Proof of Principle” (2011-003273-28). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003273-28	2011-003273-28	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
982	MondoGEN AG (2009): MG-101-01 - Double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding, parallel-group study to assess the hemodynamic effects, clinical efficacy, tolerability and safety of Aviptadil (Vasoactive Intestinal Peptide) after single and repeated inhalation in patients with pulmonary arterial hypertension. (2007-003621-24). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003621-24	2007-003621-24	A2/A3
983	United Therapeutics Corporation (2008): TDE-PH-301 - A 16-Week International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Comparison of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Combination with an Endothelin Receptor Antagonist and/or a Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (2006-000800-17). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000800-17	2006-000800-17	A6
984	Bayer HealthCare AG (2008): BAY63-2521/11348 - Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). (2007-000072-16). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000072-16	2007-000072-16	A1
985	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2005): AC-052-402 - A multicenter, open-label, single-arm safety study to investigate the effects of chronic TRACLEER® treatment on testicular function in male patients with pulmonary arterial hypertension (2004-004391-36). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004391-36	2004-004391-36	A5
986	ELI LILLY (2004): H6D-MC-LVFZ - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Design, Placebo-Controlled Study to Evluate the Efficacy and Safety of Tadalafil (2.5 mg e 5 mg) administered once daily to men with diabetes mellitus and erectile dysfunction (2004-001033-41). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001033-41	2004-001033-41	A1
987	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2011): AC-052-391 - Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, prospective study of bosentan as adjunctive therapy to inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) (2011-000203-41). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000203-41	2011-000203-41	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
988	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2011): A1481283 - A FOLLOW UP INVESTIGATION FOR PATIENTS COMPLETING STUDY A1481276 TO INVESTIGATE DEVELOPMENTAL PROGRESS 12 AND 24 MONTHS FOLLOWING COMPLETION OF SILDENAFIL TREATMENT (2010-021266-30). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021266-30	2010-021266-30	A1
989	ASSOCIAZIONE ITALIANA PNEUMOLOGI OSPEDALIERI (2011): ARC209 - SPHERIC-1 (Sildenafil in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease associated to Chronic Pulmonary Hypertension. Sixteen weeks long, multicentre, randomized, double blind study, in comparison with placebo, for the evaluation of sildenafil in the treatment of patients affected by pulmonary hypertension associated to COPD. (2010-020917-97). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020917-97	2010-020917-97	A6
990	Pfizer Ltd., Ramsgate Road, Sandwich, Kent. CT13 9NJ UNITED KINGDOM (2010): A1481276 - A SINGLE ARM SINGLE CENTRE STUDY TO INVESTIGATE SAFETY AND EFFICACY OF SILDENAFIL IN NEAR TERM AND TERM NEWBORNS WITH PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN (PPHN) (2009-016248-37). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016248-37	2009-016248-37	A5
991	Fundacion para la investigación Biomédica del hospital Gregorio Marañón (2014): FIBHGM-ECNC004-2011 - " SILDENAFIL IN THE POST-CARDIAC SURGERY IN CHILDREN: IVORY STUDY" (2011-002707-16). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002707-16	2011-002707-16	A1
992	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2007): AC-055-303 - Long-term single-arm open-label extension study of the SERAPHIN study, to assess the safety and tolerability of macitentan/ACT 064992 in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (2007-003694-27). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003694-27	2007-003694-27	A5
993	Friedrich Schiller University (2010): PRAISE_ZKS0006 - A prospective, multi-center, randomized, double blinded, placebo-controlled study for the evaluation of Iloprost in the early postoperative period after liver transplantation (2010-022660-12). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022660-12	2010-022660-12	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
994	Emotional Brain (2008): EB72 - A double blind, randomized, placebo controlled cross-over study to investigate the subjective and physiological efficacy and safety of Lybrido and Lybridos in the domestic setting in healthy female subjects with Female Sexual Dysfunction in combination with SSRI use. (2008-002735-32). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002735-32	2008-002735-32	A1
995	Emotional Brain (2007): EB70 - A double blind, randomized, 3-arm placebo controlled study to investigate the subjective and physiological efficacy and safety of Lybrido and Lybridos in the domestic setting in healthy female subjects with Female Sexual Dysfunction (2007-007580-24). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007580-24	2007-007580-24	A1
996	Emotional Brain (2009): EB78 - A double blind, randomized, cross-over placebo controlled study to investigate the subjective and physiological efficacy and safety of Lybrido and Lybridos in the domestic setting in healthy female subjects with Female Sexual Dysfunction in combination with SSRI use. (2009-016790-15). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016790-15	2009-016790-15	A1
997	AKH Linz (2012): - Double blinded randomised trial for the evaluation of the effectiveness of prophylactic use of sildenafil for the prevention of pulmonary hypertensive crisis after congenital heart surgery (2011-005440-98). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005440-98	2011-005440-98	A1
998	Boehringer Ingelheim España, S.A. (2016): 1199.36 - A 24-week, double-blind, randomized, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of oral nintedanib coadministrated with oral sildenafil, compared to treatment with nintedanib alone, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and advanced lung function impairment (2015-002619-14). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002619-14	2015-002619-14	A1
999	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2012): A1481316 - NEWBORN (PPHN) OR HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE AND AT RISK FOR PPHN, WITH A LONG TERM FOLLOW-UP INVESTIGATION OF DEVELOPMENTAL PROGRESS 12 AND 24 MONTHS AFTER COMPLETION OF STUDY TREATMENT (2012-002619-24). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002619-24	2012-002619-24	A1
1000	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2011): FLR115332 - A Single-arm, Open Label Study Evaluating the Impact on Lifestyle of a New Thermo Stable Formulation of FLOLAN™ in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (2011-002943-92). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	2011-002943-92	A5

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
	search/search?query=eudract_number:2011-002943-92		
1001	Gilead Sciences, Inc (2009): GS-US-300-0128 - ARTEMIS-PH: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension (2009-011169-98). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011169-98	2009-011169-98	A1
1002	Pfizer Ltd. (2008): B1321002 - A PHASE 3, MULTI-CENTER, OPEN LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY OF MONOTHERAPY SITAXSENTAN SODIUM AND COMBINATION THERAPY WITH SITAXSENTAN SODIUM AND SILDENAFIL CITRATE IN SUBJECTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (2008-005886-78). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005886-78	2008-005886-78	A5
1003	University College London / University College London Hospitals NHS Foundation Trust (2006): version 1.0, 02 May 2006 - Sildenafil in Crohn's disease: an open label pilot study of Sildenafil in 15 patients with active colonic Crohn's disease (2006-002494-48). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002494-48	2006-002494-48	A1
1004	ASSOCIAZIONE ITALIANA PNEUMOLOGI OSPEDALIERI (2012): ARC209/A - SPHERIC-1OE (Sildenafil and Pulmonary HypERtension In COPD - Open Extension) - A multicenter, longitudinal, 12 months open-label study, for the observation of the use of sildenafil in the treatment of patients with pulmonary hypertension associated to chronic obstructive lung disease enrolled in SPHERIC-1 study (2011-002018-35). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002018-35	2011-002018-35	A1
1005	Pfizer AB (2005): A1481239 - A multicenter, double-blind placebo controlled, fixed dose study with an open-label, flexible dose phase to assess the efficacy of Sildenafil Citrate in providing a better sexual experience including quality of erections and satisfaction in men with erectile dysfunction. (2005-003290-25). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003290-25	2005-003290-25	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
1006	Bayer HealthCare AG (2011): Bay63-2521/14986 - Relative bioavailability and food effect study of two oral liquid formulations in comparison to a 1mg tablet of riociguat to characterize its pharmacokinetic properties in healthy male and female adult subjects in a randomized, open label, 5 fold crossover design (2011-001893-24). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001893-24	2011-001893-24	A1
1007	Rigshospitalet, Capital Region Bloodbank 2034, Section for Transfusion Medicine (2014): CO-ILEPSS - Safety and efficacy of iloprost and eptifibatide co-administration compared to standard therapy in patients with septic shock - a randomized, controlled, double-blind investigator-initiated trial (2014-002440-41). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002440-41	2014-002440-41	A1
1008	OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU' DI ROMA (2012): 548.12 - Verification of the effectiveness of intravenous sildenafil compared to other pulmonary vasodilators used in the test vessel reactivity of pulmonary (2012-004583-22). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004583-22	2012-004583-22	A1
1009	OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU' DI ROMA (2008): FARM6NJ3TZ - Double blind randomized controlled study on the benefit-risk profile of in the treatment of at term or late preterm newborn infants with severe respiratory disorders and pulmonary hypertension (2007-005513-18). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005513-18	2007-005513-18	A1
1010	Department of Clinical Pharmacology (2006): V1.0/OPHT-020606 - Effects of non-specific Endothelin-A receptor blockade on ocular blood flow in patients with glaucoma (2006-003140-27). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003140-27	2006-003140-27	A1
1011	FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (2010): URO 2010 - On demand versus daily sildenafil for patients undergoing bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a randomized, open label, parallel group trial. (2010-022996-79). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022996-79	2010-022996-79	A1
1012	HOSPITAL VALL DE HEBRON (2009): DOM-SIL-2009 - Eficacia de Revatio en el test vasodilatador agudo realizado en pacientes con hipertensión pulmonar al menos moderada secundaria a enfermedad valvular corregida con prótesis normofuncionante (2009-012005-19). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012005-19	2009-012005-19	A8

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
1013	Emotional Brain BV (2011): EB91 - A double-blind, randomized, placebo-controlled, proof of concept study to investigate the safety and efficacy of the combined administration of 0.5 mg sublingual testosterone and 10 mg tadalafil in women with hypoactive sexual desire disorder (2011-002770-23). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002770-23	2011-002770-23	A1
1014	Pfizer Global Pharamceuticals, EuCAn, Pfizer Inc (2005): A1481237 - A prospective multicenter, parallel group study with a single blind phase and a double blind randomised phase, to evaluate the efficacy and satisfaction of Viagra® (Sildenafil Citrate) high dose (100mg) titration compared with 50mg dose, in men with erectile dysfunction. (2005-002411-25). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002411-25	2005-002411-25	A1
1015	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2013): AC-052-392 - Multi-center non-drug-interventional extension study to assess long-term safety and effects on growth in patients who received bosentan or placebo as adjunctive therapy to inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn in FUTURE 4 (AC-052-391) (2012-001829-27). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001829-27	2012-001829-27	A1
1016	Dept. of Pediatrics, The Childrens Hospital, Denver (2009): 20050183 - Farmakologisk behandling af CNDI - Et „proof-of-concept“ studie. (2006-003360-56). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003360-56	2006-003360-56	A8
1017	Rigshospitalet,Cardiology Laboratory 2013 (2010): THR-PS-02 - A Single center, open, randomized, placebo-controlled study investigating the safety of administration of Ilomedin® in addition to standard treatment in patients having undergone percutaneous coronary intervention (PCI) (2010-019920-30). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019920-30	2010-019920-30	A1
1018	Royal Brompton and Harefield NHS Trust (2007): 2007OE003B - Prevention of Established Pulmonary Hypertension in High Risk patients with Fibrotic Lung Disease - a double-blinded, randomised, placebo controlled trial with endothelin-1 receptor antagonist therapy (2007-001645-17). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001645-17	2007-001645-17	A2/A3
1019	Herz- & Diabeteszentrum NRW (2010): HDZKA-2010-01 - Pathophysiologie der Cheyne-Stokes Atmung: Senkung des pulmonalkapillären Wedge-Drucks als kausaler Therapieansatz (2010-018892-20). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018892-20	2010-018892-20	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
1020	SOCIETA` ITALIANA DI ANDROLOGIA (2009): SIA-001-2008 - STUDIO PROSPETTICO RANDOMIZZATO DI VALUTAZIONE DEI DIFFERENTI APPROCCI TERAPEUTICI AL DISAGIO SESSUALE AD ESPRESSIONE SULLA SFERA ERETTILE (2009-011499-31). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011499-31	2009-011499-31	A8
1021	(2005): RP-01 - Randomised, controlled, open study with two parallel groups comparing MUSE 250 µg to Viagra 50 mg over a treatment period of 9 months (2005-003971-19). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003971-19	2005-003971-19	A1
1022	Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust (2011): GJ001 - Improving symptoms of intermittent claudication in patients with erectile dysfunction and peripheral vascular disease: a pilot study assessing the benefit of daily dosing with tadalafil (Cialis) 10mg. (2006-005399-42). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005399-42	2006-005399-42	A1
1023	Pfizer Limited (2005): A7771002 - A randomized double blind, placebo controlled balanced 4-way crossover study to assess the efficacy of single oral doses of PF-00592379 on erectile function, using 100mg sildenafil as a positive control. (2005-004648-30). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004648-30	2005-004648-30	A1
1024	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent. UK. CT13 9NJ (2007): A8361011 - A 2-COHORT, MULTI-CENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND (3RD PARTY OPEN), PLACEBO CONTROLLED 4-WAY CROSSOVER STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF SINGLE ORAL DOSES OF PF-00446687 ON ERECTILE FUNCTION IN MEN SUFFERING FROM ERECTILE DYSFUNCTION, USING 100 MG SILDENAFIL AS A POSITIVE CONTROL. (2007-001036-31). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001036-31	2007-001036-31	A1
1025	Companion Diagnostics BV (2013): CD001 - A double blind, randomized, placebo controlled, cross-over, Lybridos dose finding study to validate the predictive power of the diagnostic model for Lybrido and Lybridos efficacy and to identify and evaluate additional psychometric and biological markers which increase the predictive power of the diagnostic model, in women with hypoactive sexual desire disorder with or without sexual arousal disorder and/or female orgasmic disorder or SSRI induced sexual dysfunction, in the domestic situation. (2013-001966-40). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001966-40	2013-001966-40	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
1026	sanofi-aventis recherche et développement (2009): ACT10775 - Randomized, double-blind, placebo and active controlled study of the activity of SAR407899A single-dose on the ability to increase duration of penile rigidity, under experimental condition, in patients with mild to moderate erectile dysfunction (2009-009936-56). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009936-56	2009-009936-56	A1
1027	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (2007): 951/07 - PROSTACYCLIJN VERSUS HEPARIN AS ANTICOAGULANT IN CONTINUOUS VENO-VENOUS HEMODIAFILTRATION (2007-004426-24). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004426-24	2007-004426-24	A1
1028	Pediatric Cardiology (2006): Version 1 4.11.2005 - Tracleer - Therapie bei Patienten mit Downsyndrom und Eisenmengerreaktion: Verträglichkeit und hämodynamische Wirkungen. (2005-005584-28). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005584-28	2005-005584-28	A1
1029	Universitätslehrkrankenhaus Hall in Tirol (2008): BO-001 - Endothelin Receptor Blockade in Heart Failure with Diastolic Dysfunction and Pulmonary Hypertension (2008-005514-40). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005514-40	2008-005514-40	A1
1030	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2008): 2300/2007 - Assessment of endothelial function and vasal response in patients with Systemic Sclerosis and Hypercholesterolemia, before and after simvastatin treatment. (2007-006035-32). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006035-32	2007-006035-32	A1
1031	CENTRO STUDI FADOI (2009): AOCP[1].IIb.Prot.DiSalvo.Mazzone.f - Optimized treatment of patients with severe peripheral arterial disease (Leriche-Fontaine stage IIb), when open or endovascular intervention is possible or not, in terms of measurement of pain free walking distance and further secondary end-points. (2006-001660-23). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001660-23	2006-001660-23	A1
1032	Pfizer Pharma GmbH (2005): A3711030 - A double blind, placebo controlled, parallel group, multicenter study to assess the duration of action, safety and toleration of differing doses and combinations of immediate and modified release formulations of UK-369,003 and Cialis compared to placebo in adult male subjects with erectile dysfunction. (2004-001955-12). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001955-12	2004-001955-12	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
1033	Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (2010): KKSH-042 - Influence of the selective endothelin receptor-blocker Ambrisetan on the portal pressure in patients with cirrhosis (2007-005679-33). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005679-33	2007-005679-33	A1
1034	Maastro Clinic (2008): 07-09-04/07 - Phase I/II study for patients with newly diagnosed glioblastoma testing nelfinavir in combination with radiotherapy and concomitant and adjuvant temozolomide (2008-001078-34). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001078-34	2008-001078-34	A1
1035	University College London (UCL) (2015): 13/0417 - Sclero XIII: A phase II ,double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate pharmacokinetics (PK), safety and efficacy of intravenous factor XIII treatment in patients with systemic sclerosis (2014-001101-40). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001101-40	2014-001101-40	A1
1036	Universitätsklinikum Würzburg (2010): CZOL446HDE38T - A prospective, bicentric, randomised, primarily double blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of zoledronic acid for the treatment of bone marrow syndrome (2010-019415-38). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019415-38	2010-019415-38	A1
1037	Pfizer Ltd. (2008): A7331009 - A PHASE 2A, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY INVESTIGATING THE DOSE-RESPONSE OF PF-00489791 ON ACUTE HEMODYNAMICS IN SUBJECTS WITH IDIOPATHIC AND FAMILIAL PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (2008-003572-21). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003572-21	2008-003572-21	A2/A3
1038	Pierre Fabre Médicament (2008): L00074-TD401 - "Evaluation of erectyle disfonction in patients suffering from testosterone deficiency, before and after tretament by Testopatch" (2007-007670-38). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007670-38	2007-007670-38	A1
1039	University of Dundee (2010): 2008CV17 - Do Phosphodiesterase 5 Inhibitors Improve Exercise Capacity in COPD Patients with Pulmonary Hypertension? (2010-018763-42). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018763-42	2010-018763-42	A1
1040	Sinoxa Pharma GmbH (2012): Lis-Safe - A Prospective, Open-label, Exploratory Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Haemodynamics of Lisuride Subcutaneous Infusion as Add-on to Conventional Treatment in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (2012-001675-37). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	2012-001675-37	A5

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
	search/search?query=eudract_number:2012-001675-37		
1041	Actelion Pharmaceuticals (2009): DM-ET-DT - Diabetes and vascular complications: the role of endothelin and physical inactivity' (2009-015602-18). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015602-18	2009-015602-18	A1
1042	Sapienza University of Rome (2014): RECOGITO_V1.0_2014 - Study on New Insights in Remodeling of Diabetic Cardiomyopathy: Gender Difference in Intramyocardial, Molecular and Neuroendocrine Assessment in Response to Chronic Inhibition of Cyclic GMP Phosphodiesterase 5A. - REmodelling in Diabetic CardiOmapathy: Gender Response to PDE5i InhibiTOrs (RECOGITO STUDY (2014-000077-39). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000077-39	2014-000077-39	A1
1043	Hull and East Yorkshire NHS Hospitals Trust (2009): 01-281108 - Effect of Sildenafil on Pulmonary Artery Pressure during hypoxia and exercise in Chronic Heart Failure (2008-008135-28). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008135-28	2008-008135-28	A1
1044	Myogen Inc. (2005): AMB 222 - A phase 2, Open-label, Multicenter Study Evaluating Ambrisentan in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension Who Have Previously Discontinued Endothelin Receptor Antagonist Therapy Due to Serum Aminotransferase Abnormalities (2005-001564-31). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001564-31	2005-001564-31	A5
1045	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2007): AC-055-302 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, Phase III study to assess the effects of ACT-064992 on morbidity and mortality in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (2007-002440-14). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002440-14	2007-002440-14	A3
1046	ACTELION Pharmaceuticals Ltd (2010): AC-066A301 - A Multicenter, Single-arm, Open-label, Phase 3b Study to Assess the Effects of Switching From Flolan® to ACT-385781A in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (2010-018322-40). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018322-40	2010-018322-40	A5

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
1047	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2009): AC-063A301 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Crossover Study to Assess the Effects of a Single Dose of Iloprost Power 15 on Exercise Capacity in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertensio (2009-010703-80). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010703-80	2009-010703-80	A2/A3
1048	Actelion Pharmaceuticals US, Inc. (2006): C200-006 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF THE ADDITION OF INHALED ILOPROST IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) RECEIVING ORAL SILDENAFIL (2005-006192-13). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006192-13	2005-006192-13	A6
1049	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2005): AC-052-365 - An open label, multicenter study to assess the pharmacokinetics, tolerability, and safety of a pediatric formulation of bosentan in children with idiopathic or familial pulmonary arterial hypertension. (2004-005157-63). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005157-63	2004-005157-63	A1
1050	Eli Lilly and Company (2013): H6D-MC-LVHV - A Double-Blind Efficacy and Safety Study of the Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Tadalafil in Pediatric Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (2012-002354-23). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002354-23	2012-002354-23	A1
1051	CASA DI CURA PRIVATA S.RAFFAELE - PISANA (2011): 10-aifa-2005-01 - Evaluation of tolerability and efficacy of the combination Sildenafil/Bosentan in patients with severe pulmonary hypertension. (2009-017155-10). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017155-10	2009-017155-10	A2/A3
1052	United Therapeutics Corporation (2006): LRX -TRIUMPH-001 - Double blind placebo controlled clinical investigation into the efficacy and tolerability of inhaled treprostinil in patients with severe pulmonary arterial hypertension (2004-003236-59). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003236-59	2004-003236-59	A2/A3
1053	Eli Lilly and Company (2011): H6D-MC-LVIG - A multiple ascending dose study of Tadalafil to assess the pharmacokinetics and safety in a pediatric population with Pulmonary Arterial Hypertension (2011-001873-24). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001873-24	2011-001873-24	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
1054	GlaxoSmithKline Research & Development, Ltd (2010): AMB112529 - A randomized, open label study comparing safety and efficacy parameters for a high and a low dose of ambrisentan (adjusted for body weight) for the treatment of pulmonary arterial hypertension in paediatric patients aged 8 years up to 18 years. (2010-019547-19). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019547-19	2010-019547-19	A1
1055	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2016): AC-065A308 - A multi-center, double-blind, placebo-controlled, Phase 3b study (2015-003438-28). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003438-28	2015-003438-28	A7
1056	Bayer AG (2015): BAY63-2521/15681 - Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH) (2014-003952-29). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003952-29	2014-003952-29	A1
1057	Eli Lilly and Company Limited (2010): H6D-EW-LVIJ - Impact of Tadalafil (LY450190) Once a Day or Tadalafil On Demand Compared to Sildenafil Citrate On Demand on Treatment Discontinuation in Patients with Erectile Dysfunction who are Naïve to PDE5 Inhibitors (2009-011318-22). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011318-22	2009-011318-22	A1
1058	Bayer HealthCare AG (2010): BAY63-2521/15096 - An interaction study to evaluate changes in blood pressure following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg riociguat tid (dose titration) compared to placebo treatment on the background of stable sildenafil pretreatment in subjects with symptomatic pulmonary arterial hypertension (2010-018863-40). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018863-40	2010-018863-40	A2/A3
1059	Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, UK (2006): A1481243 - A multinational, multicentre, randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of oral sildenafil 20mg TID or placebo when added to Bosentan in the treatement of subjects , aged 18 years and above, with pulmonary arterial hypertension (PAH) (2006-001464-23). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001464-23	2006-001464-23	A2/A3
1060	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2006): AC-052-415 - COMPASS-1 / Hemodynamic effects of a single dose of sildenafil in symptomatic patients on bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension - A multicenter, open-label, non-comparative, prospective, phase II study (2005-005066-37). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005066-37	2005-005066-37	A5

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
1061	GlaxoSmithKline R&D Ltd (2010): AMB112565 - AMBITION: A Randomised, Multicenter Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (2009-011150-17). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011150-17	2009-011150-17	A7
1062	Actelion Pharmaceuticals Nederland bv (2012): AC-052-438 - Effects of bosentan in a HOMogenEous population of SSc subjects with an early or active SSc nailfold capillaroscopic pattern (HOME II) (2011-005303-32). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005303-32	2011-005303-32	A1
1063	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2006): AC-052-414 - Effects of combination of bosentan and sildenafil versus sildenafil monotherapy on morbidity and mortality in symptomatic patients with pulmonary arterial hypertension - A multicenter, double - blind, randomized, placebo - controlled, parallel group, prospective, event driven Phase IV study (2005-005068-97). [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005068-97	2005-005068-97	A2/A3

Tabelle 4-109 (Anhang): Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in WHO ICTRP)

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1064	Oy Eli Lilly Finland Ab (2004): H6D-HL-LVGD - Effect of Tadalafil on the Quality of Life and Sexual Life Satisfaction in Erectile Dysfunction (ED) Patients Previously Treated with other Oral ED therapy (EUCTR2004-000580-10-FI). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000580-10-FI	2004-000580-10	A1
1065	Lund University Hospital (2004): Iloprost - Behandling av förhöjt pulmonellt arteriellt tryck med inhalerad iloprost - Iloprost (EUCTR2004-001551-11-SE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001551-11-SE	2004-001551-11	A8
1066	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2004): AC-052-413 - Uncontrolled extension trial to protocol AC-052-406 to evaluate the long-term effects of bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease (TRUST-Extension) - TRUST - Extension (EUCTR2004-000745-37-ES). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000745-37-ES	2004-000745-37	A5
1067	ACTELION PHARMACEUTICALS ITALIA (2004): AC-052-332 - Bosentan use in interstitial lung disease (open label). Long-term open-label study in patients with interstitial lung disease associated with systemic sclerosis who completed the protocol AC-052-330/BUILD 2. (EUCTR2004-000631-28-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000631-28-IT	2004-000631-28	A1
1068	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2005): AC-052-402 - A multicenter, open-label, single-arm safety study to investigate the effects of chronic TRACLEER® treatment on testicular function in male patients with pulmonary arterial hypertension (EUCTR2004-004391-36-HU). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004391-36-HU	2004-004391-36	A5
1069	PFIZER (2005): A1481222 - A MULTICENTER, PARALLEL GROUP FLEXIBLE DOSE STUDY WITH A DOUBLE BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED PHASE AND AN OPEN-LABEL PHASE TO EVALUATE THE QUALITY OF ERECTIONS IN MEN WITH ERECTILE DYSFUNCTION TREATED WITH SILDENAFIL CITRATE (EUCTR2005-000360-45-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000360-45-IT	2005-000360-45	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1070	Myogen Inc. (2005): AMB 222 - A phase 2, Open-label, Multicenter Study Evaluating Ambrisentan in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension Who Have Previously Discontinued Endothelin Receptor Antagonist Therapy Due to Serum Aminotransferase Abnormalities - NA (EUCTR2005-001564-31-DE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001564-31-DE	2005-001564-31	A5
1071	Pfizer AB (2005): A1481239 Not applicable - A multicenter, double-blind placebo controlled, fixed dose study with an open-label, flexible dose phase to assess the efficacy of Sildenafil Citrate in providing a better sexual experience including quality of erections and satisfaction in men with erectile dysfunction. - Not applicable (EUCTR2005-003290-25-SE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003290-25-SE	2005-003290-25	A1
1072	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2006): AC-052-415 - COMPASS-1 / Hemodynamic effects of a single dose of sildenafil in symptomatic patients on bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension – A multicenter, open-label, non-comparative, prospective, phase II study - COMPASS-1 (EUCTR2005-005066-37-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005066-37-GB	2005-005066-37	A5
1073	ITALFARMACO (2006): DS/04/ENDO/01 - Chronic iloprost administration in scleroderma patients effect on disease progression, as assessed by skin fibrosis evaluation. A randomized, controlled, blind-observer, multicenter phase III study. (EUCTR2004-002712-28-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002712-28-IT	2004-002712-28	A1
1074	Rigshospitalet (2006): 01000 - Bosentan and Sildenfil for patients with Eisenmenger syndrome (EUCTR2006-000021-57-DK). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000021-57-DK	2006-000021-57	A1
1075	SCHWARZ PHARMA Deutschland GmbH (2006): SP878 - CONFIRMATORY, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUPS STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF PROSTAGLANDIN E1 IN SUBJECTS WITH DRY AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION - AIMS (EUCTR2005-005686-11-AT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005686-11-AT	2005-005686-11	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1076	Medical Sciences, Akademiska sjukhuset (2006): PDE5 - Fosfodiesterashämmares akuta hemodynamiska effekter vid pulmonell hypertension och utvärdering av kväveoxid mätningar som icke-invasiv diagnostisk metod - PH-patienter och PDE5 (EUCTR2006-005239-32-SE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005239-32-SE	2006-005239-32	A8
1077	Ipsen Pharma GmBH (2006): 2-79-00500-002 - Phase IIIB, Double Blind, Placebo Controlled, International, Multicenter, Parallel Group Study, to Assess the Efficacy and Safety of Testim Gel in Combination with a Phosphodiesterase V Inhibitor (Tadalafil), in Male Patients with Low or (EUCTR2005-005060-92-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005060-92-GB	2005-005060-92	A1
1078	ao. Univ. Prof. Dr. Elisabeth Aberer (2006): none - Offene, monozentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, einfach blinde und Observer-blinde klinische Studie bei PatientInnen mit Raynaud Syndrom mit / ohne progressiver systemischer Sklerodermie zur systemischen Therapie mit Iloprost versus Placebo - iloprost in raynaud (EUCTR2006-000905-41-AT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000905-41-AT	2006-000905-41	A1
1079	Department of Clinical Pharmacology (2006): V1.0/OPHT-020606 - Effects of non-specific Endothelin-A receptor blockade on ocular blood flow in patients with glaucoma (EUCTR2006-003140-27-AT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003140-27-AT	2006-003140-27	A1
1080	University College London / University College London Hospitals NHS Foundation Trust (2006): N/A version 1.0, 02 May 2006 - Sildenafil in Crohn’s disease: an open label pilot study of Sildenafil in 15 patients with active colonic Crohn’s disease - Sildenafil in active colonic Crohn’s disease (EUCTR2006-002494-48-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002494-48-GB	2006-002494-48	A1
1081	United Therapeutics Corporation (2006): TDE-PH-301 - A 16-Week International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Comparison of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Combination with an Endothelin Receptor Antagonist and/or a Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension - FREEDOM-C (EUCTR2006-000800-17-IE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000800-17-IE	2006-000800-17	A6

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1082	Emotional Brain (2006): EB064 - Neural correlates of sexual arousal during treatment of testosterone combined with sildenafil in healthy female subjects with FSD. Effects of differing levels of attentional engagement on neural correlates of sexual arousal induced by an erotic film (EUCTR2006-005139-61-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005139-61-NL	2006-005139-61	A1
1083	St Georges Hospital (2006): 123-2006 - Evaluation of the efficacy of the dual endothelin 1 receptor antagonist Bosentan in the treatment of Pulmonary Hypertension secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in the treatment of Pulmonary Hypertension secondary to sarcoidosis (EUCTR2006-005361-19-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005361-19-GB	2006-005361-19	A1
1084	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2006): AC-052-371 - Long-term, open-label, multicenter extension study of bosentan in patients with pulmonary hypertension associated with sickle cell disease completing a double-blind ASSET study (AC-052-368 or AC-052-369) - ASSET-3 (EUCTR2006-000374-75-FR). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000374-75-FR	2006-000374-75	A1
1085	ELI LILLY (2004): H6D-MC-LVFZ - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Design, Placebo-Controlled Study to Evluate the Efficacy and Safety of Tadalafil (2.5 mg e 5 mg) administered once daily to men with diabetes mellitus and erectile dysfunction (EUCTR2004-001033-41-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001033-41-IT	2004-001033-41	A1
1086	Lilly ICOS LLC (2006): H6D-MC-LVGH - Tadalafil 5 mg Once a Day Compared to Placebo in Improving Erectile Dysfunction and Sexual Quality of Life - LVGH (EUCTR2006-002922-51-DE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002922-51-DE	2006-002922-51	A1
1087	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2007): AC-051-350 - Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of tezosentan in patients with pre-operative pulmonary hypertension, due to left heart disease, undergoing cardiac surgery (EUCTR2006-002907-15-DE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002907-15-DE	2006-002907-15	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1088	Prof. Sechtem, Department of Cardiology, Robert Bosch Hospital (2007): RBK091 - Application of Sildenafil in patients with documented coronary vasospasm in order to explore the pathophysiology of coronary vasospasm and the therapeutic effects of Sildenafil in patients suffering from coronary spasm (EUCTR2006-003116-22-DE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003116-22-DE	2006-003116-22	A1
1089	Emotional Brain BV (2007): EB065 - Neural correlates of sexual arousal during treatment of testosterone combined with sildenafil in healthy female subjects with FSD. Effects of differing levels of attentional engagement on neural correlates of sexual arousal induced by an erotic film. (EUCTR2007-000257-56-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000257-56-NL	2007-000257-56	A1
1090	ACTELION PHARMACEUTICALS ITALIA (2007): AC-052-333 - Long term open label extension of the RAPIDS-2 study in Systemic Sclerosis patients with ischemic digital ulcers (EUCTR2004-000632-82-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000632-82-IT	2004-000632-82	A1
1091	Imperial College London (2007): CRO529 - Safety and Tolerability of Sildenafil in Patients with Eisenmenger Physiology (EUCTR2006-004705-26-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004705-26-GB	2006-004705-26	A1
1092	University Hospital of Grenoble (2007): 0722 - Comparaison des effets du bosentan et de la pression positive continue sur les complications cardiovasculaires du syndrome d'apnées du sommeil - BOSAS (EUCTR2007-005333-11-FR). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005333-11-FR	2007-005333-11	A8
1093	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (2007): 66/2007/U/Sper - Pilot study on the short-term effects of Sildenafil on hemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients - ND (EUCTR2007-002688-28-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002688-28-IT	2007-002688-28	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1094	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2007): AC-056-201 - "Estudio unicéntrico, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, cruzado de 2 brazos, para investigar el efecto de miglustat sobre la diferencia de potencial nasal en pacientes con fibrosis quística homocigotos para la mutación ?F508" (EUCTR2006-002049-35-ES). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002049-35-ES	2006-002049-35	A8
1095	Pfizer Ltd. Ramsgate Road, Sandwich, Kent, UK (2007): A1481244 N/A - A MULTINATIONAL, MULTICENTRE, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, DOUBLE-BLIND STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 1 MG, 5MG AND 20 MG TID OF ORAL SILDENAFIL IN THE TREATMENT OF SUBJECTS AGED 18 YEARS AND OVER WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) - N/A (EUCTR2006-006748-76-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006748-76-NL	2006-006748-76	A2/A3
1096	Emotional Brain BV (2007): EB069 - A double blind randomized placebo controlled cross-over study to validate the distinction between women with different levels of attention and valence direction for erotic stimuli, in relation with genital and subjective sexual arousal in healthy female subjects and healthy female subjects with FSD. - VAL (EUCTR2007-002009-31-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002009-31-NL	2007-002009-31	A1
1097	John Pernow (2007): BANDY 070112 - Effect of bosentan on macro- and microvascular function in patients with type 2 diabetes - BANDY (EUCTR2007-000221-22-SE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000221-22-SE	2007-000221-22	A1
1098	Alcon Laboratories Inc. (2007): EMD-06-03 - Adherencia de los pacientes en el uso de Travalert® para la instilación de una combinación fija de travoprost 0.004% / timolol 0.5% comparado con un régimen concomitante de travoprost 0.004% y timolol 0.5% (Patients adherence using Travalert® to a fixed combination of travoprost 0.004% / timolol 0.5% compared to a concomitant regimen of travoprost 0.004% plus timolol 0.5%) (EUCTR2007-000515-29-ES). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000515-29-ES	2007-000515-29	A1
1099	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI (2007): NAC2006 - Rare Diseases with microvascular involvement. High Dose Intravenous N-acetylcysteine versus Iloprost for early, rapidly progressive diffuse Systemic Sclerosis (Scleroderma) - N-Acetylcisteine vs Iloprost in SSc (EUCTR2006-003957-25-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	2006-003957-25	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003957-25-IT		
1100	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO" (2007): DISFUNZIONE ERETTILE POST-RT - EFFICACY EVALUATION OF TADALAFIL 20 MG ON DEMAND VS TADALAFIL 5 MG DAILY AS TREATMENT MODALITY FOR ERECTILE DYSFUNCTION FOLLOWING RADICAL RADIOTHERAPY IN PROSTATIC CANCER - ND (EUCTR2007-002058-41-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002058-41-IT	2007-002058-41	A1
1101	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (2007): 65/2006/U/Sper - PROtection of coronary Microcirculation by Iloprost: Safety and Efficacy evaluation in PCI - PROMISE (EUCTR2006-002726-32-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002726-32-IT	2006-002726-32	A1
1102	Eli Lilly and Company Limited (2007): H6D-MC-LVHK(b) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Multicenter Study to Evaluate the Urodynamic Effects of Tadalafil Once a Day for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia - LVHK (EUCTR2007-004321-15-PT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004321-15-PT	2007-004321-15	A1
1103	Royal Brompton and Harefield NHS Trust (2007): 2007OE003B - Prevention of Established Pulmonary Hypertension in High Risk patients with Fibrotic Lung Disease – a double-blinded, randomised, placebo controlled trial with endothelin-1 receptor antagonist therapy - Prevention of Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease (EUCTR2007-001645-17-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001645-17-GB	2007-001645-17	A2/A3
1104	Emotional Brain (2007): EB70 - A double blind, randomized, 3-arm placebo controlled study to investigate the subjective and physiological efficacy and safety of Lybrido and Lybridos in the domestic setting in healthy female subjects with Female Sexual Dysfunction - Lybrido(s)@Home (EUCTR2007-007580-24-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007580-24-NL	2007-007580-24	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1105	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2004): AC-052-364 - Endothelin antagonist trial in mildly symptomatic PAH patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety, and tolerability of bosentan in patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension. - EARLY (EUCTR2004-000478-30-SE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000478-30-SE	2004-000478-30	A2/A3
1106	Actelion Pharmaceuticals US, Inc. (2006): C200-006 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF THE ADDITION OF INHALED ILOPROST IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) RECEIVING ORAL SILDENAFIL - VISION (EUCTR2005-006192-13-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006192-13-GB	2005-006192-13	A6
1107	Synphora AB (2006): Ps02-S2006 - N/A - Topical treatment of plaque psoriasis with three doses of JB991. (EUCTR2006-002523-16-SE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002523-16-SE	2006-002523-16	A1
1108	Pfizer Ltd, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, United Kingdom (2006): A1481131 N/A - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose Ranging, Parallel Group Study of Oral Sildenafil in the Treatment of Children, Aged 1-17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension - N/A (EUCTR2006-002235-25-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002235-25-GB	2006-002235-25	A1
1109	ACTELION PHARMACEUTICALS LTD (2006): AC-052-321 - Effects of bosentan on morbidity and mortality in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis - a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, group sequential, phase III study - BUILD-3 (EUCTR2006-001183-24-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001183-24-NL	2006-001183-24	A1
1110	University Hospital Birmingham (2008): RRK2962 - The effect of bosentan, a selective endothelin antagonist, on cardiovascular performance in patients with a Fontan circulation - Bosentan therapy in Fontans (EUCTR2005-005898-29-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005898-29-GB	2005-005898-29	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1111	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2007): NS-304/-02 - A multi-centre, multinational, open-label single-dose acute hemodynamic study followed by a multi-centre, multinational, randomized, double-blind, parallel-group, placebo controlled study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary efficacy (proof-of-concept) of ACT-293987 (NS-304) in the treatment of pulmonary arterial hypertension in subjects aged 18 years and over (EUCTR2007-003328-39-BE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003328-39-BE	2007-003328-39	A6
1112	Laboratoires THEA (2008): LTG1030-PIV-12/07 - Safety and Efficacy assessment of Geltim LP ® 1 mg/g (unpreserved Timolol gel – TG1030) in ocular hypertensive or glaucomatous patients stabilized by Xalatan® with ocular intolerance signs - GELTIM (EUCTR2008-000580-41-FR). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000580-41-FR	2008-000580-41	A1
1113	Medizinische Universität Graz (2008): - Frühtherapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) (EUCTR2007-004288-23-AT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004288-23-AT	2007-004288-23	A5
1114	Pierre Fabre Médicament (2008): L00074-TD401 - "Evaluation of erectyle disfonction in patients suffering from testosterone deficiency, before and after tretament by Testopatch" (EUCTR2007-007670-38-FR). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007670-38-FR	2007-007670-38	A1
1115	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2008): AC-060A201 - A multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized, multiple dose, 2-period cross-over, Phase IIa study to investigate the pharmacodynamics, tolerability and safety, and pharmacokinetics of ACT 129968 in subjects with mild to moderate allergic asthma (EUCTR2008-001209-41-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001209-41-GB	2008-001209-41	A1
1116	Eli Lilly and Company (2008): H6D-MC-LVHJ(a) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Tadalafil for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia - LVHJ (EUCTR2008-002841-21-DE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002841-21-DE	2008-002841-21	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1117	Emotional Brain (2008): EB72 - A double blind, randomized, placebo controlled cross-over study to investigate the subjective and physiological efficacy and safety of Lybrido and Lybridos in the domestic setting in healthy female subjects with Female Sexual Dysfunction in combination with SSRI use. - Lybrido(s) and SSRIs@Home (EUCTR2008-002735-32-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002735-32-NL	2008-002735-32	A1
1118	Rigshospitalet (2008): 1-2007 - Effekten af Flolan® på hæmning af trombocytternes ADP receptor hos raske frivillige forsøgspersoner, evalueret med TEG Platelet Mapping™ Assay (EUCTR2007-003816-77-DK). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003816-77-DK	2007-003816-77	A8
1119	Univ. Klinik f. Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie (2008): ArgatrobanHDF01 - Anticoagulation with argatroban and prostacyclin compared to unfractionated heparin and prostacyclin during continous venovenous haemodialfiltation: a crossover trial (EUCTR2008-000042-31-AT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000042-31-AT	2008-000042-31	A1
1120	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (2008): 1381/08 - Protocol for a study on male patients suffering from peripheral arterial disease with severe chronic limb ischemia during treatment with iloprost: assessment of oxidative stress and organic erectile dysfunction - ND (EUCTR2008-006304-38-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006304-38-IT	2008-006304-38	A1
1121	PH&T SPA (2008): Latanoprost Latanoprost 1/2007 - Evaluation of the therapeutic equivalence of latanoprost PK and Xalatan. Double blind randomized clinical trial in subjects affected by open angle glaucoma or intraocular hypertension. - Latanoprost 1/2007 (EUCTR2008-000780-42-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000780-42-IT	2008-000780-42	A1
1122	ICIN (2008): 03602 - The role of Bosentan in fontan patients: improvement of aerobic capacity - bosentan in fontan patients (EUCTR2008-004533-21-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004533-21-NL	2008-004533-21	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1123	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent. UK. CT13 9NJ (2007): A8361011 n/a - A 2-COHORT, MULTI-CENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND (3RD PARTY OPEN), PLACEBO CONTROLLED 4-WAY CROSSOVER STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF SINGLE ORAL DOSES OF PF-00446687 ON ERECTILE FUNCTION IN MEN SUFFERING FROM ERECTILE DYSFUNCTION, USING 100 MG SILDENAFIL AS A POSITIVE CONTROL. - n/a (EUCTR2007-001036-31-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001036-31-GB	2007-001036-31	A1
1124	Royal Brompton and Harefield NHS Trust (2007): 2007OE002B - Use of endothelin-1 antagonists in patients with Established Pulmonary Hypertension and Fibrotic Lung Disease. – A randomised, placebo-controlled, double-blinded study. - Tracleer in Interstitial Lung Disease and Pulmonary Hypertension (EUCTR2007-001643-21-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001643-21-GB	2007-001643-21	A2/A3
1125	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2007): AC-054-301 - A prospective, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of clazosentan in reducing vasospasm-related morbidity and all-cause mortality in adult patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by surgical clipping. - CONSCIOUS 2 (EUCTR2007-002584-27-BE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002584-27-BE	2007-002584-27	A1
1126	Medical University of Vienna, Department of Clinical Pharmacology (2008): 640 - Safety and efficacy study of bosentan in progressive pulmonary sarcoidosis - BOPSAC (EUCTR2007-005117-18-AT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005117-18-AT	2007-005117-18	A1
1127	Imperial College London (2008): CRO826 - Treatment of Pulmonary Hypertension and Sickle Cell Disease with Sildenafil Therapy - Walk PHaSST (EUCTR2007-000446-12-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000446-12-GB	2007-000446-12	A1
1128	Eli Lilly and Company Limited (2008): H6D-CR-S024 - A Comparison of Psychosocial Outcomes Following Tadalafil Once a Day or PDE5 Inhibitor As Needed in Men With Erectile Dysfunction. - S024 (EUCTR2008-001055-21-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001055-21-GB	2008-001055-21	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1129	sanofi-aventis recherche et développement (2009): ACT10775 - Randomized, double-blind, placebo and active controlled study of the activity of SAR407899A single-dose on the ability to increase duration of penile rigidity, under experimental condition, in patients with mild to moderate erectile dysfunction - RHOKET (EUCTR2009-009936-56-FR). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009936-56-FR	2009-009936-56	A1
1130	Actelion Pharmaceuticals Sverige AB (2009): AC-SWE-001 - Determination of (11 C) miglustat uptake in bone tissue and brain using Positron Emission Tomography (PET). (EUCTR2008-007653-12-SE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007653-12-SE	2008-007653-12	A1
1131	Shionogi & Co., Ltd. (2009): 0819D1522 - A randomized, double blind, placebo-controlled, 2-period cross over study to evaluate effects of S-555739 on prostaglandin D2 (PGD2) induced nasal airway resistance in healthy adult volunteers (EUCTR2008-006787-11-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006787-11-GB	2008-006787-11	A1
1132	Eli Lilly and Company (2009): H6D-MC-LVHR - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil 2.5 and 5 mg Once Daily Dosing for 12 Weeks for the Treatment of Erectile Dysfunction and Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia in Men With Both Erectile Dysfunction and Benign Prostatic Hyperplasia. - ND (EUCTR2008-004337-25-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004337-25-IT	2008-004337-25	A1
1133	AZIENDA OSPEDALIERA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA (2009): FARM7CZ54W - EFFICACY AND SAFETY OF TOPICALLY APPLIED PROSTAGLANDIN ANALOGUE AND CARBONIC ANHYDRASE INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF PAEDIATRIC GLAUCOMA REFRACTORY TO SURGICAL PROCEDURES - ND (EUCTR2008-004763-19-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004763-19-IT	2008-004763-19	A1
1134	Västra Götalandsregionen (2009): 111222 - The effect of selective PDE-5 inhibition on capillary recruitment, glucose uptake and endothelial function following a mixed meal in patients with type 2 diabetes (EUCTR2007-003921-25-SE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003921-25-SE	2007-003921-25	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1135	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2009): AC-063A302 - A Multicenter, Double-blind, Randomized Study comparing the Safety and Tolerability of Iloprost inhalation solution delivered by I-neb utilizing Power disc-15 and Power disc-6 in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension - PROWESS 15 Extension (EUCTR2009-011013-24-AT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011013-24-AT	2009-011013-24	A5
1136	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2009): AC-051-206 - Multicenter, open-label, non-comparative, proof-of-concept, phase 2a study to evaluate the effect of a single infusion of tezosentan on pulmonary vascular resistance in patients with stable, chronic pulmonary arterial hypertension, currently not treated with endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors or prostacyclines (EUCTR2009-012450-20-FR). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012450-20-FR	2009-012450-20	A5
1137	Medizinische Universität Wien (2009): mf1.3 - Iloprost in der Behandlung der Präeklampsie – klinische Pilotstudie engl.: oral Iloprost in pre-eclampsia treatment - a pilot study (EUCTR2009-015828-28-AT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015828-28-AT	2009-015828-28	A1
1138	Emotional Brain (2009): EB78 - A double blind, randomized, cross-over placebo controlled study to investigate the subjective and physiological efficacy and safety of Lybrido and Lybridos in the domestic setting in healthy female subjects with Female Sexual Dysfunction in combination with SSRI use. - Lybrido(s) and SSRIs@Home (EUCTR2009-016790-15-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016790-15-NL	2009-016790-15	A1
1139	Actelion Pharmaceuticals (2009): DM-ET-DT - Diabetes and vascular complications: the role of endothelin and physical inactivity' (EUCTR2009-015602-18-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015602-18-NL	2009-015602-18	A1
1140	Universitätslehrkrankenhaus Hall in Tirol (2008): BO-001 - Endothelin Receptor Blockade in Heart Failure with Diastolic Dysfunction and Pulmonary Hypertension Randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppel- blinde Pilotstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Bosentan bei der Behandlung von Pati-enten/innen mit diastolischer Herzinsuffizienz und sekundärer pulmonaler Hypertension (PH) - BADDHY (EUCTR2008-005514-40-AT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005514-40-AT	2008-005514-40	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1141	Pfizer Ltd. (2008): B1321002 - A PHASE 3, MULTI-CENTER, OPEN LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY OF MONOTHERAPY SITAXSENTAN SODIUM AND COMBINATION THERAPY WITH SITAXSENTAN SODIUM AND SILDENAFIL CITRATE IN SUBJECTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (EUCTR2008-005886-78-CZ). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005886-78-CZ	2008-005886-78	A5
1142	Pfizer Ltd. (2008): B1321003 - A PHASE 3, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF MONOTHERAPY SITAXSENTAN SODIUM VERSUS COMBINATION THERAPY WITH SITAXSENTAN SODIUM AND SILDENAFIL CITRATE IN SUBJECTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION WHO HAVE COMPLETED STUDY B1321001 (EUCTR2008-005887-14-CZ). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005887-14-CZ	2008-005887-14	A2/A3
1143	United Therapeutics Corporation (2009): N/a TDE-DU-201 - DISTOL-1:Digital Ischaemic Lesions in Scleroderma treated with Oral Treprostinil Diethanolamine: A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study - DISTOL-1 (EUCTR2008-005018-39-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005018-39-GB	2008-005018-39	A1
1144	HOSPITAL VALL DE HEBRON (2009): DOM-SIL-2009 - Eficacia de Revatio en el test vasodilatador agudo realizado en pacientes con hipertensión pulmonar al menos moderada secundaria a enfermedad valvular corregida con prótesis normofuncionante (EUCTR2009-012005-19-ES). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012005-19-ES	2009-012005-19	A8
1145	Gilead Sciences, Inc (2009): GS-US-300-0128 - ARTEMIS-PH: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension - ARTEMIS-PH (EUCTR2009-011169-98-DE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011169-98-DE	2009-011169-98	A1
1146	Pfizer Ltd., Ramsgate Road, Sandwich, Kent. CT13 9NJ UNITED KINGDOM (2010): A1481276 - A SINGLE ARM SINGLE CENTRE STUDY TO INVESTIGATE SAFETY AND EFFICACY OF SILDENAFIL IN NEAR TERM AND TERM NEWBORNS WITH PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN (PPHN) (EUCTR2009-016248-37-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff:	2009-016248-37	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016248-37-GB		
1147	University College London (2010): 08/0183 - Pilot of oral Sildenafil for the treatment of Pulmonary Hypertension in Thalassaemia with comparison to controls. - Pulmonary Hypertension (PHT)Study (EUCTR2009-016096-29-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016096-29-GB	2009-016096-29	A1
1148	University Hospitals Leuven (2010): 07052010 - BOsentan for Mild Pulmonary vascular disease in Asd patients (the BOMPA trial): a double-blind, randomized controlled, pilot trial - BOMPA trial (EUCTR2010-020209-33-BE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020209-33-BE	2010-020209-33	A1
1149	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2010): P081217 - Crise Rénale sclérodermique : amélioration du pronostic par adjonction de Bosentan au traitement de référence de la maladie - SCSREINBO (EUCTR2010-021452-26-FR). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021452-26-FR	2010-021452-26	A8
1150	Actelion Pharmaceuticals Nederland bv (2010): AC-052-427 - Effects of bosentan in a HOMogenEous population of SSc subjects with a predefined restriction of blood flow in the hands (HOME) - HOME (EUCTR2010-023908-27-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023908-27-NL	2010-023908-27	A1
1151	United Therapeutics Corporation (2007): TDE-PH-302 - A 12-Week, International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Comparison of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension - FREEDOM-M (EUCTR2006-000801-50-AT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000801-50-AT	2006-000801-50	A6
1152	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2009): AC-058B201 - Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose finding study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of three doses of ACT-128800, an oral S1P1 receptor agonist, administered for twenty-four weeks in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (EUCTR2008-006786-92-CZ). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-	2008-006786-92	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	006786-92-CZ		
1153	University of Dundee (2010): 2008CV17 - Do Phosphodiesterase 5 Inhibitors Improve Exercise Capacity in COPD Patients with Pulmonary Hypertension? - The 3P study (EUCTR2010-018763-42-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018763-42-GB	2010-018763-42	A1
1154	University Medical Center Groningen (2011): HFpEF - Effects of Sildenafil on pulmonary artery pressure in patients with heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension - Sildenafil in HFpEF and PH (EUCTR2010-020153-14-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020153-14-NL	2010-020153-14	A1
1155	ACTELION Pharmaceuticals Ltd. (2011): AC-055B202 - Long term, single-arm, open-label extension study of the MUSIC study to assess the safety and tolerability of macitentan in patients with idiopathic pulmonary fibrosis - MUSIC OL (EUCTR2010-024211-13-SE). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024211-13-SE	2010-024211-13	A1
1156	Emotional Brain BV (2011): EB91 - A double-blind, randomized, placebo-controlled, proof of concept study to investigate the safety and efficacy of the combined administration of 0.5 mg sublingual testosterone and 10 mg tadalafil in women with hypoactive sexual desire disorder - EB91 (EUCTR2011-002770-23-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002770-23-NL	2011-002770-23	A1
1157	United Therapeutics Corporation (2009): TDE-DU-202 - DISTOL-EXT:Digital Ischaemic Lesions in Scleroderma treated with Oral Treprostinil Diethanolamine: An open-label multicenter extension study - DISTOL-EXT (EUCTR2008-006978-15-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006978-15-GB	2008-006978-15	A1
1158	Medizinische Universität Graz, Klin. Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie (2011): POPH - AMBRISENTAN FOR TREATMENT OF PORTOPULMONARY HYPERTENSION (POPH): A PILOT STUDY (EUCTR2011-001139-22-AT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-	2011-001139-22	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	001139-22-AT		
1159	Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust (2011): GJ001 - Improving symptoms of intermittent claudication in patients with erectile dysfunction and peripheral vascular disease: a pilot study assessing the benefit of daily dosing with tadalafil (Cialis) 10mg. - PVD GJ001 (EUCTR2006-005399-42-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005399-42-GB	2006-005399-42	A1
1160	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2011): AC-063B201 - "Estudio fase II, multicentrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo para evaluar los efectos de IIoprost inhalado en una prueba de resistencia durante un test de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con hipertension pulmonar secundaria a enfermedad obstructiva pulmonar cronica" (EUCTR2011-003310-17-ES). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003310-17-ES	2011-003310-17	A8
1161	Med. Univ. Wien, Klinik fÃ¼r Dermatologie (2011): - BOSENTAN FOR THE TREATMENT OF SKIN ULCERS IN DIABETIC MICROANGIOPATHY (EUCTR2011-001736-30-AT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001736-30-AT	2011-001736-30	A1
1162	CASA DI CURA PRIVATA S.RAFFAELE - PISANA (2011): 10-aifa-2005-01 - Evaluation of tolerability and efficacy of the combination Sildenafil/Bosentan in patients with severe pulmonary hypertension. (EUCTR2009-017155-10-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017155-10-IT	2009-017155-10	A2/A3
1163	United Bristol Healthcare Trust (2005): CH/2005/1944 - Oxidative Stress in children undergoing cardiopulmonary bypass: A trial of Sildenafil therapy (EUCTR2005-004171-37-GB). Stand des Eintrags: 03.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004171-37-GB	2005-004171-37	A1
1164	NHS Greater Glasgow, Yorkhill (2006): 05/CH/01 - Does pre-operative Sildenafil protect against pulmonary related complications following cardiopulmonary bypass? A randomised trial in children undergoing cardiac surgical repair (EUCTR2005-001034-32-GB). Stand des Eintrags: 03.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001034-32-GB	2005-001034-32	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1165	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2009): AC-054-302 - A prospective, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of clazosentan in reducing vasospasm-related morbidity and all-cause mortality in adult patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by endovascular coiling. - CONSCIOUS 3 (EUCTR2008-006785-29-SE). Stand des Eintrags: 03.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006785-29-SE	2008-006785-29	A1
1166	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2005): AC-052-366 - Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of bosentan in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) - BENEFIT (EUCTR2005-001965-33-DE). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001965-33-DE	2005-001965-33	A1
1167	Lilly ICOS LLC (2005): H6D-MC-LVGY - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of the Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Tadalafil in the Treatment of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension - LVGY (EUCTR2005-002692-33-GB). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002692-33-GB	2005-002692-33	A2/A3
1168	University College London (2005): BIRD-1 250705 - An open label trial of the dual specificity endothelin receptor antagonist bosentan in established scleroderma renal crisis - BIRD-1 (EUCTR2005-000701-61-GB). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000701-61-GB	2005-000701-61	A1
1169	Pfizer Limited (2005): A7771002 N/A - A randomized double blind, placebo controlled balanced 4-way crossover study to assess the efficacy of single oral doses of PF-00592379 on erectile function, using 100mg sildenafil as a positive control. - N/A (EUCTR2005-004648-30-GB). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004648-30-GB	2005-004648-30	A1
1170	CETPARP (2005): JB001/2005 N/A - Double blind, placebo controlled randomized study of the effects of co-administering testosterone with PDE V inhibitor in ED patients non responders to PDE V inhibitors alone - TADTEST (EUCTR2005-000852-34-FI). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000852-34-FI	2005-000852-34	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1171	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2008): AC-052-322 - Open-label extension study in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis who completed protocol AC-052-321 / BUILD 3 - BUILD-3-OL (EUCTR2007-001741-18-FR). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001741-18-FR	2007-001741-18	A1
1172	Gilead Sciences Incorporated (2009): GS-US-231-0101 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group, Event-Driven Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects with Early Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) - ARTEMIS-IPF (EUCTR2008-004405-34-CZ). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004405-34-CZ	2008-004405-34	A1
1173	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2004): AC-054-201 - A Phase IIb, multi-center, international, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study for the prevention of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) by intravenous administration of clazosentan, a selective endothelin A (ETA) receptor antagonist. (EUCTR2004-002453-31-SE). Stand des Eintrags: 02.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002453-31-SE	2004-002453-31	A1
1174	University of Edinburgh (2005): JO-3 - Investigation of combined phosphodiesterase 5 inhibitor and isosorbide mononitrate for the treatment of resistant hypertension - Sildenafil and isosorbide mononitrate in resistant hypertension (EUCTR2005-001004-39-GB). Stand des Eintrags: 02.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001004-39-GB	2005-001004-39	A1
1175	Pfizer Global Pharamceuticals, EuCAn, Pfizer Inc (2005): A1481237 N/A - A prospective multicenter, parallel group study with a single blind phase and a double blind randomised phase, to evaluate the efficacy and satisfaction of Viagra® (Sildenafil Citrate) high dose (100mg) titration compared with 50mg dose, in men with erectile dysfunction. - N/A (EUCTR2005-002411-25-GB). Stand des Eintrags: 02.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002411-25-GB	2005-002411-25	A1
1176	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2005): AC-052-367 - An open-label, long-term, safety, and tolerability extension study using the pediatric formulation of bosentan in the treatment of children with idiopathic or familial pulmonary arterial hypertension who completed FUTURE 1 - FUTURE 2 (EUCTR2005-001967-70-GB). Stand des Eintrags: 02.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001967-70-GB	2005-001967-70	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1177	Merck Serono S.A. - Geneva (2009): EMR200136_023 - Estudio farmacogenético exploratorio, multinacional, multicéntrico y con una sola toma de muestras de sangre del ensayo REGARD (REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease). A multinational, multicenter, single blood sampling exploratory pharmacogenetic study of the REGARD (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) trial - REGARD-PGx (EUCTR2009-016087-37-ES). Stand des Eintrags: 02.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016087-37-ES	2009-016087-37	A1
1178	AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA (2010): Tad-10 - PHASE CONTRAST MAGNETIC RESONANCE (MR) IMAGING IN MONITORING THE EFFECTS OF TADALAFIL IN PATIENTS WITH OUT-OF-PROPORTION PULMONARY HYPERTENSION AND LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION - ND (EUCTR2010-022820-61-IT). Stand des Eintrags: 02.04.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022820-61-IT	2010-022820-61	A1
1179	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2005): AC-052-365 - An open label, multicenter study to assess the pharmacokinetics, tolerability, and safety of a pediatric formulation of bosentan in children with idiopathic or familial pulmonary arterial hypertension. - FUTURE 1 (EUCTR2004-005157-63-GB). Stand des Eintrags: 01.05.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-005157-63-GB	2004-005157-63	A1
1180	Hammersmith Hospitals NHS Trust (2005): EDMK4002 - A comparison of the effectiveness of prostaglandin gel and tablet preparations in induction of labour at term. (EUCTR2004-003797-28-GB). Stand des Eintrags: 01.05.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003797-28-GB	2004-003797-28	A1
1181	ParinGenix, Inc (2006): PGX-ODSH-2006, - An Open-Label Phase Followed by a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase in a Study Designed to Evaluate Intravenous 2-O, 3-O Desulfated Heparin (ODSH) in Hospitalized Subjects with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (EUCTR2006-006378-32-BE). Stand des Eintrags: 01.05.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006378-32-BE	2006-006378-32	A1
1182	SOCIETA` ITALIANA DI ANDROLOGIA (2009): SIA-001-2008 - STUDIO PROSPETTICO RANDOMIZZATO DI VALUTAZIONE DEI DIFFERENTI APPROCCI TERAPEUTICI AL DISAGIO SESSUALE AD ESPRESSIONE SULLA SFERA ERETTILE - ND (EUCTR2009-011499-31-IT). Stand des Eintrags: 08.05.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-	2009-011499-31	A8

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	011499-31-IT		
1183	MEDA AB (2005): RP-01 - Clinical study to evaluate the ability of MUSE to increase erectile function in post-radical prostatectomy patients - Randomised, controlled, open study with two parallel groups comparing MUSE 250 µg to Viagra 50 mg over a treatment period of 9 months (EUCTR2005-003971-19-DE). Stand des Eintrags: 02.05.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003971-19-DE	2005-003971-19	A1
1184	Lilly ICOS LLC (2006): H6D-MC-LVHG - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, 5-Group, Multinational Study to Evaluate the Efficacy, Dose Response, and Safety of Tadalafil Once-a-Day Dosing for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia - LVHG (EUCTR2006-001958-27-SE). Stand des Eintrags: 01.06.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001958-27-SE	2006-001958-27	A1
1185	ACTELION Pharmaceuticals Ltd (2010): AC-066A301 - A Multicenter, Single-arm, Open-label, Phase 3b Study to Assess the Effects of Switching From Flolan® to ACT-385781A in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension - EPITOME-2 (EUCTR2010-018322-40-FR). Stand des Eintrags: 02.06.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018322-40-FR	2010-018322-40	A5
1186	Eli Lilly and Company (2011): H6D-MC-LVIG - A multiple ascending dose study of Tadalafil to assess the pharmacokinetics and safety in a pediatric population with Pulmonary Arterial Hypertension (EUCTR2011-001873-24-ES). Stand des Eintrags: 02.06.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001873-24-ES	2011-001873-24	A1
1187	Francisco J. González Vílchez (2012): 1684-H-295 - Evaluation of the efficacy of sildenafil on the functional capacity of patients with heart failure with preserved ejection fraction. A randomized, double blind, parallel group and placebo-controlled clinical trial. - SILICCON (EUCTR2011-001674-25-ES). Stand des Eintrags: 02.06.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001674-25-ES	2011-001674-25	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1188	Medizinische Universität Wien, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie (2012): SYDNEY_Sildenafil_Version_1.8.2011 - Effects of Sildenafil on Signs and SYmptoms of Ischemia, Myocardial BlooD Flow, and Markers of ANgiogenesis in Patients with REfractory CoronarY Artery Disease (SYDNEY) A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study - SYDNEY (EUCTR2010-023375-26-AT). Stand des Eintrags: 01.07.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023375-26-AT	2010-023375-26	A1
1189	Eli Lilly and Company Limited (2008): H6D-MC-LVHX - A Randomized, Double-Blind, PLacebo-Controlled, Parallel Study to Assess the Efficacy and Safety of Tadalafil (LY450190) Once a Day in Subjects With Erectile Dysfunction Who Are Naive to PDE5 Inhibitors - LVHX (EUCTR2008-004222-17-DE). Stand des Eintrags: 01.07.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004222-17-DE	2008-004222-17	A1
1190	United Therapeutics Corporation (2005): LRX –TRIUMPH-001 - Double blind placebo controlled clinical investigation into the efficacy and tolerability of inhaled treprostinil in patients with severe pulmonary arterial hypertension. - (EUCTR2004-003236-59-GB). Stand des Eintrags: 02.07.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003236-59-GB	2004-003236-59	A2/A3
1191	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2009): AC-063A301 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Crossover Study to Assess the Effects of a Single Dose of Iloprost Power 15 on Exercise Capacity in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension - PROWESS 15 (EUCTR2009-010703-80-DE). Stand des Eintrags: 02.07.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010703-80-DE	2009-010703-80	A2/A3
1192	Deutsches Herzzentrum Berlin, Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (2007): HP 3.1 - Therapy of PAH – Treatment with Sildenafil in Eisenmenger Patients - Sildenafil (EUCTR2007-002774-64-DE). Stand des Eintrags: 03.07.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002774-64-DE	2007-002774-64	A1
1193	Georg Hagmüller Institute for Vascular Research (2012): ILOFLOW1.0 - The intraoperative arterial measurement of the blood flow after Iloproststimulation in diabetics and non-diabetics: Implication for Outcome - prediction and perioperative therapy. - ILOFLOW1.0 (EUCTR2011-004567-80-AT). Stand des Eintrags: 07.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004567-80-AT	2011-004567-80	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1194	Lilly ICOS LLC (2005): H6D-MC-LVGX - A Double-Blind, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of the Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Tadalafil in the Treatment of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension - LVGX (EUCTR2005-002844-24-GB). Stand des Eintrags: 01.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002844-24-GB	2005-002844-24	A5
1195	Hull and East Yorkshire NHS Hospitals Trust (2009): 01-281108 - Effect of Sildenafil on Pulmonary Artery Pressure during hypoxia and exercise in Chronic Heart Failure - Effect of sildenafil on PA pressure during exercise and hypoxia in CHF (EUCTR2008-008135-28-GB). Stand des Eintrags: 01.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008135-28-GB	2008-008135-28	A1
1196	Eli Lilly and Company Limited (2010): H6D-CR-LVIW(a), Addendum 1 u.4 - A Phase 3b,randomized,double-blind,placebo-controlled parallel-design study to evaluate the efficacy and safety of tadalafil coadministered with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms(LUTS) and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia(BPH) - LVIW (EUCTR2010-020604-29-DE). Stand des Eintrags: 01.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020604-29-DE	2010-020604-29	A1
1197	Alcon Laboratories, Inc. (2009): Alcon SMA-08-22 - The Efficacy and Safety of Adding the Brinzolamide/Timolol Maleate Fixed Combination (Azarga®) to Prostaglandin Monotherapy (EUCTR2009-010101-36-DE). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010101-36-DE	2009-010101-36	A1
1198	GlaxoSmithKline Research & Development, Ltd (2010): AMB112529 - A randomized, open label study comparing safety and efficacy parameters for a high and a low dose of ambrisentan (adjusted for body weight) for the treatment of pulmonary arterial hypertension in paediatric patients aged 8 years up to 18 years. (EUCTR2010-019547-19-GR). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019547-19-GR	2010-019547-19	A1
1199	GlaxoSmithKline Research & Development, Ltd (2010): AMB114588 - An open-label, long term extension study for treatment of pulmonary arterial hypertension in paediatric patients aged 8 years up to 18 years who have participated in AMB112529 and in whom continued treatment with ambrisentan is desired (EUCTR2010-021572-29-GR). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021572-29-GR	2010-021572-29	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1200	GlaxoSmithKline R&D Ltd (2010): AMB112565 - AMBITION: A Randomised, Multicenter Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension - AMBITION (EUCTR2009-011150-17-NL). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011150-17-NL	2009-011150-17	A7
1201	Myogen, Inc. (2005): AMB 320 - Ambrisentan in PAH - A Phase III, Randomised, Double- Blind, Placebo- Controlled, Multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension - ARIES-1 (EUCTR2005-000812-29-HU). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000812-29-HU	2005-000812-29	A2/A3
1202	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (2007): 951/07 - PROSTACYCLIJN VERSUS HEPARIN AS ANTICOAGULANT IN CONTINUOUS VENO-VENOUS HEMODIAFILTRATION - ND (EUCTR2007-004426-24-IT). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004426-24-IT	2007-004426-24	A1
1203	AZIENDA OSPEDALIERA S. LUIGI GONZAGA (2007): PGMECON - EFFECTS OF PROSTAGLANDIN COMPOUNDS ON CONJUNTIVAL MELANOGENESIS: AN IMPRESSION CITOLOGY AND TYROSINASE MARKERS STUDY - PGMECON (EUCTR2006-002941-35-IT). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002941-35-IT	2006-002941-35	A1
1204	Imperial College London (2011): CRO1824 - A double-blinded, randomized, crossover clinical study to assess the efficacy of Qutenza (capsaicin 8% patches) for the reduction of site pain caused by continuous subcutaneous infusion of Remodulin (treprostinil sodium), in Pulmonary Arterial Hypertension Patients - Efficacy of capsaicin 8% patches in Pulmonary Arterial Hypertension (EUCTR2011-001312-59-GB). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001312-59-GB	2011-001312-59	A1
1205	United Therapeutics Corporation (2009): TDE-PH-308 - A 16-Week, International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension - FREEDOM-C2 (EUCTR2009-009366-13-GB). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009366-13-GB	2009-009366-13	A6

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1206	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2009): AC-060A202 - A multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to establish proof-of-concept and explore the efficacy of different doses of ACT-129968 in adult patients with partly controlled asthma. - CONTROL (EUCTR2009-011975-60-SE). Stand des Eintrags: 03.09.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011975-60-SE	2009-011975-60	A1
1207	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2005): OGT 918-011 - A phase IV, open-label, non comparative, multi-center study to evaluate the long term efficacy and safety and tolerability of oral miglustat as a maintenance after a switch from Enzyme Replacement Therapy (ERT) in adult patients with stable Type 1 Gaucher Disease (EUCTR2005-001651-37-GB). Stand des Eintrags: 01.09.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001651-37-GB	2005-001651-37	A1
1208	CENTRO STUDI FADOI (2009): AOCP[1].IIb.Prot.DiSalvo.Mazzone.f - Optimized treatment of patients with severe peripheral arterial disease (Leriche-Fontaine stage IIb), when open or endovascular intervention is possible or not, in terms of measurement of pain free walking distance and further secondary end-points. - ND (EUCTR2006-001660-23-IT). Stand des Eintrags: 02.10.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001660-23-IT	2006-001660-23	A1
1209	Bayer Healthcare AG (2010): BAY63-2521/14308 - Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction Ensayo clínico, multinacional, multicéntrico, aleatorizado ,doble ciego, controlado con placebo, para evaluar los efectos hemodinámicos de Riociguat (BAY 63-2521), así como la seguridad y la farmacocinética en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo - LEPHT (EUCTR2009-015878-35-ES). Stand des Eintrags: 01.10.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015878-35-ES	2009-015878-35	A1
1210	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2009): AC-055B201 - A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, parallel group study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of macitentan in patients with idiopathic pulmonary fibrosis - MUSIC (EUCTR2008-006054-17-DE). Stand des Eintrags: 02.10.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006054-17-DE	2008-006054-17	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1211	Eli Lilly and Company Limited (2010): H6D-EW-LVIJ - Impact of Tadalafil (LY450190) Once a Day or Tadalafil On Demand Compared to Sildenafil Citrate On Demand on Treatment Discontinuation in Patients with Erectile Dysfunction who are Naïve to PDE5 Inhibitors - LVIJ (EUCTR2009-011318-22-DE). Stand des Eintrags: 02.10.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011318-22-DE	2009-011318-22	A1
1212	Hospital of the university of munich (2008): Ilocard - Effect of Iloprost inhalation before and during extracorporeal circulation (ECC) on perioperative morbidity and outcome in high risk cardiac surgical patients (EUCTR2008-002090-12-DE). Stand des Eintrags: 01.11.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002090-12-DE	2008-002090-12	A1
1213	Bayer HealthCare AG (2008): BAY 63-2521/12934 - Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). - PATENT-1 Study (EUCTR2008-003482-68-DE). Stand des Eintrags: 03.12.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003482-68-DE	2008-003482-68	A6
1214	Merck Serono SA (2011): EMR200104_10 - First year growth response associated genetic markers validation Phase IV open-label study in Growth Hormone Deficient and Turner Syndrome pre-pubertal children : the PREDICT Pharmacogenetics Validation Study - PREDICT PGx Validation Study (EUCTR2011-000460-10-GB). Stand des Eintrags: 03.12.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000460-10-GB	2011-000460-10	A1
1215	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2011): FLR115332 Product name Product number - A Single-arm, Open Label Study Evaluating the Impact on Lifestyle of a New Thermo Stable Formulation of FLOLAN™ in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (EUCTR2011-002943-92-NL). Stand des Eintrags: 03.12.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002943-92-NL	2011-002943-92	A5
1216	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2011): AC-055C302 - Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of macitentan in patients with ischemic digital ulcers associated with systemic sclerosis - DUAL-2: Digital Ulcers with mAcitentan in systemic scLerosis (EUCTR2010-022969-95-GB). Stand des Eintrags: 01.12.2012. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022969-95-GB	2010-022969-95	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1217	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2007): AC-055-302 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, Phase III study to assess the effects of ACT-064992 on morbidity and mortality in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension - SERAPHIN (EUCTR2007-002440-14-GB). Stand des Eintrags: 07.01.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002440-14-GB	2007-002440-14	A3
1218	Bayer HealthCare AG (2008): BAY63-2521/11348 - Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). - CHEST-1 Study (EUCTR2007-000072-16-DE). Stand des Eintrags: 07.01.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000072-16-DE	2007-000072-16	A1
1219	Bayer HealthCare AG (2008): BAY63-2521/12935 - Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). - PATENT-2 study (EUCTR2008-003610-94-DE). Stand des Eintrags: 04.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003610-94-DE	2008-003610-94	A5
1220	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2008): AC-058A200 - Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase IIa study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of ACT-128800, an S1P1 receptor agonist, administered for 6 weeks to subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis (EUCTR2008-001443-19-DE). Stand des Eintrags: 01.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001443-19-DE	2008-001443-19	A1
1221	Rigshospitalet,Cardiology Laboratory 2013 (2010): THR-PS-02 - A Single center, open, randomized, placebo-controlled study investigating the safety of administration of Ilomedin® in addition to standard treatment in patients having undergone percutaneous coronary intervention (PCI) - Ilomedin® in patients undergoing PCI (EUCTR2010-019920-30-DK). Stand des Eintrags: 01.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019920-30-DK	2010-019920-30	A1
1222	Bayer HealthCare AG (2010): Bay 63-2521/14554 - Acute hemoDynamic effects of RIociguat (BAY 63-2521) in patients with puLmonary hypertension Associated with diasTolic heart failurE (DILATE 1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study in three ascending dose cohorts. - DILATE 1 (EUCTR2010-018436-41-AT). Stand des Eintrags: 01.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	2010-018436-41	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018436-41-AT		
1223	Hospital Department of Gastrointestinal Surgery, Flinders Medical Centre (2005): - A prospective, randomised, double-blind, controlled trial examining the effects of prostaglandin inhibition on outcomes after intestinal surgery. (ACTRN12605000299606). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000299606	ACTRN12605000299606	A1
1224	Hospital Royal Childrens Hospital and Murdoch Children's Research Institute (2006): Murdoch Children's Research Institute: MCRI 06061 - Effect of nitric oxide gas and prostacyclin infusion on platelet function, coagulation activity and postoperative blood loss in paediatric cardiopulmonary bypass (ACTRN12606000057583). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000057583	ACTRN12606000057583	A1
1225	Charities/Societies/Foundations William Buckland Radiotherapy Centre (2006): - Randomised double-blind controlled trial of the use of daily sildenafil (Viagra) in men with early prostate cancer treated with radiation, for the prevention of subsequent erectile dysfunction. (ACTRN12606000116527). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000116527	ACTRN12606000116527	A1
1226	University The Department of Obstetrics & Gynaecology, The University of Adelaide (2001): Perinatal Trials Registry: PTR361 - Oral misoprostol versus vaginal prostaglandin E2 for the induction of labour at term (beyond 37 weeks gestation). (ACTRN12606000156583). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000156583	ACTRN12606000156583	A1
1227	Commercial sector/Industry United Therapeutics Corporation (2006): - An Open-Label Extension Trial of Treprostinil Diethanolamine Sustained Release (UT-15C SR) in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension to assess the long-term safety of UT-15C SR in study subjects and the effect of continued therapy with UT-15C SR on exercise capacity after one year of treatment. (ACTRN12606000187549). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000187549	ACTRN12606000187549	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1228	University Federal University of Uberlândia (2006): - MACULAR THICKNESS CHANGES FOLLOWING THE USE OF PROSTAGLANDIN ANALOGUES IN PSEUDOPHAKIC PATIENTS (ACTRN12606000266561). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000266561	ACTRN12606000266561	A1
1229	Commercial sector/Industry Actelion Phrmaceuticals Australia (2006): - Open Label, Non Comparative Study to Investigate the Effect of Bosentan on Pulmonary Artery Remodelling in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (ACTRN12606000289516). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000289516	ACTRN12606000289516	A5
1230	Commercial sector/Industry Gilead Sciences, Inc. (2007): Gilead Sciences Inc: AMB-323 - ARIES-3: A Phase 3, Long-term, Open-label, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Ambrisentan in Subjects with Pulmonary Hypertension (ACTRN12607000170426). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000170426	ACTRN12607000170426	A5
1231	Hospital Cenral Northern Adelaide Health Service - The Queen Elizabeth Hospital (2008): - Study of bosentan in the management of angina in patients with Coronary Slow Flow phenomenon (ACTRN12608000236392). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000236392	ACTRN12608000236392	A1
1232	University The University of Western Australia (2009): - Induction of labour in nulliparous women with an unfavourable cervix: A Randomised Controlled Trial of Prostaglandin E2 Intravaginal Gel, a Double Balloon Catheter (Atard Ripener Device (ARD)) and the Foley Catheter (ACTRN12609000186257). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000186257	ACTRN12609000186257	A1
1233	Individual Toutziaris Chrysovalantis (2009): - To identify the parameters of a patient with specific social status and unique medical history, which can influence the reply to the phosphodiesterase type 5 (PDE 5) inhibitors due to erectile dysfunction. (ACTRN12609000921280). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000921280	ACTRN12609000921280	A1
1234	Individual waleed elkhayat (2010): None - Investigation Into The Efficacy And Safety Of Sildenafil Versus Natural Progesterone For prevention Of Preterm Labour A randomized controlled study (ACTRN12610001017011). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610	ACTRN12610001017011	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	001017011		
1235	University University of Queensland (2010): None - Assessment of the impact of nephrectomy on cardiovascular risk in living kidney donors: longitudinal follow-up. Focus on endothelial dysfunction, inflammation and oxidative stress. (ACTRN12610000141044). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000141044	ACTRN12610000141044	A1
1236	Commercial sector/Industry ForSight VISION5, Inc (2012): Nil - Pilot Study of the V501 Product - Protocol 501: A pilot study of the ForSight Ocular System on Safety and Efficacy in Anterior Segment Eye Disease in Australia (ACTRN12612000362897). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000362897	ACTRN12612000362897	A1
1237	Other Collaborative groups South Australian Health and Medical Reseasrch Institute (2012): Nil - Novel Interventions in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction -a single centre, randomised double blind placebo cross-over pilot study using Tadalafil, to assess the effect on 6 minute walk test, peak oxygen consumption and New York Heart Association class of symptoms, from the Flinders Clinical Research , Flinders University. (ACTRN12612000684820). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000684820	ACTRN12612000684820	A1
1238	Individual Khaled Madbouly (2012): nil known - Preventing Colorectal Cancer Metastases in adults following Surgical Removal of a Primary Tumor by using a cocktail of a B-blocker and a COX2 inhibitor (ACTRN12612000852853). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000852853	ACTRN12612000852853	A1
1239	Commercial sector/Industry Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2012): Nil - A single-center, open label, two-part study in healthy male subjects, with each part having a two-period, two-treatment, crossover, ascending dose design to assess the pharmacokinetics and pharmacodynamics of different formulations of epoprostenol. (ACTRN12612001086853). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001086853	ACTRN12612001086853	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1240	Bayer HealthCare AG, (2008): BAY63-2521/11349 - Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). - CHEST-2 (EUCTR2008-003539-19-DE). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003539-19-DE	2008-003539-19	A1
1241	ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (2013): AC-055-308 - Long term, single-arm, open-label extension study of protocol AC-055-305 to assess the safety, tolerability and efficacy of macitentan in subjects with Eisenmenger Syndrome. - MAESTRO-OL (EUCTR2012-004411-31-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004411-31-IT	2012-004411-31	A1
1242	NOVARTIS FARMA (2011): CQTI571A2102 - A non-randomized, multiple dose, three treatment period, open-label, single sequence, single group study to evaluate the pharmacokinetic effect of two doses of QTI571 (imatinib) on the co-administered drugs sildenafil and bosentan in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients. - ND (EUCTR2010-021344-17-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021344-17-IT	2010-021344-17	A5
1243	Eli Lilly and Company (2009): H6D-MC-LVID - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Global Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once Daily Dosing for 12 Weeks in Men with Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia. - LVID (EUCTR2009-010739-42-DE). Stand des Eintrags: 02.03.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010739-42-DE	2009-010739-42	A1
1244	Univ.Clinic of Internal Medicine II, Department of Cardiology, Medical University of Vienna, Austria (2008): 15.05.2007 - Inhaled Iloprost for patients with pulmonary arterial hypertension and right heart failure:a pilot feasibility trial (EUCTR2007-002803-42-AT). Stand des Eintrags: 08.04.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002803-42-AT	2007-002803-42	A1
1245	Medical University of Vienna (2004): LOC 04/2004-01 - Dose efficacy relation of inhalative prostaglandin I2 vs. inhalative prostaglandin E1 in patients with ARDS: comparison of efficacy with respect to paO2/FiO2 ratio, Qs/Qt and PAP. (EUCTR2004-001529-88-AT). Stand des Eintrags: 02.04.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001529-88-AT	2004-001529-88	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1246	Dept of Dermatology (2005): Bosentan1 - Efficacy of Endothelin 1 receptor antagonist Bosentan in secondary Raynauds Syndrom - Bosentan1 (EUCTR2004-002686-21-AT). Stand des Eintrags: 02.04.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002686-21-AT	2004-002686-21	A1
1247	Myogen, Inc (2005): AMB-320/321-E - ARIES-320/321-E "A Long-Term Study of Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension Subjects Having Completed AMB-320 or AMB-321" - 320/321-E (EUCTR2005-001193-28-AT). Stand des Eintrags: 02.04.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001193-28-AT	2005-001193-28	A2/A3
1248	Pediatric Cardiology (2006): Version 1 4.11.2005 - Tracleer - Therapie bei Patienten mit Downsyndrom und Eisenmengerreaktion: Verträglichkeit und hämodynamische Wirkungen. (EUCTR2005-005584-28-AT). Stand des Eintrags: 02.04.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005584-28-AT	2005-005584-28	A1
1249	Rigshospitalet, ITA 4131, Department of Intensive care (2011): THR-PS-03 - Double-blinded, randomized trial in severe pneumonia patients with severe sepsis investigating the safety and efficacy of co-administration of iloprost and ascending doses of eptifibatide compared to low-molecular-weight heparin. (EUCTR2011-002254-31-FI). Stand des Eintrags: 02.05.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002254-31-FI	2011-002254-31	A1
1250	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2005): AC-052-370 - BENEFIT-OL / Long-term open-label extension study in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) who completed protocol AC-052-366/BENEFIT - BENEFIT-OL (EUCTR2005-002900-40-AT). Stand des Eintrags: 02.05.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002900-40-AT	2005-002900-40	A1
1251	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, UK (2005): A1481156 - A Multicenter, Long-Term Extension Study to Assess Safety of Oral Sildenafil in the Treatment of Subjects Who Have Completed Study A1481131 - N/A (EUCTR2005-000963-25-SE). Stand des Eintrags: 01.06.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000963-25-SE	2005-000963-25	A1
1252	University College London (2013): 12/0368 - COMbination therapy for PulmonAry hypertension using RacEcadotril (COMPARE). - Combination therapy in pulmonary hypertension (EUCTR2012-003921-13-GB). Stand des Eintrags: 02.06.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003921-13-GB	2012-003921-13	A2/A3

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1253	Pfizer Limited (2005): A3711030 N/A - A double blind, placebo controlled, parallel group, multicenter study to assess the duration of action, safety and toleration of differing doses and combinations of immediate and modified release formulations of UK-369,003 and Cialis compared to placebo in adult male subjects with erectile dysfunction. - N/A (EUCTR2004-001955-12-GB). Stand des Eintrags: 01.07.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001955-12-GB	2004-001955-12	A1
1254	United Therapeutics Corporation (2006): N/A TDE-PH-304 - An Open-Label Extension Trial of UT-15C SR in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension - FREEDOM-EXT (EUCTR2006-000804-18-IE). Stand des Eintrags: 02.07.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000804-18-IE	2006-000804-18	A5
1255	Eli Lilly and Company Limited (2009): H6D-EW-LVIK - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect on Unassisted Erectile Function of the Early Use of Tadalafil 5 mg Once a Day and Tadalafil 20 mg On Demand Treatment for 9 Months in Subjects Undergoing Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy - LVIK (EUCTR2009-011850-17-DE). Stand des Eintrags: 05.08.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011850-17-DE	2009-011850-17	A1
1256	Bayer HealthCare AG (2011): Bay63-2521/14986 - Relative bioavailability and food effect study of two oral liquid formulations in comparison to a 1mg tablet of riociguat to characterize its pharmacokinetic properties in healthy male and female adult subjects in a randomized, open label, 5 fold crossover design (EUCTR2011-001893-24-DE). Stand des Eintrags: 05.08.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001893-24-DE	2011-001893-24	A1
1257	ASSOCIAZIONE ITALIANA PNEUMOLOGI OSPEDALIERI (2011): ARC209 - SPHERIC-1 (Sildenafil in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease associated to Chronic Pulmonary Hypertension. Sixteen weeks long, multicentre, randomized, double blind study, in comparison with placebo, for the evaluation of sildenafil in the treatment of patients affected by pulmonary hypertension associated to COPD. - SPHERIC-1 (EUCTR2010-020917-97-IT). Stand des Eintrags: 01.10.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020917-97-IT	2010-020917-97	A6
1258	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2010): AC-052-373 - An open label, prospective multicenter study to assess the pharmacokinetics, tolerability, safety and efficacy of the pediatric formulation of bosentan two versus three times a day in children with pulmonary arterial hypertension - FUTURE 3 (EUCTR2010-021825-11-NL). Stand des Eintrags: 02.10.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	2010-021825-11	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021825-11-NL		
1259	Rigshospitalet, Hjertemedicinsk afd. B (2009): vs.3.23-02-2009 - Sildenafil and diastolic dysfunction after AMI - SIDAMI (EUCTR2009-011006-42-DK). Stand des Eintrags: 02.10.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011006-42-DK	2009-011006-42	A1
1260	Blodbanken, Rigshospitalet (2011): - The effect of prostacyclin on haemostasis as evaluated by thrombelastography and endothelial markers in patients undergoing major abdominal surgery. A pilot study. (EUCTR2011-005234-19-DK). Stand des Eintrags: 02.10.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005234-19-DK	2011-005234-19	A1
1261	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2010): AC-061A201 - A multi-center, double-blind, randomized, active reference, parallel group study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of a 10-day twice daily oral administration of 3 doses of ACT-179811 in subjects with Clostridium difficile infection (CDI) (EUCTR2010-020941-29-SE). Stand des Eintrags: 04.11.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020941-29-SE	2010-020941-29	A1
1262	FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (2010): URO 2010 - On demand versus daily sildenafil for patients undergoing bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a randomized, open label, parallel group trial. - ND (EUCTR2010-022996-79-IT). Stand des Eintrags: 04.11.2013. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022996-79-IT	2010-022996-79	A1
1263	Charities/Societies/Foundations Mater Research (2014): Nil - Amongst women with singleton uncomplicated pregnancies greater than or equal to 37 weeks 0 days undergoing induction of labour (IOL) for post-term pregnancy or for ‘social’ or ‘elective’ reasons, does the use of a balloon-catheter to commence an IOL as an outpatient, compared with prostaglandin vaginal gel administration to commence an IOL as an inpatient, improve perinatal health outcomes, reduce length of stay and other healthcare costs, and is it preferred by women? (ACTRN12614000039684). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000039684	ACTRN12614000039684	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1264	OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU' DI ROMA (2008): FARM6NJ3TZ - Double blind randomized controlled study on the benefit-risk profile of in the treatment of at term or late preterm newborn infants with severe respiratory disorders and pulmonary hypertension - SILDENAFIL AND PULMONARY HYPERTENSION OF NEWBORNS (EUCTR2007-005513-18-IT). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005513-18-IT	2007-005513-18	A1
1265	OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU' DI ROMA (2012): 548.12 - Verification of the effectiveness of intravenous sildenafil compared to other pulmonary vasodilators used in the test vessel reactivity of pulmonary - Intravenous sildenafil in children (EUCTR2012-004583-22-IT). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004583-22-IT	2012-004583-22	A1
1266	Bayer HealthCare AG (2010): BAY63-2521/15096 - An interaction study to evaluate changes in blood pressure following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg riociguat tid (dose titration) compared to placebo treatment on the background of stable sildenafil pretreatment in subjects with symptomatic pulmonary arterial hypertension - PATENT PLUS (EUCTR2010-018863-40-DE). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018863-40-DE	2010-018863-40	A2/A3
1267	Fundacion para la investigación Biomédica del hospital Gregorio Marañón (2014): FIBHGM-ECNC004-2011 - " SILDENAFIL IN THE POST-CARDIAC SURGERY IN CHILDREN: IVORY STUDY" - IVORY (EUCTR2011-002707-16-ES). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002707-16-ES	2011-002707-16	A1
1268	National and Kapodistrial University of Athens (2011): WS982821 - The effects of acute sildenafil administration on inflammatory markers in patients with vasculogenic erectile dysfunction. - Not applicable (EUCTR2011-005333-39-GR). Stand des Eintrags: 01.02.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005333-39-GR	2011-005333-39	A1
1269	Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (2010): KKSH-042 - Influence of the selective endothelin receptor-blocker Ambrisetan on the portal pressure in patients with cirrhosis - ADAPT-Studie (EUCTR2007-005679-33-DE). Stand des Eintrags: 01.02.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005679-33-DE	2007-005679-33	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1270	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (2008): 18/2008/U/Sper - PROtection of coronary Microcirculation by Iloprost: Safety and Efficacy in Percutaneous Coronary Intervention - PROMISE PCI (EUCTR2008-001319-39-IT). Stand des Eintrags: 02.02.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001319-39-IT	2008-001319-39	A1
1271	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (2008): 17/2008/U/Sper - PROMISE AMI (PROtection of coronary Microcirculation by Iloprost: Safety and Efficacy evaluation in Acute Myocardial Infarction treated by primary PCI) Pilot Study - Promise AMI (EUCTR2008-001325-34-IT). Stand des Eintrags: 02.02.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001325-34-IT	2008-001325-34	A1
1272	Individual Enyr Saran Arcieri (2010): None - Comparison Between the Effectiveness of Fixed Combinations of Prostaglandin Analogues Regarding Intraocular Pressure Control (ACTRN12610001034022). Stand des Eintrags: 01.03.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610001034022	ACTRN12610001034022	A1
1273	ACTELION Pharmaceuticals Ltd. (2013): AC-055-311 - An extension of AC-055-310, a multi-center, open-label, single-arm, Phase 3b study of macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension to psychometrically validate the French, Italian and Spanish versions of the PAH-SYMPACT™ - ORCHESTRA Ext. (EUCTR2013-003489-15-ES). Stand des Eintrags: 01.03.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003489-15-ES	2013-003489-15	A5
1274	Individual Richard Renew (2011): N/A - Observational study of the effects of preoperative Sildenafil on patients with pulmonary hypertension and valvular heart disease undergoing valve replacement surgery; To determine whether sildenfil reduces pulmonary pressures and examine whether this has any clinical significance in terms of morbidity and mortality (ACTRN12611000267954). Stand des Eintrags: 01.03.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000267954	ACTRN12611000267954	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1275	Companion Diagnostics BV (2013): CD001 - A double blind, randomized, placebo controlled, cross-over, Lybridos dose finding study to validate the predictive power of the diagnostic model for Lybrido and Lybridos efficacy and to identify and evaluate additional psychometric and biological markers which increase the predictive power of the diagnostic model, in women with hypoactive sexual desire disorder with or without sexual arousal disorder and/or female orgasmic disorder or SSRI induced sexual dysfunction, in the domestic situation. (EUCTR2013-001966-40-NL). Stand des Eintrags: 01.03.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001966-40-NL	2013-001966-40	A1
1276	University Curtin University of Technology (2011): Nil - Overweight and obese individuals and the comparison of two different fibre supplements on body weight, body composition, metabolic and cardiovascular risk factors. (ACTRN12611000415909). Stand des Eintrags: 02.03.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000415909	ACTRN12611000415909	A1
1277	University University of Auckland (2012): Nil - STRIDER (NZAus): A randomised placebo controlled trial of sildenafil therapy to improve fetal growth velocity in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction (New Zealand and Australia). (ACTRN12612000584831). Stand des Eintrags: 02.03.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000584831	ACTRN12612000584831	A1
1278	Med. Univ. Wien, Univ. Klinikum fÃ¼r Interne Medizin III (2011): Bosentan for HPS - Bosentan for treatment ofhepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis - a prospective double blind randomized controlled clinical study - Bosentan for HPS (EUCTR2010-023366-49-AT). Stand des Eintrags: 07.04.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023366-49-AT	2010-023366-49	A1
1279	Pfizer Ltd,Ramsgate Road,Sandwich CT13 9NJ (2006): A1481243 N/A - A multinational, multicentre, randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of oral sildenafil 20mg TID or placebo when added to Bosentan in the treatement of subjects , aged 18 years and above, with pulmonary arterial hypertension (PAH) - N/A (EUCTR2006-001464-23-CZ). Stand des Eintrags: 01.05.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001464-23-CZ	2006-001464-23	A2/A3
1280	ACTELION Pharmaceuticals Ltd (2010): AC-058A201 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of two doses of ACT-128800, an oral S1P1 receptor agonist, administered up to twenty-eight weeks in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis (EUCTR2010-019283-36-CZ). Stand des Eintrags: 01.05.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	2010-019283-36	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019283-36-CZ		
1281	Lars Søndergaard (2010): 25862 - Treatment with Endothelinantagonist to tcpc patients; a multicenter, randomized, Prospective study measuring maximal O2 uptake in ergometer bicycle test. [TEMPO-study]. (EUCTR2010-022389-28-DK). Stand des Eintrags: 01.05.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022389-28-DK	2010-022389-28	A1
1282	Actelion pharmaceuticals Ltd (2012): AC-052-376 - A prospective, multicenter, non-comparative, open label extension of the FUTURE 5 study to assess safety and tolerability of the pediatric formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension - FUTURE 6 (EUCTR2011-004612-31-PT). Stand des Eintrags: 02.06.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004612-31-PT	2011-004612-31	A1
1283	Actelion pharmaceuticals Ltd (2012): AC-052-375 - A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled, group sequential multicenter study to assess efficacy, safety, and tolerability of the pediatric formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension - FUTURE 5 (EUCTR2011-004106-16-PT). Stand des Eintrags: 02.06.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004106-16-PT	2011-004106-16	A1
1284	Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2013): - A Post-marketing, Open-label-study ACT-385781A in patients with pulmonary arterial hypertension (JPRN-JapicCTI-132142). Stand des Eintrags: 02.06.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132142	JPRN-JapicCTI-132142	A5
1285	Individual Dr Chris Wilkinson (2012): Nil - In low risk pregnant women undertaking cervical priming for induction of labour, where there is no evidence of maternal or fetal compromise, will outpatient management, in comparison to inpatient management, result in comparable clinical outcomes, interventions, maternal satisfaction and complications? (ACTRN12612001184864). Stand des Eintrags: 03.06.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001184864	ACTRN12612001184864	A1
1286	Schwarz Pharma Deutschland GmbH (2005): SP777 - Multinational, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel groups study to assess the efficacy and safety of Prostaglandin E1 in subjects with circulatory disturbance of a limb - ESPECIAL (EUCTR2005-001970-29-CZ). Stand des Eintrags: 03.06.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	2005-001970-29	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001970-29-CZ		
1287	Actelion Pharmaceuticals Nederland bv (2012): AC-052-438 - Effects of bosentan in a HOMogenEous population of SSc subjects with an early or active SSc nailfold capillaroscopic pattern (HOME II) - HOME II (EUCTR2011-005303-32-NL). Stand des Eintrags: 03.06.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005303-32-NL	2011-005303-32	A1
1288	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2011): A1481283 - A FOLLOW UP INVESTIGATION FOR PATIENTS COMPLETING STUDY A1481276 TO INVESTIGATE DEVELOPMENTAL PROGRESS 12 AND 24 MONTHS FOLLOWING COMPLETION OF SILDENAFIL TREATMENT (EUCTR2010-021266-30-GB). Stand des Eintrags: 03.06.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021266-30-GB	2010-021266-30	A1
1289	Bayer HealthCare AG (2013): BAYq6256/16483 - A multi-center, open-label, randomized cross-over study to compare the acute tolerability and pharmacokinetics of BAY Q 6256 (iloprost; Ventavis) inhalation using the I-Neb nebulizer and the FOX nebulizer in patients with pulmonary arterial hypertension - Administration von Iloprost aerosol comparing two nebulizers: Fox and I-Neb (EUCTR2013-002783-12-DE). Stand des Eintrags: 01.07.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002783-12-DE	2013-002783-12	A2/A3
1290	Erasmus Medical Center (2006): ISRCTN60226869 N/A - A double blind, randomized, placebo controlled trial of isosorbide dinitrate and tadalafil in cold type complex regional pain syndrome. - VasCoTyC study (NTR571). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR571	NTR571	A1
1291	Erasmus Medical Center (2008): 2008-042 - Bosentan (Tracleer) in patients with Behçet's disease: a Pilot Study. - N/A (NTR1372). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1372	NTR1372	A1
1292	University Hospital Ghent, dept of Gyneacology (2007): ISRCTN76424181 - A multi-centre, randomized, double-blind trial studying the effect of misoprostol on the outcome of intra-uterine insemination. - A multi-centre, randomized, double-blind trial studying the effect of misoprostol on the outcome of intra-uterine insemination. (NTR961). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR961	NTR961	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1293	Emotional Brain BV (2007): EB069(VAL) ISRCTN74137878 - A double blind randomized placebo-controlled cross-over study to validate the distinction between women with different levels of attention and valence direction for erotic stimuli, in relation to genital and subjective sexual arousal in healthy female subjects and healthy female subjects with Female Sexual Dysfunction. - VAL (NTR1009). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1009	NTR1009	A1
1294	VU University Medical Centre, Department Pulmonary Diseases (2007): 07/237. - Observational study; Pilot study assessing sildenafil effect on lung tumour blood flow. - N/A (NTR1121). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1121	NTR1121	A1
1295	Academic Medical Center (AMC), Department of Cardiology (2008): 03602 - The role of Bosentan in fontan patients: improvement of aerobic capacity. - N/A (NTR1557). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1557	NTR1557	A1
1296	(2009): 25271.018.08 - Evaluation of chemical (Prostaglandins) versus mechanical (transcervical balloon) methods for induction of labour at term. - PROBAAT (NTR1646). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1646	NTR1646	A1
1297	Actelion Pharmaceuticals (2010): - A prospective, multicenter, open-label extension of FUTURE 3 to assess the safety, tolerability and efficacy of the pediatric formulation of bosentan two versus three times a day in children with pulmonary arterial hypertension. - FUTURE 3 EXT (NTR2656). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2656	NTR2656	A1
1298	Actelion Pharmaceuticals (2011): AC-052-391 / 2011-000203-41; - Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, prospective study of bosentan as adjunctive therapy to inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). - FUTURE 4 (NTR2932). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2932	NTR2932	A1
1299	Academic Medical Center (AMC), Amsterdam (2012): 2012-004067-41 - Bosentan in exercise induced pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. - BICYCLE (NTR3746). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3746	NTR3746	A1
1300	Companion Diagnostics BV (2014): NL44803.056.13 - A double blind, randomized, placebo controlled, cross-over study to validate the predictive power of the demarcation formula for Lybrido and Lybridos efficacy in women with female sexual interest/arousal disorder, in the domestic situation. - CD001 (NTR4426). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4426	NTR4426	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1301	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2009): 2009-014490-41-BE AC-065A302 - A multicenter, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study assessing the safety and efficacy of selexipag on morbidity and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension - GRIPHON (EUCTR2009-014490-41-DK). Stand des Eintrags: 05.08.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014490-41-DK	2009-014490-41	A2/A3
1302	Friedrich Schiller University (2010): ISRCTN12622749 PRAISE_ZKS0006 - A prospective, multi-center, randomized, double blinded, placebo-controlled study for the evaluation of Iloprost in the early postoperative period after liver transplantation (EUCTR2010-022660-12-DE). Stand des Eintrags: 05.08.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022660-12-DE	2010-022660-12	A1
1303	UZLeuven (2013): S55481 - Acute effects of Sildenafil on the hemodynamics, Right Ventricle performance and cyclic GMP concentration in Heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and patients after heart transplantation (SIRVEH study) - SIRVEH study (EUCTR2013-001659-10-BE). Stand des Eintrags: 01.08.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001659-10-BE	2013-001659-10	A1
1304	Eli Lilly and Company (2010): H6D-MC-LVIR - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Tadalafil Once Daily for 8 Weeks on Prostatic Blood Flow and Perfusion Parameters in Men with Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia - LVIR (EUCTR2010-020220-22-BE). Stand des Eintrags: 01.08.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020220-22-BE	2010-020220-22	A1
1305	UZLeuven (2011): s53584 - The effect of Sildenafil citrate (Viagra ®) on stomach motility, gastric emptying and food intake in healthy volunteers - viagra gastric motility (EUCTR2011-004811-21-BE). Stand des Eintrags: 01.08.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004811-21-BE	2011-004811-21	A1
1306	Academic Medical Center (2014): DutchSTRIDER - The Dutch STRIDER (Sildenafil TheRapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction) Trial - Dutch STRIDER (EUCTR2012-004112-63-NL). Stand des Eintrags: 02.08.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004112-63-NL	2012-004112-63	A1
1307	Academic Medical Center (AMC), Amsterdam (2014): NL41894.018.14 - The Dutch STRIDER (Sildenafil TheRapy In Dismal prognosis Early-onset fetal growth Restriction) - The Dutch STRIDER (NTR4751). Stand des Eintrags: 07.10.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NTR4751	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4751		
1308	Hôpital Erasme (2006): EMG-2006 - Etude des effets d'un antagoniste non spécifique de l'endothéline (le bosentan) sur l'activité orthosympathique et le chémoréflexe. (EUCTR2006-003133-33-BE). Stand des Eintrags: 07.10.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003133-33-BE	2006-003133-33	A8
1309	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2008): AC-057A301 - Multi center, double blind, randomized, placebo controlled, active reference, parallel group polysomnography study to assess the efficacy and safety of a 16 day oral administration of ACT 078573 in adult subjects with chronic primary insomnia. (EUCTR2007-005194-56-BE). Stand des Eintrags: 07.10.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005194-56-BE	2007-005194-56	A1
1310	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2008): AC-056A202 - Single center, double-blind, randomized, placebo-controlled, two-period/two-treatment crossover study investigating the effect of miglustat on the nasal potential difference in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation (EUCTR2008-002352-20-BE). Stand des Eintrags: 07.10.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002352-20-BE	2008-002352-20	A1
1311	Rigshospitalet, Capital Region Bloodbank 2034, Section for Transfusion Medicine (2014): CO-ILEPSS - Safety and efficacy of iloprost and eptifibatide co-administration compared to standard therapy in patients with septic shock – a randomized, controlled, double-blind investigator-initiated trial - CO-ILEPSS (EUCTR2014-002440-41-DK). Stand des Eintrags: 07.10.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002440-41-DK	2014-002440-41	A1
1312	Beijing Chaoyang Hospital affiliated to Capital Medical University (7-06): - Clinical research on treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue (ChiCTR-TRC-14004894). Stand des Eintrags: 01.10.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004894	ChiCTR-TRC-14004894	A2/A3
1313	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2011): AC-055C301 - Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of macitentan in patients with ischemic digital ulcers associated with systemic sclerosis - DUAL-1: Digital Ulcers with mAcitentan in systemic scLerosis (EUCTR2010-022710-77-DE). Stand des Eintrags: 02.10.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	2010-022710-77	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022710-77-DE		
1314	Dept. of Pediatrics, The Childrens Hospital, Denver (2009): 20050183 - Farmakologisk behandling af CNDI – Et "proof-of-concept" studie. - NDI-POC-STUDY (EUCTR2006-003360-56-DK). Stand des Eintrags: 02.10.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003360-56-DK	2006-003360-56	A8
1315	Hospital ipswich Hospital (2012): nil - For women with term prelabour rupture of membranes who wish active management does use of PG gel result in better satisfaction and less need for oxytocin without increasing risk of neonatal sepsis. (ACTRN12612000093886). Stand des Eintrags: 01.11.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000093886	ACTRN12612000093886	A1
1316	EB FSD (2014): NL49313.056.14 - A randomized, open label balanced two period, two-treatment, two-sequence crossover study to evaluate the effect of food on the pharmacokinetics of sildenafil after a single oral administration of Lybrido in healthy female subjects - EB96 (NTR4675). Stand des Eintrags: 01.11.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4675	NTR4675	A1
1317	Wuhan Asia Heart Hospital (2-04): - Effects of Bosentan on the prognosis in patients after Fontan surgery: a randomized, double-blind, controlled trial (ChiCTR-IOR-14005601). Stand des Eintrags: 08.12.2014. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-14005601	ChiCTR-IOR-14005601	A1
1318	Hospital Mater Health Services (2013): nil - The effect of artificial rupture of membranes (ARM) following one dose of Prostaglandin vaginal gel (PGE2), versus ARM following repeat doses of PGE2, on time interval between induction and birth, maternal satisfaction, likelihood of obstetric intervention and adverse maternal/perinatal outcomes amongst women undergoing an induction of labour at term: a randomised controlled trial (ACTRN12613000370707). Stand des Eintrags: 05.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000370707	ACTRN12613000370707	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1319	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2007): AC-055-303 - SERAPHIN-OL: Study with an ERA in Pulmonary arterial Hypertension to Improve cliNical outcome (Open Label) Long-term single-arm open-label extension study of the SERAPHIN study, to assess the safety and tolerability of macitentan/ACT 064992 in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension - SERAPHIN-OL (EUCTR2007-003694-27-GB). Stand des Eintrags: 06.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003694-27-GB	2007-003694-27	A5
1320	The Sir Jules Thorn Charitable Trust (UK) (2002): 01/02A - Randomised comparison of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate with prostaglandin E2 gel for cervical ripening prior to the induction of labour at term (ISRCTN58088708). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58088708	ISRCTN58088708	A1
1321	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust (UK) (2007): GJ001 PVD - Improving symptoms of intermittent claudication in patients with erectile dysfunction and peripheral vascular disease: a pilot study assessing the benefit of daily dosing with Cialis (tadalafil) 10 mg (ISRCTN40898239). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN40898239	ISRCTN40898239	A1
1322	Record Provided by the NHSTCT Register - 2005 Update - Department of Health (UK) (2005): N0016158062 - A comparison of the effectiveness of prostaglandin gel and tablet preparations in induction of labour at term. (ISRCTN70152691). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN70152691	ISRCTN70152691	A1
1323	Factors Group of Nutritional Companies Inc. (Canada) (2007): N/A - The effect of a novel polysaccharide blend (PGX® micro-granules) on short- term weight loss and other laboratory parameters in overweight and obese adults: an observational retrospective analysis (ISRCTN50749194). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN50749194	ISRCTN50749194	A1
1324	Johannes Gutenberg Universität Mainz (Germany) (2006): 2006-003-TEDAP - Multicentric prospective study for Therapy of Erectile Dysfunction After nerve sparing radical Prostatectomy: sildenafil (50 mg daily dosing) versus intracorporeal injection of alprostadil (2.5 µg - 10 µg 3/week) (ISRCTN32957197). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN32957197	ISRCTN32957197	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1325	Record Provided by the NHSTCT Register - 2005 Update - Department of Health (UK) (2005): N0264146222 - The effect of nerve sparing anterior resection on erectile function and the prospect of therapeutic early intervention (ISRCTN71503461). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN71503461	ISRCTN71503461	A1
1326	Record Provided by the NHSTCT Register - 2007 Update - Department of Health (2007): N0544183630 - The pharmacological basis for the increase in visual time constants induced by single oral doses of sildenafil (ISRCTN30271509). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN30271509	ISRCTN30271509	A1
1327	University Hospital Basel (Switzerland) (2009): 1.2 - On demand prostacyclin inhalation in obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: a single centre prospective randomised double-blind crossover study (ISRCTN61661881). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN61661881	ISRCTN61661881	A1
1328	Actelion Pharma Schweiz AG (Switzerland) (2011): N/A - Focus On Capillaroscopic Ulcer index in Systemic sclerosis: a national, multi-centre, prospective, observational, non-interventional pilot study (ISRCTN04371709). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN04371709	ISRCTN04371709	A1
1329	University of Dundee (UK) (2010): 2008CV17 - Do Phosphodiesterase-5 Inhibitors improve exercise capacity in COPD patients with Pulmonary Hypertension: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial (ISRCTN10877141). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10877141	ISRCTN10877141	A1
1330	University Hospital Basel (Switzerland) (2010): N/A - Randomised placebo-controlled, double-blind, exploratory trial of Bosentan for Steroid-resistant Pulmonary Sarcoidosis: the BOSSA Study (ISRCTN73579020). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73579020	ISRCTN73579020	A1
1331	General State Hospital of Athens (Greece) (2010): 2010/ICU/sildenafil01trial - The haemodynamic effect of sildenafil in mechanically ventilated patients with secondary pulmonary hypertension and ensuing right ventricular failure necessitating the administration of dobutamine: a non-randomised non-controlled single arm interventional trial (ISRCTN35752874). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN35752874	ISRCTN35752874	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1332	University of Leicester (UK) (2013): 14246 2012-005345-21 - A phase I study to determine the pharmacokinetic profile, safety and tolerability of Sildenafil (REVATIO®) in cardiac surgery (ISRCTN06134609). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN06134609	ISRCTN06134609	A1
1333	Nottingham University Hospitals NHS Trust (UK) (2014): 13OY008 - Treatment of Advanced Glaucoma Study (TAGS): a multicentre randomised controlled trial comparing primary medical treatment with primary trabeculectomy for people with newly diagnosed advanced glaucoma (ISRCTN56878850). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN56878850	ISRCTN56878850	A1
1334	Actelion Pharmaceuticals Ltd (Switzerland) (2007): NCT00517153 OGT 918-007 - A phase I/II randomised control study of OGT 918 in patients with Niemann-Pick type C disease (ISRCTN26761144). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN26761144	ISRCTN26761144	A1
1335	University Hospital of Jena (Universitätsklinikum Jena) (Germany) (2008): N/A - Impact of iloprost on early graft viability after liver transplantation (ISRCTN95672167). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95672167	ISRCTN95672167	A1
1336	Liverpool Women's NHS Foundation Trust (UK) (2014): 16986 2013-005398-32 - A randomised controlled trial of sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction (ISRCTN39133303). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN39133303	ISRCTN39133303	A1
1337	University Hospital Basel (USB) (Switzerland) (2006): N/A - Bosentan, an endothelin-receptor antagonist, in the treatment of pulmonary hypertension in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial (ISRCTN98252311). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN98252311	ISRCTN98252311	A1
1338	Salford Royal NHS Foundation Trust (UK) (2010): 6621 - Iontophoresis as a possible therapy for digital ischaemia - preliminary studies in patients with scleroderma spectrum disorders (ISRCTN84211155). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN84211155	ISRCTN84211155	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1339	University of Dundee (UK) (2005): N/A - Cardiovascular events and mortality in systemic sclerosis (SSc): a study of the effect of iloprost on these and on disease progression (ISRCTN67541323). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN67541323	ISRCTN67541323	A1
1340	University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust (UK) (2005): ED1/2004, Version 2: 25 March 2005 - A placebo controlled, flexible dose, randomised controlled trial to assess the efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction after anterior resection for rectal carcinoma (ISRCTN86213744). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN86213744	ISRCTN86213744	A1
1341	Record Provided by the NHSTCT Register - 2007 Update - Department of Health (2007): N0211184290 - A prospective randomised controlled trial of outpatient versus inpatient labour induction with vaginal controlled-release prostaglandin-E2: effectiveness and satisfaction (ISRCTN71488751). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN71488751	ISRCTN71488751	A1
1342	Queen Charlotte's and Chelsea Hospital (QCCH) (UK) (2010): CTA/MHRA No: 13690/0212/001-0001 - A comparison of the effectiveness of prostaglandin gel and tablet preparations in the induction of labour at term: a randomised controlled trial (ISRCTN78483537). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78483537	ISRCTN78483537	A1
1343	Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK) (2003): N0249122172 - A comparative study of the efficacy and tolerance of three antiglaucoma prostaglandin analogue eyedrops (Latanoprost, Travoprost and Bimatoprost) (ISRCTN91423473). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91423473	ISRCTN91423473	A1
1344	Record Provided by the NHSTCT Register - 2004 Update - Department of Health (UK) (2004): N0544129338 - Tadalafil: effects on blood pressure and arterial stiffness in systolic hypertension (ISRCTN06158636). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN06158636	ISRCTN06158636	A1
1345	Pfizer Inc. (USA) (2005): A1481189 - A randomized double blind placebo controlled study to evaluate the modulation of cognitive functions in Parkinson's subjects by sildenafil (ISRCTN18044132). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18044	ISRCTN18044132	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	132		
1346	Actelion (Germany) (2009): 01-09 - Cardiopulmonary exercise testing and stress echocardiography as screening methods to detect pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases (CTD): an observational study (ISRCTN96212539). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN96212539	ISRCTN96212539	A2/A3
1347	University of Malaya Medical Centre (Malaysia) (2007): 607.9 - Concurrent vaginal dinoprostone and oxytocin infusion versus oxytocin infusion for labour induction in term nulliparous with prelabour rupture of membranes: a randomised placebo controlled trial (ISRCTN74376345). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN74376345	ISRCTN74376345	A1
1348	University of Leicester (UK) (2014): RCSCKD - 001 - A phase I study to determine the pharmacokinetic profile, safety and tolerability of Sildenafil (REVATIO®) in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (ISRCTN37719011). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN37719011	ISRCTN37719011	A1
1349	Cardiff University (UK) (2014): 2014-000540-15 SPON1266-14 - Prostaglandin F2-alpha eye drops (BIMAtoprost) in thyroid eye disease: a randomised controlled double blind crossover trial (ISRCTN46696624). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN46696624	ISRCTN46696624	A1
1350	British Heart Foundation (UK) (2002): PG/02/024 - Randomised, placebo controlled study of the effect of sildenafil on hypoxia-induced pulmonary hypertension (ISRCTN41186152). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN41186152	ISRCTN41186152	A1
1351	B. Braun Medical S.A. (Spain) (2008): BBM-PH-H-0229 - Effect of an omega-3 fatty acid enriched lipid emulsion on acute respiratory distress syndrome (ARDS) (ISRCTN63673813). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN63673813	ISRCTN63673813	A1
1352	Korea University (South Korea) (2007): PGX-CPG-101 - Effect of polymorphic CYP2C19 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy subjects (ISRCTN39669611). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN39669	ISRCTN39669611	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	611		
1353	National Institute of Quality Control in Health - Oswaldo Cruz Foundation (Brazil) (2008): N/A - Sildenafil citrate suspension versus sildenafil citrate powder paper for reduction of pulmonary hypertension in children during cardiac catheterisation: a randomised pragmatic trial (ISRCTN74887957). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN74887957	ISRCTN74887957	A1
1354	University Hospital Zürich (Switzerland) (2012): BOOTS - Open-label pilot study on the effect of Bosentan on trophic skin lesions in the diabetic fOOT Syndrome (ISRCTN51795022). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN51795022	ISRCTN51795022	A1
1355	Commercial sector/Industry ForSight VISION5, Inc (2012): Nil - A dosing study of the ForSight Ocular System on Safety and Efficacy in Anterior Segment Eye Disease in Australia (ACTRN12612000960853). Stand des Eintrags: 02.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000960853	ACTRN12612000960853	A1
1356	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2006): AC-052-414 - Effects of combination of bosentan and sildenafil versus sildenafil monotherapy on morbidity and mortality in symptomatic patients with pulmonary arterial hypertension – A multicenter, double - blind, randomized, placebo - controlled, parallel group, prospective, event driven Phase IV study - COMPASS 2 (EUCTR2005-005068-97-DE). Stand des Eintrags: 02.01.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005068-97-DE	2005-005068-97	A2/A3
1357	Commercial sector/Industry ForSight VISION5, Inc (2012): Nil - Pilot Study of the V501 Product - Protocol 502: A pilot study of the ForSight Ocular System on Safety and Efficacy in Anterior Segment Eye Disease in Latvia (ACTRN12612000365864). Stand des Eintrags: 02.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000365864	ACTRN12612000365864	A1
1358	Herz- & Diabeteszentrum NRW (2010): HDZKA-2010-01 - Pathophysiologie der Cheyne-Stokes Atmung: Senkung des pulmonalkapillären Wedge-Drucks als kausaler Therapieansatz (EUCTR2010-018892-20-DE). Stand des Eintrags: 02.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018892-20-DE	2010-018892-20	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1359	New England Research Institutes (1999): 317 U01 HL65233 U01 HL65238 U01 HL65239 U01 HL65244 U01 HL65260 U01HL065232 - Thalassemia Clinical Research Network (TCRN) (NCT00000623). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000623	NCT00000623	A1
1360	National Center for Research Resources (NCRR) (2000): 199/11678 BCM-P1850 - Phase IV Study of Chronic Infusional Epoprostenol for Severe Primary Pulmonary Hypertension (NCT00004754). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004754	NCT00004754	A5
1361	National Center for Research Resources (NCRR) (2000): 199/11876 UPITTS-951019 - Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Iloprost for Raynaud's Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis (NCT00004786). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004786	NCT00004786	A1
1362	Eli Lilly and Company (2002): 4979 H6D-MC-LVDC - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Study of IC351 (LY450190) in Patients With Diabetic Gastroparesis (NCT00050609). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050609	NCT00050609	A1
1363	Endovasc (2003): EV 2002-05 Limb Arterial Disease Study - Phase II, Single Center, Non-Controlled, Open-Label Study of Liposomal Prostaglandin E1 (Liprostin) as Adjunct Therapy With Lower Limb Angioplasty in Patients With Ischemic and Non-Ischemic Peripheral Arterial Occlusive Disease (NCT00053716). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00053716	NCT00053716	A1
1364	United Therapeutics (2003): P01:13 - A Multicenter, Randomized, Parallel Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Subcutaneous Remodulin® Therapy After Transition From Flolan® in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00058929). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00058929	NCT00058929	A6
1365	United Therapeutics (2003): REM 03:202 - A Randomized Placebo-Controlled, 12-Week Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Continuous or Daily Administration of Remodulin® (Treprostinil Sodium) Injection in Patients With CLI With No Planned Revascularization Procedures (NCT00060996). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060996	NCT00060996	A1
1366	United Therapeutics (2003): REM03:203 - A Randomized Placebo-Controlled, 12-Week Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Remodulin in Patients With Critical Limb Ischemia Following an Autogenous Vein Infrainguinal Bypass Graft (NCT00067041). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT00067041	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00067041		
1367	Actelion (2003): AC-052-330 BUILD 2 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Bosentan in Patients With Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis (NCT00070590). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00070590	NCT00070590	A1
1368	Actelion (2003): AC-052-320 BUILD 1 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Bosentan in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Open Label Extension (NCT00071461). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00071461	NCT00071461	A1
1369	Actelion (2004): RAPIDS-2 / AC-052-331 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Effect of Bosentan on Healing and Prevention of Ischemic Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis (NCT00077584). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00077584	NCT00077584	A1
1370	Encysive Pharmaceuticals (2004): STRIDE 2 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Safety and Efficacy Study of Sitaxsentan Sodium (Thelin™) Treatment With an Open-Label Bosentan Arm in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT00080457). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00080457	NCT00080457	A2/A3
1371	M.D. Anderson Cancer Center (2004): CDR0000355366 ID01-304 MDA-ID-01304 P30CA016672 P50CA090270 - A Randomized Phase II Trial Evaluating the Importance of Early Erectile Dysfunction Rehabilitation and Unilateral Autologous Sural Nerve Sparing Radical Prostatectomy Clinically Localized Prostate Cancer (NCT00080808). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00080808	NCT00080808	A1
1372	Actelion (2004): AC-052-402 - TRACLEER® (Bosentan) Pulmonary Arterial Hypertension A Multicenter, Open-label, Single-arm Safety Study to Investigate the Effects of Chronic TRACLEER® Treatment on Testicular Function in Male Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00082186). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00082186	NCT00082186	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1373	University of Colorado, Denver (2004): 01-0279 National Cancer Institute - A Randomized Phase II Chemoprevention Study of Iloprost Versus Placebo in Patients at High Risk for Lung Cancer (NCT00084409). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00084409	NCT00084409	A1
1374	Actelion (2004): Cotherix Pulmonary Artery Pulmonary Hypertension STEP STEP STUDY - A Safety and Pilot Efficacy Trial of Iloprost Inhaled Solution as Add-On Therapy With Bosentan in Subjects With PAH (NCT00086463). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086463	NCT00086463	A2/A3
1375	Gilead Sciences (2004): ARIES - ARIES 1 and ARIES 2: Ambrisentan in PAH - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00091598). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00091598	NCT00091598	A6
1376	Actelion (2004): AC-052-364 EARLY - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Bosentan in Patients With Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT00091715). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00091715	NCT00091715	A2/A3
1377	National Institutes of Health Clinical Center (CC) (2004): 05-CC-0003 050003 - A Pilot Study to Detect the Effect of Sildenafil Citrate on Cerebral Blood Perfusion in Multiple Sclerosis Patients by Perfusion MRI (NCT00094068). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094068	NCT00094068	A1
1378	Kawut, Steven, MD (2005): 1022 - A Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study of Sildenafil in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT00104637). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00104637	NCT00104637	A1
1379	Actelion (2005): ACTIVE C200-003 - A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Evaluate the Safety and Pilot Efficacy of Iloprost Inhalation Solution in Adults With Abnormal Pulmonary Arterial Pressure and Exercise Limitation Associated With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (NCT00109681). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00109681	NCT00109681	A1
1380	Actelion (2005): AC-054-201 - A Phase IIb, Multi-center, International, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose-finding Study for the Prevention of Cerebral Vasospasm After aSAH by Intravenous Administration of Clazosentan, a Selective ETA Receptor Antagonist (NCT00111085). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT00111085	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00111085		
1381	Hannover Medical School (2005): COMBI - Combination Therapy of Bosentan and Aerosolized Iloprost in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00120380). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00120380	NCT00120380	A2/A3
1382	Erasmus Medical Center (2005): 232.476/2003/180 - A Study to Assess the Efficacy of Tadalafil to Treat Erectile Dysfunction After Radiotherapy of Prostate Cancer (NCT00122499). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00122499	NCT00122499	A1
1383	Penn State University (2005): 20477 - Sildenafil Citrate in the Treatment of Primary Dysmenorrhea (NCT00123162). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00123162	NCT00123162	A1
1384	Eli Lilly and Company (2005): 10303 H6D-MC-LVGY - PHIRST-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of the Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Tadalafil in the Treatment in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00125918). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00125918	NCT00125918	A6
1385	University of California, San Francisco (2005): K23HL79922-01 - Chronic Sildenafil for Severe Diaphragmatic Hernia (NCT00133679). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00133679	NCT00133679	A1
1386	Pfizer (2005): A1481230 - Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Parallel Study of Men With Mild to Moderate Erectile Dysfunction to Evaluate the Efficacy of Viagra 8 Hours Post-Dose (NCT00137072). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00137072	NCT00137072	A1
1387	Pfizer (2005): A1481206 - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Toleration of Oral Sildenafil Citrate Administered in the Dose Range of 20 - 80 Mg TID for the Treatment of Pre-Eclampsia. (PET) (NCT00141310). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141310	NCT00141310	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1388	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (2005): 05-007 - This Protocol is a Randomized Prospective Study Comparing Prophylactic and on Demand Sildenafil Citrate Usage Administered During and After Radiotherapy With or Without Hormone Therapy Versus Radiotherapy With or Without Hormone Therapy Alone for the Preservation of Erectile Function After Therapy for Potent Patients With Clinically Localized Prostate Cancer (NCT00142506). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00142506	NCT00142506	A1
1389	Pfizer (2005): A1481217 - A Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double-Blind, Placebo-Controlled Flexible Dose Study With and Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of Viagra (Sildenafil Citrate) in the Treatment of Men With Erectile Dysfunction (ED) and Concomitant Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) Associated With Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) in the United States (NCT00143221). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00143221	NCT00143221	A1
1390	Pfizer (2005): A1481240 - Multicenter Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Parallel Study Of Men With Mild To Moderate Erectile Dysfunction To Evaluate The Efficacy Of Viagra 8 Hours Post-Dose - II (NCT00143260). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00143260	NCT00143260	A1
1391	Pfizer (2005): A1481107 - A Multicentre, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Of The Efficacy and Safety Of Sildenafil Given For The Acute Treatment Of Meniere's Disease (NCT00145483). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00145483	NCT00145483	A1
1392	University of Chicago (2005): 12562A - A Pilot Study of the Effect of Chronic Administration of Sildenafil on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Portopulmonary Hypertension (NCT00145938). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00145938	NCT00145938	A1
1393	United Therapeutics (2005): LRX-TRIUMPH 001 - TRIUMPH I: Double Blind Placebo Controlled Clinical Investigation Into the Efficacy and Tolerability of Inhaled Treprostinil Sodium in Patients With Severe Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00147199). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00147199	NCT00147199	A6
1394	Pfizer (2005): A1481236 - A Multi-Center, Double-Blind Placebo Controlled, Flexible-Dose Study With An Open-Label Phase To Assess The Efficacy Of Sildenafil Citrate On Erectile Function And Intercourse Satisfaction As Well As To Validate The Sexual Experience Questionnaire And Its Treatment Responsiveness In Men With Erectile Dysfunction (NCT00147628). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT00147628	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00147628		
1395	Pfizer (2005): A1481187 - Open Label, Multicenter, Non Comparative Study, To Confirm The Efficacy And Tolerability Of Viagra In Subjects With Erectile Dysfunction And Arterial Hypertension Who Are Taking Antihypertensive Treatment. (NCT00150358). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150358	NCT00150358	A1
1396	Pfizer (2005): A1481195 - An Open-Label, Non-Comparative Study To Evaluate Treatment Responsiveness To The Quality Of Erection Questionnaire (QEQ) In Men With Erectile Dysfunction Treated With Viagra (Sildenafil Citrate) (NCT00151463). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00151463	NCT00151463	A5
1397	National Taiwan University Hospital (2005): 9100017321 - Clinical Efficacy of Type-5 Phosphodiesterase Inhibitors (Sildenafil and Vadenafil) in Primary and Secondary Pulmonary Hypertension (NCT00155714). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00155714	NCT00155714	A6
1398	Eli Lilly and Company (2005): 10077 H6D-MC-LVGU - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Tadalafil (5mg and 20mg) Administered Once Daily to Subjects With Mild to Moderate Hypertension (NCT00157326). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00157326	NCT00157326	A1
1399	Pfizer (2005): A1481110 - A Multi-Center, Flexible Dose Study With A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase Followed By An Open-Label Phase To Evaluate The Impact Of Treatment With Sildenafil Citrate On The Symptoms Of Depression And Quality Of Life (Qol) Of Male Patients With Erectile Dysfunction (ED) (NCT00159809). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159809	NCT00159809	A1
1400	Pfizer (2005): NRA1481115 - Effectiveness Of An Educational Program To Improve Patients' Satisfaction Regarding Their Management Of Erectile Dysfunction With Sildenafil (NCT00159848). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159848	NCT00159848	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1401	Pfizer (2005): A1481141 - A Multinational, Multi-Center, Randomised, Double-Bind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety and Efficacy of a Subject Optimised Dose of Sildenafil Citrate (20, 40, or 80 mg. Sildenafil Citrate TID) Based on the Toleration, When Used in Combination With Intravenous Prostacyclin(Epoprostenol) in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. (NCT00159861). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159861	NCT00159861	A2/A3
1402	Pfizer (2005): A1481156 - A Multicenter, Long-Term Extension Study to Assess Safety of Oral Sildenafil Citrate In The Treatment Of Subjects Who Have Completed Study A1481131 (NCT00159874). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159874	NCT00159874	A1
1403	Pfizer (2005): A1481142 - A Multi-Centre, Multinational, Long-Term Extension Study, to Assess the Safety and Toleration of Subject Optimised Treatment Regimens of Oral Sildenafil Citrate for Pulmonary Arterial Hypertension in Subjects Who Have Completed Study A1481140. (NCT00159887). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159887	NCT00159887	A5
1404	Pfizer (2005): A1481222 - A Multicenter, Parallel Group Flexible Dose Study With A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Phase And An Open-Label Phase To Evaluate The Quality Of Erections In Men With Erectile Dysfunction Treated With Sildenafil Citrate (NCT00159900). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159900	NCT00159900	A1
1405	Pfizer (2005): A1481131 - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose Ranging, Parallel Group Study of Oral Sildenafil in the Treatment of Children, Aged 1-17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension. (NCT00159913). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159913	NCT00159913	A1
1406	Dana-Farber Cancer Institute (2005): 05-087 - Phase II Study of Sildenafil Citrate in Waldenstrom's Macroglobulinemia (NCT00165295). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00165295	NCT00165295	A1
1407	Pfizer (2005): A3711030 - A Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study To Assess The Duration Of Action, Safety And Toleration Of Differing Doses and Combinations Of Immediate and Modified Release Formulations Of UK-369,003 and Cialis Compared To Placebo In Adult Male Subjects With Erectile Dysfunction (NCT00174486). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00174486	NCT00174486	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1408	Heidelberg University (2005): K058 - Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of the Interaction Between Fluvoxamine and Sildenafil in Healthy Males (NCT00175981). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00175981	NCT00175981	A1
1409	Bayer (2005): 303045 90570 Follow-up 90419-300180 - Open-label, Uncontrolled, Long-term Surveillance Study of Iloprost Aerosol Inhalation Therapy in the Treatment of Patients With Primary or Secondary Pulmonary Hypertension. Follow-up Program for Patients Who Completed 12 Weeks in Study ME97218/300180. (NCT00185315). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00185315	NCT00185315	A5
1410	University of Washington (2005): 03-9558-D 02 - Trial of Viagra' in Men With Chronic Pelvic Pain Syndrome Type III (NCT00194597). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00194597	NCT00194597	A1
1411	Weill Medical College of Cornell University (2005): 1103-032 - An Open Label, Dose Finding Trial of Viagra for the Treatment of Neuropathic Pain (in Diabetes Mellitus) (NCT00194909). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00194909	NCT00194909	A1
1412	Lawson Health Research Institute (2005): Ethics Review: 10331 R-04-402 - The Use and Efficacy of Sildenafil in Diabetic Men With Erectile Dysfunction: the Impact on Endothelial Function, a Pilot Feasibility Study (NCT00199563). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00199563	NCT00199563	A1
1413	Nantes University Hospital (2005): BRD/03/7-D - Analgesic Strategies in Newborns Receiving Prostaglandin Therapy (NCT00200590). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00200590	NCT00200590	A1
1414	Rikshospitalet University Hospital (2005): EUDRACTNR.2004-000650-23 - Treatment of Early Systemic Sclerosis by Bosentan TRANOS (NCT00226889). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00226889	NCT00226889	A1
1415	Heidelberg University (2005): Iloprost-Study - Comparison of Inhaled Nitric Oxide With Aerosolized Iloprost (Ventavis®) for Treatment of Pulmonary Hypertension in Children After Cardiopulmonary Bypass Surgery (NCT00235521). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00235521	NCT00235521	A1
1416	Emory University (2005): 623-2005 - Effect of Prevacid on Prostaglandin Levels in the Gastric Mucosa of Patients With Stress Ulcer (NCT00239551). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00239551	NCT00239551	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1417	Pfizer (2005): A1481239 - A Multicenter, Double-Blind Placebo Controlled, Fixed Dose Study With An Open-Label, Flexible Dose Phase To Assess The Efficacy Of Sildenafil Citrate In Providing A Better Sexual Experience Including Quality Of Erections And Satisfaction In Men With Erectile Dysfunction (NCT00245258). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00245258	NCT00245258	A1
1418	Pfizer (2005): A1481210 - An Open Label, Multicenter Study to Measure Treatment Responsiveness of Quality of Sexual Life Questionnaire in the Female Partner of Men With Erectile Dysfunction Treated With Viagra (Sildenafil Citrate) (NCT00245596). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00245596	NCT00245596	A1
1419	Pfizer (2005): A1481237 - A Prospective Multicenter, Parallel Group Study With A Single Blind Phase And A Double Blind Randomised Phase, To Evaluate The Efficacy And Satisfaction Of Viagra (Sildenafil Citrate) High Dose (100mg) Titration Compared With 50mg Dose, In Men With Erectile Dysfunction (NCT00249730). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00249730	NCT00249730	A1
1420	Bayer (2005): 308120 91430 - Open-label, Uncontrolled, Prospective Long-term Observation of Ventavis Inhalation Therapy in the Treatment of Patients With Primary Pulmonary Hypertension up to 4 Years (NCT00250640). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00250640	NCT00250640	A5
1421	University of Cambridge (2005): LREC 98/297 - A Double-Blind, Randomised, Placebo Controlled Healthy Volunteer Study to Investigate the Nature and Origin of the Disturbance of Vision Induced by Single Oral Doses of Sildenafil (NCT00251784). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00251784	NCT00251784	A1
1422	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2005): AOR05038 P050502 - Effects of Bosentan (Tracleer) in the Course of Pulmonary Artery Hypertension Induced by Hypoxia (NCT00260819). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00260819	NCT00260819	A1
1423	Competence Network for Congenital Heart Defects (2005): 01G10210 MP 3.2 - Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) With Bosentan in Patients With Eisenmenger Syndrome (NCT00266162). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00266162	NCT00266162	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1424	Pfizer (2006): A7771002 - A Randomized Double Blind, Placebo Controlled Balanced 4-Way Crossover Study To Assess The Efficacy Of Single Oral Doses Of PF-00592379 On Erectile Function, Using 100mg Sildenafil As A Positive Control (NCT00273416). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00273416	NCT00273416	A1
1425	University of Zurich (2006): margherita03 - A Randomized Controlled Trial of the Effects of Tadalafil and Dexamethasone Versus Placebo on Pulmonary Edema Formation and Cerebral Blood Flow Autoregulation in High Altitude Newcomers With a Previous History of High Altitude Pulmonary Edema (NCT00274430). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00274430	NCT00274430	A1
1426	Danish Headache Center (2006): KA05055 - PGI2 Induced Headache and Cerebral Haemodynamics in Healthy Volunteers (NCT00291395). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00291395	NCT00291395	A1
1427	Rambam Health Care Campus (2006): 1777-CTIL - Effect of Sildenafil on Endothelial Function (NCT00297544). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00297544	NCT00297544	A1
1428	Pfizer (2006): A1481238 - A Multi-Center, Parallel Group, Flexible Dose Trial With A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase Followed By An Open-Label Phase To Assess The Impact Of Viagra On The Sexual Satisfaction Of Men With Mild Erectile Dysfunction (NCT00301262). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00301262	NCT00301262	A1
1429	Actelion (2006): C200-006 - A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Inhaled Iloprost in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Oral Sildenafil (NCT00302211). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00302211	NCT00302211	A2/A3
1430	Rigshospitalet, Denmark (2006): 01000 - Combination Treatment With Bosentan and Sildenafil to Patients With Eisenmengers Syndrome (NCT00303004). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00303004	NCT00303004	A1
1431	Actelion (2006): AC-052-414 COMPASS-2 - Effects of Combination of Bosentan and Sildenafil Versus Sildenafil Monotherapy on Morbidity and Mortality in Symptomatic Patients With Pulmonary Arterial Hypertension - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Prospective, Event Driven Phase IV Study (NCT00303459). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00303459	NCT00303459	A2/A3

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1432	Massachusetts General Hospital (2006): 2003-p-0003994 - Phase 3 Study of the Effects of Chronic Sildenafil Citrate Therapy on Exercise Tolerance and Hemodynamics in Patients With Advanced Heart Failure. (NCT00309790). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00309790	NCT00309790	A1
1433	Massachusetts General Hospital (2006): 2001-p-001039 - Measurement of the Effect of Sildenafil Citrate (Viagra) on the Hemodynamics of Exercise Tolerance in Advanced Congestive Heart Failure. (NCT00309816). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00309816	NCT00309816	A1
1434	Actelion (2006): AC-052-368 ASSET-1 - Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Bosentan in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Sickle Cell Disease (NCT00310830). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00310830	NCT00310830	A1
1435	Actelion (2006): AC-052-369 ASSET-2 - Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Bosentan in Patients With Symptomatic Pulmonary Hypertension Associated With Sickle Cell Disease (NCT00313196). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00313196	NCT00313196	A1
1436	Actelion (2006): AC-052-366 - Prospective, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Bosentan in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (NCT00313222). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00313222	NCT00313222	A1
1437	Rambam Health Care Campus (2006): viagracommCTIL - The Effect of Treatment for ED on Quality of Life and Satisfaction in a Group of Patients Without Prior Complaints of Sexual Dysfunction (NCT00313898). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00313898	NCT00313898	A1
1438	Aga Khan University (2006): 4-22-3/05/RDC/AKU/3479 - Trial of Inhaled Alprostadil to Improve Hypoxia and Pulmonary Hypertension (NCT00314548). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00314548	NCT00314548	A1
1439	University of Edinburgh (2006): JO-02 - Effects of Regular Treatment With Sildenafil on Blood Pressure and Endothelial Function in Untreated Hypertensives (NCT00317421). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00317421	NCT00317421	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1440	Actelion (2006): AC-052-405 - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effects of Tracleer (Bosentan) on Oxygen Saturation and Cardiac Hemodynamics in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Related to Eisenmenger Physiology (NCT00317486). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00317486	NCT00317486	A1
1441	Heinrich-Heine University, Duesseldorf (2006): 2005-000798-23 AMG 002 - Study to Assess the Effect of Bosentan on the Treatment of Skin Fibrosis in Patients With Systemic Sclerosis (BTSF) (NCT00318175). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00318175	NCT00318175	A1
1442	Actelion (2006): OGT 918-011 - Open-label, Non Comparative, Multi-center Study to Evaluate the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Oral Miglustat as a Maintenance Therapy After a Switch From Enzyme Replacement Therapy in Adult Patients With Stable Type 1 Gaucher Disease (NCT00319046). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00319046	NCT00319046	A5
1443	Actelion (2006): AC-052-370 BENEFIT OL - Long-term Open-label Extension Study in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Who Completed Protocol AC-052-366 (BENEFIT, NCT00313222) (NCT00319111). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00319111	NCT00319111	A1
1444	Actelion (2006): AC-052-333 RAPIDS-2 OL - Long-term Bosentan Open Label Extension of the AC-052-331 Study in Systemic Sclerosis Patients With Ischemic Digital Ulcers (NCT00319696). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00319696	NCT00319696	A1
1445	United Therapeutics (2006): TDE-PH-302 - A 12-Week, International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Comparison of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00325403). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00325403	NCT00325403	A6
1446	United Therapeutics (2006): TDE-PH-301 - A 16-Week, International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Comparison of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Combination With an Endothelin Receptor Antagonist and/or a Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00325442). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00325442	NCT00325442	A6

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1447	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2006): 06-H-0165 060165 - Evaluation of Endothelial and Hemodynamic Function in HIV Associated Pulmonary Hypertension and a Phase I/II Safety and Efficacy Trial of Sildenafil in HIV Associated Pulmonary Hypertension (NCT00327080). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00327080	NCT00327080	A2/A3
1448	Eli Lilly and Company (2006): 9520 H6D-MC-LVGO - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Design, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effects of 5 mg Tadalafil (IC351, LY450190) and 50 mg Sildenafil Administered Once Daily for 6 Months on Visual Function in Healthy Subjects or Subjects With Mild Erectile Dysfunction (NCT00333281). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00333281	NCT00333281	A1
1449	University of Pernambuco (2006): acbc01 - Efficacy and Safety of Tadalafil 20mg for the Treatment of Erectile Dysfunction in Chronic Renal Patients in Hemodialysis. (NCT00334477). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00334477	NCT00334477	A1
1450	Pfizer (2006): A1481247 - A Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled Flexible-Dose Study To Assess The Efficacy And Safety Of Viagra (Sildenafil Citrate) In Men With Erectile Dysfunction (ED) Who Do Not Self Identify. (NCT00343200). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00343200	NCT00343200	A1
1451	Onassis Cardiac Surgery Centre (2006): EudraCT 2005-001887-30 OCS IEC 265 - Iloprost for Prevention of Contrast-Mediated Nephropathy in High-Risk Patients With Preexisting Renal Dysfunction Undergoing a Coronary Procedure (NCT00345501). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00345501	NCT00345501	A1
1452	Rambam Health Care Campus (2006): Viagra.CTIL - Improvement of Utero-Placental Perfusion and Fetal Growth in IUGR and PET by Administration of Sildenafil Citrate in Pregnancy (NCT00347867). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00347867	NCT00347867	A1
1453	NHS Greater Glasgow Yorkhill Division (2006): 05/CA/01 - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Centre Study of the Pre-Operative Effect of Sildenafil Citrate on Pulmonary Related Complications Following Cardiopulmonary Bypass in Children Undergoing Cardiac Surgical Repair. (NCT00350441). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00350441	NCT00350441	A1
1454	Department of Veterans Affairs (2006): CLIN-009-05F - Vasodilator Therapy and Exercise Tolerance in IPF Patients (NCT00359736). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT00359736	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00359736		
1455	Actelion (2006): AC-052-371 - Long-Term, Open-Label, Multicenter, Extension Study of Bosentan in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Sickle Cell Disease Completing a Double-Blind ASSET Study (AC-052-368 or AC 052-369) (NCT00360087). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00360087	NCT00360087	A1
1456	Actelion (2006): AC-052-409 - A Multi-Center, Open-Label Extension Study to Protocol AC-052-405 to Evaluate the Safety and Efficacy of Tracleer (Bosentan) in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Related to Eisenmenger Physiology (NCT00367770). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00367770	NCT00367770	A1
1457	Actelion (2006): CR001 - REVEAL Registry™: Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management (NCT00370214). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00370214	NCT00370214	A5
1458	United Therapeutics (2006): RIV-PH-411 - Rapid Switch From Intravenous Epoprostenol to Intravenous Remodulin® (Treprostinil Sodium) in Patients With Stable Pulmonary Arterial Hypertension: Safety, Efficacy and Treatment Satisfaction (NCT00373360). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00373360	NCT00373360	A5
1459	University of New Mexico (2005): 99321 Acc# 4-37011 - Randomized Double Blind Placebo Controlled Study of Sildenafil for Treatment of Serotonergic Reuptake Inhibitor Associated Sexual Dysfunction in Women With Major Depression Treated to Remission (NCT00375297). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00375297	NCT00375297	A1
1460	Georgetown University (2006): IRB 06-043 - Placebo Controlled Trial of Bosentan vs Placebo in NYHA Class I/II Scleroderma Patients With Exercise Induced Pulmonary Hypertension (NCT00377455). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00377455	NCT00377455	A1
1461	Gilead Sciences (2006): AMB-323 ARIES-3 - ARIES-3: A Phase 3, Long-Term, Open-Label, Multicenter Safety and Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Hypertension (NCT00380068). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00380068	NCT00380068	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1462	Eli Lilly and Company (2006): 7019 H6D-MC-LVFP - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil (2.5mg and 5mg) Administered Once Daily to Men With Erectile Dysfunction (NCT00381732). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00381732	NCT00381732	A1
1463	Eli Lilly and Company (2006): 7011 H6D-MC-LVFE - An Evaluation of Semen Characteristics After 40 Weeks Daily Dosing With 20 mg Tadalafil (NCT00382135). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00382135	NCT00382135	A1
1464	Eli Lilly and Company (2006): 9797 H6D-MC-LVHG - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, 5-Group, Multinational Study to Evaluate the Efficacy, Dose Response, and Safety of Tadalafil Once-a-Day Dosing for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00384930). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00384930	NCT00384930	A1
1465	Eli Lilly and Company (2006): 11233 H6D-MC-LVHK - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Multicenter Study to Evaluate the Urodynamic Effects of Tadalafil Once a Day for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00386009). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00386009	NCT00386009	A1
1466	Actelion (2006): AC-052-321 - Effects of Bosentan on Morbidity and Mortality in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis - a Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Event-driven, Group Sequential, Phase III Study. (NCT00391443). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00391443	NCT00391443	A1
1467	University of Cincinnati (2006): Sarcoid 6 - Inhaled Iloprost for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (NCT00403650). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00403650	NCT00403650	A1
1468	University of Milan (2006): 124-04 - Long-Term Use of Sildenafil in the Therapeutic Management of Heart Failure (NCT00407446). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00407446	NCT00407446	A1
1469	University of Chicago (2006): 14479B - Pilot Study: The Effect of Inhaled Iloprost on Oxygenation in Term and Near Term Infants With Pulmonary Hypertension. Testing Two Doses. (NCT00409526). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00409526	NCT00409526	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1470	Bayer (2006): 300341 90427 - An Explorative, Open-Label, Multicenter, Randomized, Parallel-Group Comparative Study of Safety, Tolerability, and the Clinical Effects of Iloprost Inhalation in Patients With Primary or Secondary Pulmonary Hypertension Over 2 Years (NCT00414687). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00414687	NCT00414687	A2/A3
1471	IRCCS San Raffaele (2007): HSRRM1999/4 - Effect of Chronic Administration of Sildenafil on Endothelial Function in Men With Diabetes (NCT00420901). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420901	NCT00420901	A1
1472	Eli Lilly and Company (2007): 9108 H6D-MC-LVFY - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Study to Assess Efficacy and Safety of Tadalafil (LY450190) in Subjects With Erectile Dysfunction Caused by Spinal Cord Injury (NCT00421083). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00421083	NCT00421083	A1
1473	Eli Lilly and Company (2007): 9113 H6D-HL-LVGD - Effect of Tadalafil on the Quality of Life and Sexual Life in Erectile Dysfunction (ED) Patients Previously Treated With Other Oral ED Therapy (NCT00422578). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00422578	NCT00422578	A1
1474	Eli Lilly and Company (2007): 9501 H6D-MC-LVGH - Tadalafil 5 mg Once a Day Compared to Placebo in Improving Erectile Dysfunction and Sexual Quality of Life (NCT00422734). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00422734	NCT00422734	A1
1475	Gilead Sciences (2007): AMB-321 ARIES-2 - Ambrisentan in PAH - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension. (NCT00423202). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00423202	NCT00423202	A6
1476	Gilead Sciences (2007): AMB-222 - A Phase 2, Open-label, Multicenter Study Evaluating Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension Who Have Previously Discontinued Endothelin Receptor Antagonist Therapy Due to Serum Aminotransferase Abnormalities (NCT00423592). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00423592	NCT00423592	A5
1477	Gilead Sciences (2007): AMB-320 ARIES-1 - Ambrisentan in PAH - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00423748). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00423748	NCT00423748	A6

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1478	Gilead Sciences (2007): AMB-220-E - An Open-Label, Long-Term Study of Ambrisentan in Pulmonary Hypertension Subjects Having Completed Myogen Study AMB-220 (NCT00424021). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00424021	NCT00424021	A5
1479	Università Politecnica delle Marche (2007): FARM5X8AWM - Rare Disease With Microvascular Involvement: High Dose Intravenous N-Acetylcysteine Versus Iloprost for Early, Rapidly Progressive Diffuse Systemic Sclerosis (NCT00428883). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00428883	NCT00428883	A1
1480	Pfizer (2007): A1481244 - A Multinational, Multicentre, Randomized, Parallel Group, Double-Blind Study To Assess The Efficacy and Safety Of 1 mg, 5 mg and 20 mg TID of Oral Sildenafil in the Treatment of Subjects Aged 18 Years and Over With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT00430716). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00430716	NCT00430716	A6
1481	VA Loma Linda Health Care System (2007): 00534 Prom: 0030 - Effect of Bosentan on Exercise Capacity at High Altitude (NCT00432978). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00432978	NCT00432978	A1
1482	Actelion (2007): AC-052-419 - COMPASS 3: An Open-label, Multi-Center Study Employing a Targeted 6-Minute Walk Test (6-MWT) Distance Threshold Approach to Guide Bosentan-Based Therapy and to Assess the Utility of Magnetic Resonance Imaging (MRI) on Cardiac Remodeling (NCT00433329). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00433329	NCT00433329	A5
1483	Interstitial Lung Disease Study Group, Korea (2007): TILOPF - Inhaled Iloprost in Pulmonary Hypertension Secondary to Pulmonary Fibrosis (NCT00439543). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00439543	NCT00439543	A5
1484	United Therapeutics (2007): RIV-PH-410 - Rapid Switch From Intravenous Epoprostenol to Intravenous Remodulin® (Treprostinil Sodium) Using the Crono Five Ambulatory Infusion Pump in Patients With Stable Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Safety, Efficacy and Treatment Satisfaction (NCT00439946). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00439946	NCT00439946	A5
1485	Advanced Glaucoma Specialists (2007): 31663 - Comparison of Efficacy of Prostaglandin Analogues (Xalatan) and Aqueous Suppressants (Cosopt) in Reducing Intraocular Pressure Following Selective Laser Trabeculoplasty in the Management of Open-Angle Glaucoma. (NCT00440336). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00440336	NCT00440336	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1486	Alcon Research (2007): SMA-06-24 - Examining The Efficacy, Safety And Improved Tolerability Of Travoprost BAK Free Ophthalmic Solution (Travatan-Z) Compared To Prior Prostaglandin Therapy (NCT00444665). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00444665	NCT00444665	A1
1487	Southern Arizona Vascular Institute (2007): UT-15C - An Investigator Initiated Eight Week Two Center Open-Label Pilot Study of the Tolerability and Safety of Oral UT-15C (Treprostinil Diethanolamine)SR Tablets in Patients With Critical Limb Ischemia (CLI) and Ischemic Rest Pain (NCT00445159). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00445159	NCT00445159	A1
1488	Henry Ford Health System (2007): HF-N-1 - Phase 1 Study of Sildenafil (Viagra) Treatment of Subacute Ischemic Stroke (NCT00452582). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00452582	NCT00452582	A1
1489	Actelion (2007): C200-007 - Safety and Efficacy of Inhaled Iloprost in Pediatric Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00453414). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00453414	NCT00453414	A1
1490	Pfizer (2007): A1481252 JapicCTI-070381 - A Phase 3, Multi-Center, Open-Label Study to Assess Safety and Efficacy of Sildenafil Citrate 20 mg TID in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00454207). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00454207	NCT00454207	A5
1491	Massachusetts General Hospital (2007): 2005-P-000529 - A Placebo-Controlled Single-Dose Trial of Sildenafil in Schizophrenia (NCT00455715). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00455715	NCT00455715	A1
1492	Cantex Pharmaceticals (2007): PGX-ODSH-2006 - An Open-Label Phase Followed by a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase in a Study Designed to Evaluate Intravenous 2-O, 3-O Desulfated Heparin (ODSH) in Subjects With Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT00457951). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00457951	NCT00457951	A1
1493	United Therapeutics (2007): RIV-PH-412 - Transitioning To Intravenous Remodulin® (Treprostinil Sodium) From Inhaled Iloprost (Ventavis®) in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Safety, Efficacy and Treatment Satisfaction (NCT00458042). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00458042	NCT00458042	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1494	Actelion (2007): AC-051-350 - Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Tezosentan in Patients With Pre-operative Pulmonary Hypertension, Due to Left Heart Disease, Undergoing Cardiac Surgery (NCT00458276). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00458276	NCT00458276	A1
1495	University of Cambridge (2007): REC 06/Q0108/200 - The Pharmacological Basis for the Increase in Visual Time Constants Induced by Single Oral Doses of Sildenafil (NCT00463957). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00463957	NCT00463957	A1
1496	Actelion (2007): C200-008 - A Comparison of Safety and Inhalation Times of Ventavis (Iloprost) Inhalation Solution Delivered by I-Neb Utilizing Power Disc-6 and Power Disc-15 "Power 15 Study" (NCT00467896). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00467896	NCT00467896	A5
1497	Pfizer (2007): A1481251 - A Multicenter, Open Label, High Dose (100mg) Rapid Titration Study, To Evaluate The Efficacy And Satisfaction Of Patrex® (Sildenafil Citrate) In Men With Erectile Dysfunction In Mexico. (NCT00468650). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00468650	NCT00468650	A1
1498	Children's Healthcare of Atlanta (2007): 07-021 - Case Report: Resolution of Pulmonary Hypertension With Sildenafil and Bosentan in Patients With Trisomy 21 and Atrial Septal Defect (NCT00478296). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00478296	NCT00478296	A1
1499	University of Colorado, Denver (2007): 06-0588 - Pharmacologic Treatment of Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus (NCT00478335). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00478335	NCT00478335	A1
1500	University of Edinburgh (2007): LREC/2003/8/35 - Investigation of the Time Course of the Interaction of the Hypotensive Effects of Sildenafil Citrate and Sublingual Glyceryl Trinitrate (GTN) in Men With Stable Angina Pectoris (NCT00479908). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00479908	NCT00479908	A1
1501	University of Chile (2007): Thorax-001-2003 - Hemodynamic Evaluation of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Response to Sildenafil Treatment (NCT00483626). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00483626	NCT00483626	A5
1502	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2007): 07-H-0177 070177 - Treatment of Pulmonary Hypertension and Sickle Cell Disease With Sildenafil Therapy (NCT00492531). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT00492531	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00492531		
1503	United Therapeutics (2007): RIV-PH-402 - Treprostinil for Untreated Symptomatic PAH Trial: A 12-Week Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Intravenous Remodulin® in Patients in India With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00494533). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00494533	NCT00494533	A6
1504	Rambam Health Care Campus (2007): 2431-ctil - A Prospective, Randomized, 3-arm Parallel Trial to Evaluate the Safety and Clinical Effectiveness of 2 Lower Dose Combined PDE5i's vs. Single Maximal Dose PDE5i Treatment (NCT00498680). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00498680	NCT00498680	A1
1505	Keogh Institute for Medical Research (2007): Australia CTN: 2007/288 Protocol No. 2005-166 - Efficacy and Safety Study of Using Oral Sildenafil and Intracavernosal Alprostadil Injection as a Combined Pharmacotherapy for Men With Difficult to Treat Erectile Dysfunction. (NCT00507286). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00507286	NCT00507286	A1
1506	Glostrup University Hospital, Copenhagen (2007): KA-20060086 - Migraine Inducing Effects and Changes in Brain Haemodynamics of PGI2 (NCT00510172). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00510172	NCT00510172	A1
1507	Johns Hopkins University (2007): NA_00001428 - Effect of Nightly Versus Prn Sildenafil on Early Return of Erectile Function Following Nerve-Sparing Laparoscopic Radical Prostatectomy (NCT00511498). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00511498	NCT00511498	A1
1508	Boston University (2007): R01-HD047722-01A1 - Androgen Modulation of Response to Selective Phosphodiesterase Inhibitors in Erectile Dysfunction (NCT00512707). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00512707	NCT00512707	A1
1509	Actelion (2007): AC-051-307 - Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tezosentan in Patients With Acute Heart Failure. (NCT00524433). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00524433	NCT00524433	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1510	Actelion (2007): AC-051-306 - Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tezosentan in Patients With Acute Heart Failure. (NCT00525707). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00525707	NCT00525707	A1
1511	Ruhr University of Bochum (2007): Sildenafil_ED_2001 - Acute Effects of Sildenafil on Flow Mediated Dilatation and Cardiovascular Autonomic Nerve Function in Type 2 Diabetic Patients (NCT00527995). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00527995	NCT00527995	A1
1512	Actelion (2007): AC-056-201 - Single Center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, 2-period/2-treatment Crossover Study Investigating the Effect of Miglustat on the Nasal Potential Difference in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous for the ?F508 Mutation (NCT00537602). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537602	NCT00537602	A1
1513	Johns Hopkins University (2007): NA_00004434 - Tadalafil for Treatment of Priapism in Men With Sickle Cell Anemia (NCT00538564). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00538564	NCT00538564	A1
1514	Allergan (2007): MA-LUM-07-003 - Evaluation of Hyperemia With the Use of Ocular Prostaglandin Analogues (NCT00539526). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00539526	NCT00539526	A1
1515	Eli Lilly and Company (2007): 11658 H6D-MC-LVHT - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil and Tamsulosin Once-a-Day Dosing for 12 Weeks in Asian Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00540124). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540124	NCT00540124	A1
1516	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France (2007): PROPESS Study - Randomized Study on Removable PGE2 Vaginal Insert Versus PGE2 Intravaginal Gel for Cervical Priming and Labour Induction in Term Pregnancy (NCT00545194). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545194	NCT00545194	A1
1517	Eli Lilly and Company (2007): 7002 H6D-MC-LVFL - A Multicenter Open-Label Study to Determine Treatment Preference of Tadalafil (IC351, LY450190) or Sildenafil Citrate in the Oral Treatment of Erectile Dysfunction (NCT00547092). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547092	NCT00547092	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1518	Eli Lilly and Company (2007): 8702 H6D-MC-LVFZ - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Design, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil (2.5 mg and 5 mg) Administered Once Daily to Men With Diabetes Mellitus and Erectile Dysfunction (NCT00547183). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547183	NCT00547183	A1
1519	Eli Lilly and Company (2007): 7925 H6D-VI-LVFH - Switching From Sildenafil Citrate to Tadalafil in Treatment of Erectile Dysfunction: Multinational Assessment of Treatment Preference (NCT00547287). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547287	NCT00547287	A1
1520	Eli Lilly and Company (2007): 9152 H6D-KL-S002 - Switching From Sildenafil Citrate to Tadalafil in Treatment of Erectile Dysfunction: Assessment of Treatment Preference (NCT00547352). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547352	NCT00547352	A1
1521	Eli Lilly and Company (2007): 7006 H6D-MC-LVFN - An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Administered "On Demand" to Men of Various Populations With Erectile Dysfunction (NCT00547417). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547417	NCT00547417	A1
1522	Eli Lilly and Company (2007): 5139 H6D-MC-LVDI - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Tadalafil Administered "On Demand" to Patients With Erectile Dysfunction (NCT00547495). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547495	NCT00547495	A1
1523	Eli Lilly and Company (2007): 7004 H6D-MC-LVFD - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study in Men With Erectile Dysfunction to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil When Sexual Attempts Occur at Specific Time Points After Dosing (NCT00547508). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547508	NCT00547508	A1
1524	Eli Lilly and Company (2007): 5874 H6D-MC-LVDY - A Multinational, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Administered "On Demand" to Asian Men With Erectile Dysfunction (NCT00547573). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547573	NCT00547573	A1
1525	Eli Lilly and Company (2007): 7989 H6D-SO-LVFR - Does Presence of Distress Due to Erectile Dysfunction Affect the Effect of Tadalafil on Sexual Life and Life Satisfaction? (NCT00547599). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547599	NCT00547599	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1526	Eli Lilly and Company (2007): 9120 H6D-MC-LVGC - A Multicenter, Parallel-Arm, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Administered Once Daily to Men With Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00547625). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00547625	NCT00547625	A1
1527	Eli Lilly and Company (2007): 10263 H6D-MC-LVGX - An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of the Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Tadalafil in the Treatment of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00549302). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00549302	NCT00549302	A5
1528	Actelion (2007): AC-054-301 - A Prospective, Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Clazosentan in Reducing Vasospasm-related Morbidity and All-cause Mortality in Adult Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Treated by Surgical Clipping. (NCT00558311). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558311	NCT00558311	A1
1529	University of Oklahoma (2007): 12768 - The Effect of Iloprost on Gas Exchange and Pulmonary Mechanics in Patients With COPD (NCT00561223). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00561223	NCT00561223	A1
1530	University of Nebraska (2007): 405-05-FB - Circadian Rhythms of Aqueous Humor Dynamics in Humans (NCT00572936). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00572936	NCT00572936	A1
1531	Gilead Sciences (2007): AMB-320/321-E ARIES-E - A Long Term Study of Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension Subjects Having Completed AMB-320 (NCT00423748) or AMB-321 (NCT00423202) (NCT00578786). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00578786	NCT00578786	A2/A3
1532	University of Cincinnati (2007): 7-3-22-1 BOSAPAH-1 - Double Blind, Randomized Trial of Bosentan for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (NCT00581607). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00581607	NCT00581607	A1
1533	Competence Network for Congenital Heart Defects (2007): MP 3.1 Sildenafil - Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) - Treatment With Sildenafil in Eisenmenger Patients (NCT00586794). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00586794	NCT00586794	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1534	Mayo Clinic (2007): 2003-0359 - Pfizer 328-04 - The Effect of Chronic Statin Therapy on Peripheral Arterial Tone Response to Sildenafil Citrate (Viagra), and on Erectile Function in Men With Coronary Artery Endothelial Cell Dysfunction (NCT00587379). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00587379	NCT00587379	A1
1535	West Penn Allegheny Health System (2008): RC #4590 RC-4590 - Pharmacogenomics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Multi-Center International Study to Determine Whether in PAH Patients Clinical Associations Exist Between the Efficacy and Toxicity of Endothelin Receptor Antagonists and Several Gene Polymorphisms in Several Key Disease-Specific and Therapy Specific Genes (NCT00593905). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00593905	NCT00593905	A6
1536	Charles Drew University of Medicine and Science (2005): 02-04-378-07 - Phase 4 Study of the Use of Sildenafil (Viagra) to Alter Fatigue, Functional Status and Impaired Cerebral Blood Flow in Patients With Chronic Fatigue Syndrome. (NCT00598585). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00598585	NCT00598585	A1
1537	University of Edinburgh (2008): LREC/2004/4/13 - Effects of the Selective Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Sildenafil Citrate on Exercise Capacity and Vascular Function in Hypertensive Subjects (NCT00599235). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00599235	NCT00599235	A1
1538	Actelion (2008): AC-057A201 - Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, 5-period, 5-treatment Crossover, Dose-finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Administration of ACT-078573 in Elderly Subjects With Chronic Primary Insomnia (NCT00606593). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00606593	NCT00606593	A1
1539	Actelion (2008): AC-057A301 - Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Active Reference, Parallel-group Polysomnography Study to Assess the Efficacy and Safety of a 16-day Oral Administration of ACT-078573 in Adult Subjects With Chronic Primary Insomnia (NCT00608985). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00608985	NCT00608985	A1
1540	Oregon Health and Science University (2008): OHSU FAMPLAN 3854 - The Effects of a Prostaglandin Inhibitor on Ovulation and the Menstrual Cycle. (NCT00614406). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00614406	NCT00614406	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1541	Gilead Sciences (2008): GS-US-300-0117 - An Open-label, Multicenter Study of Ambrisentan and a Phosphodiesterase Type-5 Inhibitor Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension Who Have Demonstrated a Sub-Optimal Response to a Phosphodiesterase Type-5 Inhibitor (NCT00617305). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00617305	NCT00617305	A2/A3
1542	Charite University, Berlin, Germany (2008): ILO-1998 Schering GmbH - Comparision Between Maximally Tolerated Intravenous Iloprost Doses Versus Low-Dosed Iloprost for a 21-Day Treatment Course (NCT00622687). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00622687	NCT00622687	A1
1543	Charite University, Berlin, Germany (2008): SDN-D-002G - Effect of Sildenafil on Digital Ulcers in Systemic Sclerosis (NCT00624273). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00624273	NCT00624273	A1
1544	University of California, Los Angeles (2008): IPF/PH - Randomized Placebo-Controlled Study of Sildenafil For The Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Pilot Study (NCT00625079). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00625079	NCT00625079	A1
1545	University of California, Los Angeles (2008): IPF/PAH - Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Idiopathic Pulmonary Hypertension With Bosentan: A Single Center Pilot Study (NCT00625469). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00625469	NCT00625469	A1
1546	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (2008): A-15;PGI/DM/EC/40/7/11/07 - Randomised Control Trial to Assess the Efficacy of Tadalafil in Raynaud's Phenomenon in Scleroderma (NCT00626665). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00626665	NCT00626665	A1
1547	Altitude Physiology Expeditions (2008): Sildenafil1 - Randomized, Controlled Trial of Regular Sildenafil Citrate in the Prevention of Altitude Illness (NCT00627965). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00627965	NCT00627965	A1
1548	Actelion (2008): AC-052-322 - Open-Label Extension Study in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Who Completed Protocol AC-052-321 (NCT00391443) (NCT00631475). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631475	NCT00631475	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1549	AstraZeneca (2008): 316 D9612L00057 - A Multicenter, Open-label, Four-way Crossover Study of the Effects of Esomeprazole, Aspirin and Rofecoxib on Prostaglandin (PGE2) Production, Cyclooxygenase-2 Enzyme Activity and PCNA Expression in Patients With Barrett's Esophagus (NCT00637988). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00637988	NCT00637988	A1
1550	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (2008): BOS-ND-2007 - Effect of Bosentan on Systemic and Renal Inflammatory Markers in Patients With Diabetic Nephropathy on Angiotensin II Receptor Blockers (NCT00638131). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00638131	NCT00638131	A1
1551	Bayer (2008): 12915 2007-003919-31 - Proof of Concept Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and the Impact on Pulmonary and Systemic Hemodynamics, Gas Exchange and Lung Function Parameters of a Single-dose of BAY63-2521 IR-tablet in Patients With COPD Associated Pulmonary Hypertension in an Non-randomized, Non-blinded Design (NCT00640315). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00640315	NCT00640315	A1
1552	Pfizer (2008): A1481174 - A Double Blind, Placebo Controlled 2-Way Cross-Over Study to Assess the Clitoral Engorgement Response as Measured by Non-Contrast Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Women With Female Sexual Arousal Disorder (FSAD) When Administered a Single Dose of Sildenafil (100mg) Followed by Audio/Visual Sexual Stimulation (NCT00640458). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00640458	NCT00640458	A1
1553	United Therapeutics (2008): RIV-PH-413 - Rapid Switch From Intravenous Epoprostenol to Intravenous Remodulin® (Treprostinil Sodium) in Patients With Stable Pulmonary Arterial Hypertension in the Outpatient Clinic: Safety, Efficacy and Treatment Satisfaction (NCT00643604). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643604	NCT00643604	A5
1554	Pfizer (2008): A1481177 - A Multicenter, Randomized, Parallel Group, Double-Blind, Placebo Controlled, Flexible Dose Escalation Study To Evaluate Sexual And Relationship Satisfaction In The Female Partner Of Men With Erectile Dysfunction Treated With Viagra (Sildenafil Citrate) In The United States (NCT00644631). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00644631	NCT00644631	A1
1555	Pfizer (2008): A1481183 - A Randomized, Open-Label, Crossover, Multicenter, Single Dose Comparator Study Evaluating Onset Of Penile Rigidity In Men With Erectile Dysfunction Who Are Treated With Viagra (Sildenafil Citrate) And Cialis (Tadalafil) (NCT00644956). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00644956	NCT00644956	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1556	Pfizer (2008): A1481163 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, 2-Way Crossover Study to Investigate the Hemodynamic Effects of a Single Dose of Sildenafil (100mg) in Subjects With Benign Prostatic Hyperplasia Being Treated With Doxazosin (NCT00645034). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00645034	NCT00645034	A1
1557	Pfizer (2008): A1481146 - A Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Effect of Pretreatment With a Daily Dose of Viagra® (Sildenafil Citrate) on the PRN Efficacy of Viagra in Men With Erectile Dysfunction and Type 2 Diabetes (NCT00645268). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00645268	NCT00645268	A1
1558	Ochsner Health System (2008): 2006.219.B - A Randomized, Single-Center, Placebo Controlled Study To Assess the Safety of UT-15C (Treprostinil Diethanolamine) Sustained Release (SR) in Patients Undergoing an Infra-Popliteal Endovascular Intervention for the Treatment of Critical Limb Ischemia (NCT00651885). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00651885	NCT00651885	A1
1559	Pfizer (2008): A1481076 - Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Flexible, Titration Dose Administered on an As Needed Basis (PRN) to Evaluate the Efficacy and the Safety of Sildenafil for the Treatment of Erectile Dysfunction in Male Patients on Hemodialysis (NCT00654017). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00654017	NCT00654017	A1
1560	Pfizer (2008): A1481103 - A Placebo-Controlled, Randomized, Two-Way Cross-Over, Double-Blind, Flexible Dose, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Viagra in Male Patients With Traumatic Spinal Cord Injury and Erectile Dysfunction (NCT00654082). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00654082	NCT00654082	A1
1561	Bayer (2008): 11520 - A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel Arm, Multicenter Trial Assessing the Effect of Daily Treatment of Vardenafil 20 mg or Sildenafil 100 mg Compared to Placebo on Spermatogenesis (NCT00655590). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655590	NCT00655590	A1
1562	National Jewish Health (2008): 851R14-8510M3 - The Role of Phosphodiesterase Inhibitors in CF Lung Disease (NCT00659529). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00659529	NCT00659529	A1
1563	Bayer (2008): 11333 - A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group, Active-controlled Study Evaluating the Efficacy of Vardenafil Versus Tadalafil When Intercourse is Attempted Within 45 Minutes of Administration in Subjects With Erectile Dysfunction (NCT00663130). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00663130	NCT00663130	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1564	Bayer (2008): 10893 - A Randomized, Open-label, Multi-center, Parallel Group Study to Investigate the Efficacy and Safety of Vardenafil in Comparison to Tadalafil in Males With Erectile Dysfunction and a Diagnosis of Diabetes, Hypertension or Hyperlipidemia (NCT00668109). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00668109	NCT00668109	A1
1565	Northwestern Ophthalmic Institute S.C. (2008): NWOIADJ 2006 - Comparison of Brimonidine 0.15% Purite, Dorzolamide 2%, and Brinzolamide 1% as Adjunctive Therapy to Prostaglandin Analogs (NCT00675207). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00675207	NCT00675207	A1
1566	GlaxoSmithKline (2008): 110094 - A Post-Marketing Observational Surveillance Programme for Ambrisentan (VOLT) (NCT00679224). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00679224	NCT00679224	A5
1567	Vanderbilt University (2008): 2R01HL060906 5R01HL085740-05 HL065193 RAAS & Fibrinolysis UL1RR024975 - Renin-Angiotensin Aldosterone System and Fibrinolysis(RAAS) Interaction in Humans- Specific Aim 3 (NCT00685945). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00685945	NCT00685945	A1
1568	University of Roma La Sapienza (2008): 746/07 - Cardiovascular Effects of Chronic Sildenafil (Viagra) Treatment in Diabetic Subjects With Endothelial Dysfunction. (NCT00692237). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00692237	NCT00692237	A1
1569	Medical University of Vienna (2008): OPHT-020606 - Effects of Non-Specific Endothelin-A Receptor Blockade on Ocular Blood Flow in Patients With Glaucoma. (NCT00701597). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701597	NCT00701597	A1
1570	Lung Biotechnology Inc. (2008): TREINH-IPF-201 - A Single-Dose, Dose-Escalating Study Exploring the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Effects of Inhaled Treprostinil Sodium Using the Nebu-Tec OPTINEB Inhalation Device in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00703339). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00703339	NCT00703339	A1
1571	University of California, Los Angeles (2008): 07-11-087-01 - Using Either Intravenous (IV) or Subcutaneous (SQ) Treprostinil to Treat Pulmonary Hypertension Related to Underlying Interstitial Lung Disease (NCT00705133). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00705133	NCT00705133	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1572	Rabin Medical Center (2008): RMC084936CTIL - Long Acting Phosphodiesterase 5 Inhibitors as Add-on Therapy for Patients With Pulmonary Hypertension Treated With Prostanoids. (NCT00705588). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00705588	NCT00705588	A5
1573	Actelion (2008): AC-052-510 - A Two-stage Prospective Observational Cohort Study in Scleroderma Patients to Evaluate Screening Tests and the Incidence of Pulmonary Arterial Hypertension and Pulmonary Hypertension (NCT00706082). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00706082	NCT00706082	A5
1574	University of Medicine and Dentistry of New Jersey (2008): 0220013701 - Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial of the Efficacy and Safety of IC351 in Female Patients With Raynaud Phenomenon and Female Sexual Dysfunction Secondary to Systemic Sclerosis (NCT00707187). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00707187	NCT00707187	A1
1575	VA Loma Linda Health Care System (2008): 00769 - Effects of Iloprost on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and Exercise Capacity at High Altitude (NCT00708565). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00708565	NCT00708565	A1
1576	Actelion (2008): AC-063A302 - A Multicenter, Double-blind, Randomized Study Comparing the Safety and Tolerability of Iloprost Inhalation Solution Delivered by I-neb Utilizing Power Disc-15 and Power Disc-6 in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00709098). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00709098	NCT00709098	A2/A3
1577	Actelion (2008): AC-063A301 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Crossover Study to Assess the Effects of a Single Dose of Iloprost Power 15 on Exercise Capacity in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00709956). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00709956	NCT00709956	A6
1578	University Hospital, Grenoble (2008): DCIC/08/08 - Effect of Oral Sildenafil With Digital Therapeutic Iontophoresis of Sodium Nitroprussiate on Cutaneous Blood Flow in Healthy Volunteers (NCT00710099). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00710099	NCT00710099	A1
1579	Actelion (2008): AC-063A402 - A Phase IIIb, Multicenter, Open-label Study of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Iloprost(Inhalation)Evaluating Safety and Inhalation Times When Converting From Power Disc-6 (PD-6) to Power Disc-15 (PD-15) With the I-neb® AAD® (NCT00723554). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00723554	NCT00723554	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1580	Stanford University (2008): IRB Protocol # 14409 SU-07222008-1265 - A Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Ambrisentan in the Treatment and Prevention of Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis. (NCT00725361). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00725361	NCT00725361	A1
1581	University of Aarhus (2008): 2008-002237-73 - Sildenafil for COPD-associated Pulmonary Hypertension. A Randomized Double Blinded Placebo Controlled Study. (NCT00730067). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730067	NCT00730067	A1
1582	National Taiwan University Hospital (2008): 200707036R - Phase 4 Study of Postoperative Prostaglandin E1 in Head and Neck Microsurgery (NCT00733434). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00733434	NCT00733434	A1
1583	Eli Lilly and Company (2008): 12313 H6D-CR-S024 - A Comparison of Psychosocial Outcomes Following Tadalafil Once a Day or PDE5 Inhibitor As Needed in Men With Erectile Dysfunction. (NCT00734604). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734604	NCT00734604	A1
1584	United Therapeutics (2008): RIN-PH-401 - An Open Label, Multi-center Study Evaluating the Safety of Long-term Inhaled Treprostinil Administration Following Transition From Inhaled Ventavis® (Iloprost) in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension. (NCT00741819). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00741819	NCT00741819	A5
1585	The Hospital for Sick Children (2008): 1000012265 - The Assessment of Right Ventricular Contractility in Response to Sildenafil in Pediatric Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00742014). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00742014	NCT00742014	A1
1586	Actelion (2008): AC-056A202 - Single Center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Two-period/Two-treatment Crossover Study Investigating the Effect of Miglustat on the Nasal Potential Difference in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del Mutation (NCT00742092). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00742092	NCT00742092	A1
1587	Pfizer (2008): A1481133 - An Open-Label, Multi-Center Extension Study To Evaluate The Safety, Toleration And Sustained Efficacy Of Oral Sildenafil Administered To Women Who Have Been Diagnosed With Female Sexual Arousal Disorder (NCT00746967). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00746967	NCT00746967	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1588	Vanderbilt University (2008): 060198 - Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) and Fibrinolysis in Humans: ACEi (NCT00750308). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00750308	NCT00750308	A1
1589	Hamamatsu University (2008): Hamamatsu 18-66 - Randomized Phase II Study of Combination Chemotherapy With Sildenafil Plus Carboplatin and Weekly Paclitaxel in Patients With Previously Untreated Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NCT00752115). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00752115	NCT00752115	A1
1590	Aristotle University Of Thessaloniki (2008): A5133 - 1-year Randomized Control Trial Investigating the Value of an Intervention to Enhance Adherence in Glaucoma Patients Receiving Prostaglandin Monotherapy and in Patients Who Are Candidates for Adjunctive Therapy (NCT00756184). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00756184	NCT00756184	A1
1591	Alcon Research (2008): SMA-07-08 - A Comparison of Brinzolamide Ophthalmic Suspension, 1% (Azopt) TID vs. Placebo TID Added to Latanoprost Ophthalmic Solution, 0.005% (Xalatan) in Patients With Elevated IOP on a Prostaglandin (NCT00759941). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00759941	NCT00759941	A1
1592	United Therapeutics (2008): TDE-PH-303 - FREEDOM DR: An International, Multi-Center, 12-Week, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Followed by a 12-Week Open-Label Extension Study to Assess the Efficacy, Safety, and Dose Response of UT-15C SR in Subjects With Pulmonary Hypertension (NCT00760916). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00760916	NCT00760916	A6
1593	Duke University (2008): 521 Pro00018007 U01 HL084904-01 U01HL084904 - Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure (RELAX) (NCT00763867). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00763867	NCT00763867	A1
1594	Gilead Sciences (2008): GS-US-231-0101 - ARTEMIS-IPF: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group, Event Driven Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects With Early Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (NCT00768300). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768300	NCT00768300	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1595	Oslo University Hospital (2008): 2006 / 2 / 0012 RH 2008 HR 2006 / 2 / 0012 TM - Pulmonary Hypertension in Adolescents and Adults With Congenital Heart Disease (NCT00772135). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00772135	NCT00772135	A1
1596	United Therapeutics (2008): TDE-DU-201 - DISTOL-1: Digital Ischemic Lesions in Scleroderma Treated With Oral Treprostinil Diethanolamine: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study (NCT00775463). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775463	NCT00775463	A1
1597	University Health Network, Toronto (2008): UHNOHI - Addition of Sildenafil to Bosentan Monotherapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT00780728). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00780728	NCT00780728	A8
1598	MetroHealth Medical Center (2008): Grant Number UL1 RR024989 MO1RR000080 ULI RR024989 - Single Dose Sildenafil in Heart Failure Patients Improves 6-minute Walk Test by a Reduction in Left Ventricular Filling Pressure (NCT00781508). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00781508	NCT00781508	A1
1599	Eli Lilly and Company (2008): 12757 H6D-JE-LVIA - A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once-a-Day Dosing for 12 Weeks Followed by an Open-Label Extension to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Tadalafil in Japanese Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00783094). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00783094	NCT00783094	A1
1600	Allergan (2008): MA-ACU-08-001 - Efficacy of Ketorolac 0.4% in Prostaglandin Suppression (NCT00791323). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791323	NCT00791323	A1
1601	University of New Mexico (2008): HRRC 05-369 - Evaluation of Sildenafil for the Treatment of Moderate Congestive Heart Failure (NCT00793338). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00793338	NCT00793338	A1
1602	Pfizer (2008): B1321001 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Safety And Efficacy Study Of Sitaxsentan Sodium In Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00795639). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795639	NCT00795639	A6

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1603	Pfizer (2008): A1481266 - An Open-Label, Crossover Study In Healthy Volunteers To Evaluate The Pharmacokinetics Of Sildenafil Following Administration Of An Experimental Tablet Of Sildenafil With Or Without Water Relative To Viagra® Conventional Oral Tablet With Water. (NCT00795938). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795938	NCT00795938	A1
1604	Pfizer (2008): B1321002 - A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study To Evaluate The Long-Term Safety Of Monotherapy Sitaxsentan Sodium And Combination Therapy With Sitaxsentan Sodium And Sildenafil Citrate In Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00796510). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00796510	NCT00796510	A5
1605	Pfizer (2008): B1321003 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Efficacy And Safety Study Of Monotherapy Sitaxsentan Sodium Versus Combination Therapy With Sitaxsentan Sodium And Sildenafil Citrate In Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension Who Have Completed Study B1321001 (NCT00795639) (NCT00796666). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00796666	NCT00796666	A2/A3
1606	Wills Eye (2008): 08-875 - Ocular Surface Changes With Topical Prostaglandin Analog Therapy (NCT00798694). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00798694	NCT00798694	A1
1607	Pfizer (2008): A1481262 - An Open Single Dose Study To Assess The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of An Intravenous Bolus Dose (10 Mg) Of Sildenafil In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (NCT00800592). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00800592	NCT00800592	A5
1608	Glycemic Index Laboratories, Inc (2008): GIL-5051 - Effect of Adding Escalating Doses of a Novel Highly Viscous Polysaccharide to Either a Liquid or a Solid Test Meal on Post Prandial Glycemia in Healthy Subjects: Determination of the Glycemic Reduction Index Potential (GRIP) (NCT00801814). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00801814	NCT00801814	A1
1609	Marywood University (2008): MU2007-028 - Decreased Pulmonary Artery Pressure by Oral Sildenafil Injection During Exercise in Air Pollution Increases Exercise Performance. (NCT00808912). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00808912	NCT00808912	A1
1610	Pfizer (2008): A3711051 - A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Two-Way Crossover Study to Investigate The Safety And Toleration Of Single Dose Sildenafil In Subjects Receiving Chronic UK-369,003. (NCT00814736). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00814736	NCT00814736	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1611	University of Connecticut Health Center (2008): 001 08-287-1 - The Effect of the ET-1 Receptor Antagonist, Bosentan on Patients With Poorly Controlled Asthma-A 17 Week, Double-blind, Placebo Controlled Crossover Trial (NCT00815347). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00815347	NCT00815347	A1
1612	Mayo Clinic (2009): 08-004797 BNP + PDEVI - A Randomized, Double Blinded Placebo Controlled Cross-over Study of Low Dose B-type Natriuretic Peptide (Nesiritide) With or Without Concomitant Phosphodiesterase V (PDE V) Inhibition(Sildenafil) in Congestive Heart Failure Patients With Renal Dysfunction (NCT00818701). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00818701	NCT00818701	A1
1613	Allergan (2009): COM0501 - Comparison of the Fixed Combinations of Brimonidine/Timolol and Dorzolamide/Timolol in Subjects With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension (NCT00822055). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00822055	NCT00822055	A1
1614	Bp Consulting, Inc (2009): COM0501 - Comparison of the Fixed Combinations of Brimonidine/Timolol and Dorzolamide/Timolol in Subjects With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension (NCT00822081). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00822081	NCT00822081	A1
1615	Northwestern University (2008): STU1199 - Tadalafil for the Treatment of Secondary Raynaud's Phenomenon (NCT00822354). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00822354	NCT00822354	A1
1616	Stanford University (2009): IRB#7432 SU-09052008-1295 - The Effect of Bosentan and Pioglitazone on Insulin Resistance in Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00825266). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00825266	NCT00825266	A1
1617	Eli Lilly and Company (2009): 10893 H6D-MC-LVHJ - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Tadalafil for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00827242). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00827242	NCT00827242	A1
1618	University of California, Los Angeles (2009): DPMC K23DA023558 KH_K23 P50DA018185 - Pharmacogenomics and Medication Development for Methamphetamine Dependence (NCT00833443). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833443	NCT00833443	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1619	Eli Lilly and Company (2009): 12719 H6D-US-LVHZ - Tadalafil 2.5 mg and 5 mg Once a Day Compared to Placebo in Day of Onset of Efficacy (NCT00833638). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833638	NCT00833638	A1
1620	Eli Lilly and Company (2009): 12229 H6D-MC-LVHX - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Study to Assess the Efficacy and Safety of Tadalafil (LY450190) Once a Day in Subjects With Erectile Dysfunction Who Are Naïve to PDE5 Inhibitors (NCT00836693). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00836693	NCT00836693	A1
1621	Eli Lilly and Company (2009): 11668 H6D-MC-LVHS - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daily Tadalafil for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia on Concomitant Alpha1-Adrenergic Blocker Therapy (NCT00848081). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00848081	NCT00848081	A1
1622	United Therapeutics (2009): TDE-DU-202 - Digital Ischemic Lesions in Scleroderma Treated With Oral Treprostinil Diethanolamine: An Open-label Multicenter Extension Study (NCT00848107). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00848107	NCT00848107	A1
1623	United Therapeutics (2009): TDE-DU-101 - An Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of Fixed and Escalating Doses of Oral Treprostinil Diethanolamine (UT-15C) Sustained Release Tablets in Patients With Systemic Sclerosis (NCT00848939). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00848939	NCT00848939	A5
1624	Medical University of South Carolina (2009): 17747 - Ambrisentan (Letairis) for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (NCT00851929). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851929	NCT00851929	A1
1625	Actelion (2009): AC-058A200 - Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase IIa Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of ACT-128800, an S1P1 Receptor Agonist, Administered for 6 Weeks to Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (NCT00852670). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00852670	NCT00852670	A1
1626	Pfizer (2009): A7331009 - A Phase 2a, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Investigating The Dose-Response Of PF-00489791 On Acute Hemodynamics In Subjects With Idiopathic And Familial Pulmonary Hypertension (NCT00853112). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00853112	NCT00853112	A6

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1627	Eli Lilly and Company (2009): 11667 H6D-MC-LVHR - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil 2.5 and 5 mg Once Daily Dosing for 12 Weeks for the Treatment of Erectile Dysfunction and Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia in Men With Both Erectile Dysfunction and Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00855582). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855582	NCT00855582	A1
1628	Eli Lilly and Company (2009): 10487 H6D-MC-LVHB - A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo and Tamsulosin Controlled, Parallel Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once a Day Dosing for 12 Weeks in Asian Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00861757). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00861757	NCT00861757	A1
1629	Pfizer (2009): A8361011 - A 2-Cohort, Multi-Centre, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled 4-Way Crossover Study To Assess The Efficacy Of Single Oral Doses Of PF-00446687 On Erectile Function In Men Suffering From Erectile Dysfunction, Using 100 Mg Sildenafil As A Positive Control. (NCT00862888). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00862888	NCT00862888	A1
1630	Sooft Italia (2009): KRONEK-PG-BB - Effects of the Oral Administration of an Association of Forskolin With Rutin and Vitamins B on Intraocular Pressure in Patients Affected by Primary Open Angle Glaucoma and Treated With Either Beta-blockers or Prostaglandin Eye Drops (NCT00863811). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00863811	NCT00863811	A1
1631	Hamilton Health Sciences Corporation (2009): PAH-CTD-2007 - A Pilot Study to Evaluate the Effect of Bosentan in Patients With Exercise Induced Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease (NCT00864201). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00864201	NCT00864201	A5
1632	Pfizer (2009): A1481265 - An Open-Label, Crossover Study In Healthy Volunteers To Evaluate The Pharmacokinetics Of Sildenafil Following Administration Of An Experimental Tablet Of Sildenafil With Or Without Water Relative To Viagra® Conventional Oral Tablet With Water. (NCT00866463). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866463	NCT00866463	A1
1633	Pfizer (2009): A1481270 - A Local, Multi-Centre, Extension, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy For Patients Who Completed A1481244 Study And Are Judged By The Investigator To Derive Clinical Benefit From Continued Treatment With Sildenafil , Prior To Reimbursement And Availability For Patients In Brazil. (NCT00866983). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT00866983	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866983		
1634	University of Nebraska (2009): 165-08-FB - Safety and Efficacy Trial of Sildenafil Citrate in Attenuation of Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (NCT00871065). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00871065	NCT00871065	A1
1635	New England Research Institutes (2009): 638 U01HL065238 - Pilot of Oral Sildenafil for the Treatment of Pulmonary Hypertension in Thalassemia With Comparison to Controls (NCT00872170). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00872170	NCT00872170	A1
1636	Gilead Sciences (2009): GS-US-300-0128 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension (NCT00879229). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00879229	NCT00879229	A1
1637	Bayer (2009): 14183 VE0611CN - Post-Marketing Surveillance of Ventavis® in Chinese Patients With Primary Pulmonary Hypertension (PPH) (NCT00882947). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00882947	NCT00882947	A5
1638	Catholic University of the Sacred Heart (2009): AABR-0609 - Heparin Versus Prostacyclin in Continuous Hemodiafiltration for Acute Renal Failure: Effects on Platelet Responsiveness in the Systemic Circulation and Across the Filter. (NCT00890214). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00890214	NCT00890214	A1
1639	Assaf-Harofeh Medical Center (2009): 39/09 - The Effect of Sildenafil on Sleep-Disordered Breathing in Obese Patients With Sexual Dysfunction (NCT00893191). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00893191	NCT00893191	A1
1640	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2009): 1 R21 CA135635-01 J0813, NA_00012749 - A Phase II Trial of Tadalafil in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aero Digestive Tract (NCT00894413). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00894413	NCT00894413	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1641	Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2009): VICC GYN 0648 VU-VICC-GYN-0648 VU-VICC-IRB-060680 - Urine Prostaglandin-M(PGE-M) in Ovarian Cancer (NCT00900523). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00900523	NCT00900523	A1
1642	Pfizer (2009): A1481267 - Relative Bioavailability Of Two Sildenafil 100mg Oral Tablet Formulations In Healthy Volunteers Under Fasting Conditions. (NCT00902512). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00902512	NCT00902512	A1
1643	Actelion (2009): AC-055B201 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Macitentan in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00903331). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00903331	NCT00903331	A1
1644	Pfizer (2009): A1481272 JPJ 39/09 - A Relative Bioavailability Study Between Two Formulations Of Sildenafil Citrate In Healthy Male Subjects, Fasting Dosing, Being The Test Formulation Sildenafil Citrate 100 Mg CT , And The Reference Formulation Sildenafil Citrate 100 Mg Film-Coated Tablets (Viagra®), Both Formulations Manufactured By Laboratórios Pfizer Ltda. (NCT00904748). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00904748	NCT00904748	A1
1645	Hartford Hospital (2009): STAF001982HU - Post-Prostatectomy Erectile Dysfunction: Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy (NCT00906269). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00906269	NCT00906269	A1
1646	Medical University of Graz (2009): 18-295 ex 06/07 - Early Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00909337). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909337	NCT00909337	A5
1647	Eastern Virginia Medical School (2009): A10-597 - Exploring the Role of Prostaglandin D2 and the DP1 Receptor on Nicotinic Acid Induced Flushing (NCT00930839). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00930839	NCT00930839	A1
1648	Glycemic Index Laboratories, Inc (2009): GIL-6033 - Effect of Adding the Novel Fiber, PGX®,to Commonly Consumed Foods on Glycemic Response and Glycemic Index: A Practical and Effective Strategy for Reducing Post Prandial Blood Glucose Levels. (NCT00935350). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00935350	NCT00935350	A1
1649	The Baruch Padeh Medical Center, Poriya (2008): SCA123-CTIL - Endothelial Function in Patients With Sickle Cell Anemia Before and After Sildenafil (NCT00937144). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT00937144	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00937144		
1650	Johns Hopkins University (2009): NA_00017554 RFA-HL-06-008 - Sildenafil for Treatment of Priapism in Men With Sickle Cell Anemia (NCT00940901). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00940901	NCT00940901	A1
1651	Pfizer (2009): A1481242 - A Local, Multi-Centre, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy To Eligible Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension For One Hundred Twelve Weeks / Prior To Reimbursement And Availability For Patients In Poland. (NCT00946114). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00946114	NCT00946114	A5
1652	Pfizer (2009): A1481273 - An Open-Label, Crossover Study In Healthy Volunteers To Evaluate The Pharmacokinetics Of Sildenafil Following Administration Of Three Orally Disintegrating Tablet Formulations Of Sildenafil Without Water Relative To Viagra Conventional Oral Tablet With Water. (NCT00950404). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950404	NCT00950404	A1
1653	Danish Headache Center (2009): BGC20-1531-04 - EP4-receptor Antagonism and Prostaglandin E2 (PGE2) in a Human Headache Model (NCT00957983). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957983	NCT00957983	A1
1654	United Therapeutics (2009): TDE-PH-115 - Effect of Different Meal Types on the Pharmacokinetics of a Single 1 mg Oral Dose of UT-15C (Treprostinil Diethanolamine) Sustained Release Tablets in Healthy Volunteers (NCT00963001). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00963001	NCT00963001	A1
1655	United Therapeutics (2009): TDE-PH-116 - An Evaluation of Single Dose UT-15C SR (Treprostinil Diethanolamine) Pharmacokinetics Following Repeated Dosing With the Proton Pump Inhibitor Esomeprazole in Healthy Adult Volunteers (NCT00963027). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00963027	NCT00963027	A1
1656	Penn State University (2009): 31171 - The Effects of Sildenafil on Exercise Function and Capacity in Patients With Fontan Circulation (NCT00964782). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00964782	NCT00964782	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1657	Alcon Research (2009): SMA-08-22a - The Efficacy and Safety of Adding the Brinzolamide/Timolol Maleate Fixed Combination (Azarga®) to Prostaglandin Monotherapy (NCT00966576). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00966576	NCT00966576	A1
1658	Eli Lilly and Company (2009): 12932 H6D-MC-LVID - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Global Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once Daily Dosing for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT00970632). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00970632	NCT00970632	A1
1659	University of Milan (2009): 444-05 - Chronic PDE5-Inhibition With Sildenafil Improves Diastolic Function, Cardiac Geometry and Clinical Status in Patients With Stable HF: A 1-Year Prospective Randomized, Placebo-Controlled Study (NCT00975494). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975494	NCT00975494	A1
1660	Seattle Children's Hospital (2009): SCIL-001-12806 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Pilot Study of the Safety and Effective Dosing of Inhaled Iloprost in Pediatric Patients With Pulmonary Hypertension Treated With Inhaled Nitric Oxide (NCT00981591). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00981591	NCT00981591	A1
1661	University of Iowa (2009): IPF-001 - A Clinical Treatment Trial Targeting Vascular Reactivity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00981747). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00981747	NCT00981747	A1
1662	University of California, Los Angeles (2009): Actelion - 1 - Endothelin Blockade in Patients With Single Ventricle Physiology (NCT00989911). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989911	NCT00989911	A1
1663	Forest Laboratories (2009): PGX-III-AP-001 - The ASPECT Trial: A Phase III, Randomized, Double-Blind Crossover Trial of Apadenoson for the Detection of Myocardial Perfusion Defects Using Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging (MPI) (NCT00990327). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00990327	NCT00990327	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1664	Actelion (2009): NS-304/-02 - A Multi-centre, Multinational, Open-label, Single-dose Acute Hemodynamic Study Followed by Multi-centre, Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy (Proof-of-concept) of ACT-293987 (NS-304) in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Subjects Aged 18 Years and Over (NCT00993408). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993408	NCT00993408	A6
1665	Singapore Eye Research Institute (2009): R657/07/2009 - Comparison of Selective Laser Trabeculoplasty With Prostaglandin Analogues for Lowering Intraocular Pressure in Eyes With Primary Angle Closure Glaucoma (NCT01004900). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01004900	NCT01004900	A1
1666	Actelion (2009): AC-058B201 - Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose-finding Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Three Doses of ACT-128800, an Oral S1P1 Receptor Agonist, Administered for Twenty-four Weeks in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NCT01006265). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006265	NCT01006265	A1
1667	Wake Forest School of Medicine (2009): GTS# 33519 - The Effect of Levocetirizine (Xyzal®) on the Skin Levels of Inflammatory Mediators Histamine, Serine Proteases, Prostaglandin E2, Leukotriene B4 and Cathepsins in Patients With Symptomatic Dermatographism and Chronic Idiopathic Urticaria (NCT01008592). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01008592	NCT01008592	A1
1668	Free University Medical Center (2009): 03.123 - Effects of Intravenous Epoprostenol Sodium (Flolan®) in Patients With Moderate-to-Severe Pulmonary Thrombo-Embolism (NCT01014156). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01014156	NCT01014156	A1
1669	Frank A. Bucci, Jr., M.D. (2009): 2009 0199 - A Comparison of Prostaglandin E2 (PGE2) Inhibition of Acuvail, Xibrom and Nevanac in Patients Undergoing Phacoemulsification (NCT01021761). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01021761	NCT01021761	A1
1670	Eli Lilly and Company (2009): 13086 H6D-EW-LVIK - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect on Unassisted Erectile Function of the Early Use of Tadalafil 5 mg Once a Day and Tadalafil 20 mg On Demand Treatment for 9 Months in Subjects Undergoing Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy (NCT01026818). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT01026818	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026818		
1671	United Therapeutics (2009): RIV-PH-414 - Phase 4 Open-Label Study to Assess the Safety and Efficacy of Treprostinil to Facilitate Liver Transplantation in Patients With Portopulmonary Hypertension (NCT01028651). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01028651	NCT01028651	A1
1672	EMD Serono (2009): EMR200136_023 - A Multinational, Multicenter, Single Blood Sampling Exploratory Pharmacogenetic Study of the REGARD (the REbif® vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) Trial (NCT01034579). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01034579	NCT01034579	A1
1673	Baylor College of Medicine (2009): H-24253 - Does Pioglitazone Increase the Production of Prostacyclin (PGI2) and/or 15-EPI-Lipoxin A4 in Humans With Diabetes Mellitus Type 2? (NCT01040819). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01040819	NCT01040819	A1
1674	United Therapeutics (2010): P50HL084946 TAD-PH-001 - A Clinical Trial of Ambrisentan and Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Sclerosis (NCT01042158). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042158	NCT01042158	A7
1675	Mayo Clinic (2010): 09-004590 - Sildenafil to Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension (SITAR) (NCT01043627). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01043627	NCT01043627	A5
1676	University of California, Los Angeles (2010): 08-05-003 - Exercise Induced Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis and Treatment With Ambrisentan: A Prospective Single Center, Open Label, Pilot Study (NCT01051960). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01051960	NCT01051960	A5
1677	Seoul National University Bundang Hospital (2010): WS486539 - Early Start of Oral Sildenafil 100mg for Erectile Dysfunction After Robotic Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy (NCT01054001). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054001	NCT01054001	A1
1678	Meir Medical Center (2010): PROST-1 - Expression and Localization of FP Prostaglandin Receptor in Human Ocular Tissues (NCT01054157). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff:	NCT01054157	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054157		
1679	Hospital Clinic of Barcelona (2010): JA Barbera - Phase IV Study on the Effects of Sildenafil in Combination With Pulmonary Rehabilitation Program on Exercise Tolerance in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension (NCT01055405). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055405	NCT01055405	A1
1680	The University of Texas, Galveston (2010): 09-213 - Role of Skeletal Muscle Nitric Oxide Production in Age-related Fatigue and Fatigability (NCT01059994). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059994	NCT01059994	A1
1681	Washington University School of Medicine (2010): 09-1780 - Acute Hemodynamic Effects of Sildenafil in Patients With Severe Aortic Stenosis (NCT01060020). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060020	NCT01060020	A1
1682	Sheba Medical Center (2008): SHEBA-07-3977-ES-CTIL - Tadalafil and Acetazolamide Versus Acetazolamide in Acute Mountain Sickness Prevention (NCT01060969). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060969	NCT01060969	A1
1683	Bayer (2009): 14184 VE0610KR VENIS - VENIS - Prospective Observational Study of Ventavis® Inhalation Therapy in the Treatment of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01062282). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01062282	NCT01062282	A5
1684	Bayer (2010): 14549 - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of a Single Dose of 1 mg Riociguat (BAY63-2521) on Myocardial Contractility and Relaxation in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Systolic Dysfunction (PH-sLVD) (NCT01065051). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065051	NCT01065051	A1
1685	Pfizer (2010): A1481276 - A Single Arm Single Centre Study To Investigate Safety And Efficacy Of Sildenafil In Near Term And Term Newborns With Persistent Pulmonary Hypertension Of The Newborn (PPHN) (NCT01069861). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01069861	NCT01069861	A1
1686	Cedars-Sinai Medical Center (2010): MDA 158944 - Functional Muscle Ischemia and PDE5A Inhibition in Becker Muscular Dystrophy (NCT01070511). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01070511	NCT01070511	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1687	Soumya Chatterjee (2010): nbose2010 - Evaluation of the Effect of Ambrisentan on Digital Microvascular Flow in Patients With Systemic Sclerosis Using Laser Doppler Perfusion Imaging (NCT01072669). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01072669	NCT01072669	A1
1688	Actelion (2010): AC-051-206 - Multicenter, Open-label, Non-comparative, Proof-of-concept, Phase 2a Study to Evaluate the Effect of a Single Infusion of Tezosentan on Pulmonary Vascular Resistance in Patients With Stable, Chronic Pulmonary Arterial Hypertension, Currently Not Treated With Endothelin Receptor Antagonists, Phosphodiesterase-5 Inhibitors or Prostacyclines (NCT01077297). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01077297	NCT01077297	A5
1689	University Hospital, Grenoble (2010): 2009-016301-42 - Cutaneous Iontophoresis of Iloprost and Treprostinil in Healthy Volunteers (NCT01082484). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01082484	NCT01082484	A1
1690	Actelion (2010): AC-051-207 - Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Cross-over Study to Demonstrate That a Single Infusion of Tezosentan Has Minimal Effect on Blood Pressure in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension, Treated With Endothelin Receptor Antagonists, Phosphodiesterase-5 Inhibitors or a Combination of Both. (NCT01094067). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01094067	NCT01094067	A6
1691	Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2010): P30CA068485 VICC SUPP 0928 VU-VICC-SUPP-0928 - The Role of COX-2 Mediated Prostaglandin Production on Paclitaxel-Induced Myalgias and Arthralgias. (NCT01096407). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096407	NCT01096407	A1
1692	Kyoto University (2010): C-411 - Association of Circadian Variations,Sleep Architecture, Hypertension, and Prostaglandin in Sleep Apnea (NCT01096433). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096433	NCT01096433	A1
1693	Actelion (2010): AC-066A401 - A Phase IV, Open-label, Randomized, Multicenter Study of the Safety, Tolerability,and Pharmacokinetics of ACT- 385781A Compared to Flolan® in Injectable Prostanoid Treatment-naïve Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01105091). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105091	NCT01105091	A6

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1694	Actelion (2010): AC-066A402 - An Open-label Extension of Study AC-066A401 Investigating the Safety and Tolerability of ACT-385781A Compared to Flolan® in Injectable Prostanoid Treatment-naïve Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01105117). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105117	NCT01105117	A5
1695	Tehran University of Medical Sciences (2010): 87-821 - Phase 2 Study of Fetal Growth Retardation Treatment by Sildenafil (NCT01107782). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01107782	NCT01107782	A1
1696	Pfizer (2010): A1481271 - Non-Interventional, Prospective Study Of the Evaluation Of Patients Population With ED, Treated With Sildenafil (NCT01108900). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01108900	NCT01108900	A1
1697	Carmel Medical Center (2010): COPDVEN 2009 - Inhaled Iloprost for Disproportionate Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT01116063). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116063	NCT01116063	A1
1698	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (2010): B22:A15:PGI/DM/EC/40/7.11.2007 - A Randomized Control Trial to Assess the Efficacy of Tadalafil in Raynaud's Phenomenon in Scleroderma: A Double Blind, Parallel Group, Multicentric Study (NCT01117298). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01117298	NCT01117298	A1
1699	Eli Lilly and Company (2010): 13085 H6D-EW-LVIJ - Impact of Tadalafil (LY450190) Once a Day or Tadalafil on Demand Compared to Sildenafil Citrate on Demand on Treatment Discontinuation in Patients With Erectile Dysfunction Who Are naïve to PDE5 Inhibitors (NCT01122264). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01122264	NCT01122264	A1
1700	University of Utah (2010): 40795 - Prediction of Feeding Problems in Prostaglandin-dependent Prematurely Born Infants With Congenital Heart Disease (NCT01126372). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01126372	NCT01126372	A1
1701	Ferring Pharmaceuticals (2010): Miso-Obs-303 - Phase III, Double-blind, Randomized, Multicenter Study of Exogenous Prostaglandin Comparing the Efficacy & Safety of the MVI 200 mcg Versus the Dinoprostone Vaginal Insert (DVI) for Reducing Time to Vaginal Delivery in Pregnant Women at Term (NCT01127581). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127581	NCT01127581	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1702	Eli Lilly and Company (2010): 13461 H6D-US-LVIP - Tadalafil Once Daily Following As-Needed Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Treatment, an Assessment of Return to Normal Erectile Function (NCT01130532). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01130532	NCT01130532	A1
1703	United Therapeutics (2010): TDE-PH-120 - An Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of a Single Dose of UT-15C SR (Treprostinil Diethanolamine) in Subjects With Renal Impairment. (NCT01131845). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131845	NCT01131845	A1
1704	Eli Lilly and Company (2010): 13529 H6D-CR-LVIW - A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel-design Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Co-administered With Finasteride for 6 Months in Men With Lower Urinary Tract Symptoms and Prostatic Enlargement Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia (NCT01139762). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01139762	NCT01139762	A1
1705	Indiana University (2010): Cosopt and OAG progression - Trusopt and Cosopt; Ocular Perfusion Pressure and Blood Flow: New Long-term Prospective Data (NCT01145898). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01145898	NCT01145898	A1
1706	Eli Lilly and Company (2010): 13469 H6D-MC-LVIR - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Tadalafil Once Daily for 8 Weeks on Prostatic Blood Flow and Perfusion Parameters in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT01152190). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01152190	NCT01152190	A1
1707	Federal University of São Paulo (2010): DE Satisfaction - 2010 - Satisfaction With the Treatment, Confidence and Naturalness in Engaging in Sexual Activity in Men With Psychogenic Erectile Dysfunction: Randomized Controlled Trial of Three Therapeutic Approaches. (NCT01153204). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01153204	NCT01153204	A1
1708	United Therapeutics (2010): TDE-PH-122 - An Evaluation of the Pharmacokinetic Linearity and Comparative Bioavailability of a Single Oral Dose of 0.5 mg, 1 mg and 2.5 mg UT-15C (Treprostinil Diethanolamine) SR Tablets in Healthy Volunteers in the Fed State (NCT01153386). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01153386	NCT01153386	A1
1709	University of Milan (2010): 444-10 - Pulmonary Hypertension Secondary to Heart Failure With Preserved Systolic Function: a Target of Phosphodiesterase - 5 Inhibition in a 1- Year Duration Study (NCT01156636). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT01156636	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01156636		
1710	Eli Lilly and Company (2010): 11888 I4K-MC-GPEC - A Study of LY900010 (LY2452473 + Tadalafil) in the Treatment of Men With Erectile Dysfunction (NCT01160289). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160289	NCT01160289	A1
1711	United Therapeutics (2010): TDE-PH-121 - An Evaluation of the Comparative Bioavailability of a Single Oral Dose of 1mg UT-15C (Treprostinil Diethanolamine) SR Tablets Manufactured by Two Independent Facilities Administered to Healthy Volunteers in the Fed State (NCT01165476). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01165476	NCT01165476	A1
1712	Bayer (2010): 14550 - A Study to Compare the Acute Coronary Vasodilating Effects of the sGC Stimulator Riociguat (BAY 63-2521) With the Nitric Oxide Donor Nitroglycerin in Patients With Coronary Artery Disease (NCT01165931). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01165931	NCT01165931	A1
1713	Hugo W. Moser Research Institute at Kennedy Krieger, Inc. (2010): NA-00036602 - Phase 2 Clinical Trial of Sildenafil for Cardiac Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy and Becker Muscular Dystrophy (NCT01168908). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01168908	NCT01168908	A1
1714	Duke University (2010): Pro00025220 - Safety, Pharmacokinetics and Hemodynamic Efficacy of Sildenafil in Single Ventricle Patients (NCT01169519). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01169519	NCT01169519	A5
1715	United Therapeutics (2010): TDE-PH-123 - A Comparative Bioavailability Study of UT-15C SR (Treprostinil Diethanolamine, Sustained Release) Oral Tablets and UT-15C (Treprostinil Diethanolamine) Administered as an Oral Solution in Healthy Volunteers (NCT01172496). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01172496	NCT01172496	A1
1716	Inje University (2010): 09-025 - Warfarin Dosing Algorithm for Personalized Warfarin Pharmacotherapy in Korean Patients (NCT01178502). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01178502	NCT01178502	A1
1717	Mayo Clinic (2010): 08-001716 MELISSA - Modulating Effects of Lisinopril on Sildenafil Activity in PAH (MELISSA) (NCT01181284). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181284	NCT01181284	A6

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1718	Eli Lilly and Company (2010): 13910 H6D-MC-LVIY - A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tadalafil Administered Once Daily in Japanese and Non-Japanese Subjects With Benign Prostatic Hyperplasia (NCT01183650). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01183650	NCT01183650	A1
1719	University of Milan (2010): 14a 444-14 - PDE5-Inhibition With Sildenafil Reverses Exercise Oscillatory Breathing in Chronic Heart Failure: a Long-Term Cardiopulmonary Exercise Testing Placebo-Controlled Study (NCT01185925). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01185925	NCT01185925	A1
1720	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2010): 2010-2067 - Randomized Controlled Study of Sildenafil in Children and Young Adults With Mild to Moderate Cystic Fibrosis Lung Disease (NCT01194232). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01194232	NCT01194232	A1
1721	University of Dundee (2010): 2008CV17 - Do Phosphodiesterase 5A Inhibitors Improve Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension? (NCT01197469). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01197469	NCT01197469	A1
1722	Govind Ballabh Pant Hospital (2010): ES/F.501(134)/EC/07/MC - Clinical Efficacy of Phosphodiesterase-5 Inhibitor Tadalafil in Eisenmenger Syndrome - A Randomised, Placebo Controlled, Double Blind, Crossover Study (NCT01200732). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01200732	NCT01200732	A1
1723	Pfizer (2010): A6111145 - Persistence Of Use Of Topical Prostaglandin Fixed Dose Combination In The United Kingdom Primary Care: An Observational Study In Thin (NCT01206361). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01206361	NCT01206361	A1
1724	Vanderbilt University (2010): 100637 - Inhaled Iloprost in Mild Asthma (NCT01209533). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209533	NCT01209533	A1
1725	Universitaire Ziekenhuizen Leuven (2010): UZL-S52480 - BOsentan for Mild Pulmonary Vascular Disease in Asd Patients (the BOMPA Trial): a Double-blind, Randomized Controlled, Pilot Trial (NCT01218607). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01218607	NCT01218607	A1
1726	Duke University (2010): Pro00021480 - Treatment of Palmar Plantar Erythrodysesthesia (PPE) With Topical Sildenafil (NCT01219023). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01219023	NCT01219023	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1727	Actelion (2010): AC-061A201 - Multi-center, Double-blind, Randomized, Active Reference, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety & Tolerability of 3 Doses of ACT-179811 in Subjects With Clostridium Difficile Infection (NCT01222702). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01222702	NCT01222702	A1
1728	University of Southern California (2010): EP3 receptors - Cervical Prostaglandin EP3 Receptor mRNA Expression 48 Hours After Administration of Mifepristone (NCT01224509). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01224509	NCT01224509	A1
1729	Actelion (2010): AC-060A202 - A Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Establish Proof-of-concept and Explore the Efficacy of Different Doses of ACT-129968 in Adult Patients With Partly Controlled Asthma (NCT01225315). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225315	NCT01225315	A1
1730	Actelion (2010): AC-060B202 - A Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Active Reference, Parallel-group, Study of ACT-129968 in Adult Patients With Seasonal Allergic Rhinitis (NCT01241214). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01241214	NCT01241214	A1
1731	Pfizer (2010): B1321056 - A Phase 1, Open Label, Randomized, Four Period, Crossover, Multiple Dose Study To Assess The Pharmacokinetic Interaction Between Sitaxsentan and Tadalafil and The Effect Of Sildenafil On Sitaxsentan PK In Healthy Subjects (NCT01244620). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01244620	NCT01244620	A2/A3
1732	First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University (2010): PGEACS - Protective Effect of Lipo-PGE1 on Myocardial Injury Following Percutaneous Coronary Intervention (NCT01245855). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01245855	NCT01245855	A1
1733	University of Calgary (2010): BSC-UOC-2009 - First-line Bosentan and Sildenafil Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Safety and Efficacy Pilot Study (NCT01247116). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01247116	NCT01247116	A5
1734	Pfizer (2010): A1481293 EudraCT 2010-023521-38 - A Pivotal Randomised, Open-Label 3-Way Crossover Study To Demonstrate Bioequivalence Of The Sildenafil Citrate Powder For Oral Suspension (10 Mg/Ml) And The Sildenafil Citrate 10 Mg Immediate Release (IR) Tablet Relative To The Revatio 20 Mg IR Tablet In Healthy Volunteers Under Fasting Conditions (NCT01247805). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01247805	NCT01247805	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1735	Allergan (2010): GMA-LUM-09-014 - Ocular Surface Tolerability Study of Prostaglandin Analogues in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension (NCT01253902). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253902	NCT01253902	A1
1736	Pfizer (2010): A1481289 - An Open Label Crossover Study In Healthy Older Male Subjects To Evaluate The Pharmacokinetics And Safety Of Sildenafil Following Fasted Administration Of An Orally Disintegrating Tablet Formulation Of Sildenafil Administered With Or Without Water Relative To Viagra® Oral Tablet With Water (NCT01254383). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01254383	NCT01254383	A1
1737	Pfizer (2010): A1481290 - An Open Label Crossover Study In Healthy Older Male Subjects To Evaluate The Pharmacokinetics And Safety Of An Orally Disintegrating Tablet Formulation Of Sildenafil Administered Without Water Under Fed Compared To Fasted Conditions (NCT01254396). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01254396	NCT01254396	A1
1738	Glostrup University Hospital, Copenhagen (2010): H-KA-01177-M - A Prospective Multi-centre Randomised Comparison on Induction of Labour With Double-balloon Installation Device Versus Prostaglandin E2 Minprostin (NCT01255839). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01255839	NCT01255839	A1
1739	University of Rochester (2010): Qutenza White - The Qutenza® Patch for Disabling Treprostinil Infusion Site Pain (NCT01260454). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260454	NCT01260454	A1
1740	UCB Pharma (2010): SP0580 - Intravenous Prostaglandin E1 Treatment in Outpatients With Intermittent Claudication (NCT01263925). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263925	NCT01263925	A1
1741	Actelion (2010): AC-067A201 - A Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Proof-of-concept Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of 10 mg of ACT-280778 in Patients With Mild to Moderate Essential Hypertension (NCT01264692). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01264692	NCT01264692	A1
1742	General Hospital of Chalkida (2011): GHC2/29/22-09-2008 - Pilot Trial of Bosentan for Secondary Pulmonary Hypertension Due to Severe Mitral Valve Dysfunction (NCT01270750). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01270750	NCT01270750	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1743	Washington University School of Medicine (2011): 10-1334a - Aortic Stenosis and PhosphodiEsterase iNhibition With Aortic Valve Replacement (ASPEN-AVR): A Pilot Study (NCT01272388). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272388	NCT01272388	A1
1744	University of Oklahoma (2010): 15123 - Effect of Iloprost on Gas Exchange and Pulmonary Mechanics in Patients With Pulmonary Hypertension and ARDS/ALI (NCT01274481). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01274481	NCT01274481	A1
1745	University of Pennsylvania (2010): 806115 - FitzGerald, MD American Heart Association - A Pilot Study to Measure Plasma and Urinary Prostaglandin D2 Metabolites Evoked by Niacin (NCT01275300). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275300	NCT01275300	A1
1746	Gachon University Gil Medical Center (2011): no sponsor - Study of the Effects of Inhaled Iloprost on Congenital Heart Disease With Eisenmenger Syndrome (NCT01283958). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01283958	NCT01283958	A1
1747	Stanford University (2011): SU-10202010-7129 UL1TR000093 - An Investigational Pilot Study to Evaluate Sildenafil for the Treatment of Lymphatic Malformations (NCT01290484). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01290484	NCT01290484	A1
1748	University of Utah (2011): IRB_00050085 - Effect of Tadalafil on Exercise Capacity in Pediatric Fontan Patients (NCT01291069). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01291069	NCT01291069	A1
1749	University Hospital, Lille (2011): 2010-021135-13 2010_14 - Evaluation of the Efficacy of Sildenafil on Time to Healing in Patients With Scleroderma and Ischaemic Digital Ulcers: a Prospective, Longitudinal, Randomized, Comparative, Double-blind, 2-parallel-arm, Placebo-controlled Study (NCT01295736). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295736	NCT01295736	A1
1750	Rhode Island Hospital (2011): T2 Trial - Randomized Placebo Controlled Trial of Treprostinil Infusion Combined With Oral Tadalafil or Placebo in Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01302444). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01302444	NCT01302444	A6
1751	Lithuanian University of Health Sciences (2011): 37552 - Comparison of Intraocular Pressure, Blood Pressure, Ocular Perfusion and Blood Flow Fluctuations During the Addition of Dorzolamid vs Timolol in Glaucoma Subjects Treated With Prostaglandin Analogue Monotherapy (NCT01304264). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT01304264	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01304264		
1752	Stanford University (2010): IRB protocol # 18305 SU-07152010-6565 - CombinatiON Up-FRON t Therapy for PAH - A Phase 4, Randomized, Multicenter Study of Inhaled Treprostinil in Treatment naïve Pulmonary Arterial Hypertension Patients Starting on Tadalafil (NCT01305252). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01305252	NCT01305252	A7
1753	Forest Laboratories (2011): PGX-III-AP-002 - The ASPECT2 Trial: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Apadenoson for the Detection of Myocardial Perfusion Defects Using Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging (MPI) (NCT01313572). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01313572	NCT01313572	A1
1754	Università Vita-Salute San Raffaele (2011): HSR Urology - On Demand Versus Daily Sildenafil for Patients Undergoing Bilateral Nerve Sparing Radical Prostatectomy: a Randomized, Open Label, Parallel Group Trial (NCT01315262). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01315262	NCT01315262	A1
1755	Massachusetts Eye and Ear Infirmary (2011): 11-007H - In Vivo Effects of Antiglaucomatous Prostaglandin Therapy on Immune Cells, Epithelium, and Nerves of the Ocular Surface: A Laser In Vivo Confocal Microscopy Study (NCT01315574). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01315574	NCT01315574	A1
1756	University of California, Los Angeles (2011): Iloprost ACHD - (NCT01319045). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01319045	NCT01319045	A5
1757	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2011): SJTUMS-10-16 - A Randomized Controlled Study of Inhaled Iloprost for the Treatment of Pulmonary Hypertension After Repair of Congenital Heart Disease (NCT01320878). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01320878	NCT01320878	A2/A3
1758	Laboratório Teuto Brasileiro S/A (2011): TEU-SIL-05/09 - A Clinical Phase III, Comparative, Open, Multicenter, Prospectively, to Evaluate a Possible Superiority Expressed by the Faster Onset of Action and the Efficacy and Safety of Sildenafil Citrate 20mg Sublingual Tablet, Compared to Viagra ® 50mg Tablet Coated, in the Treatment of Erectile Dysfunction of Different Etiologies (NCT01321489). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01321489	NCT01321489	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1759	University of North Carolina, Chapel Hill (2011): 09-2326 - Tadalafil for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (NCT01324999). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324999	NCT01324999	A1
1760	Mark Feinglos (2011): Pro00027389 - Daily Tadalafil and Gastric Emptying Time in Diabetic Gastroparesis (NCT01326117). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01326117	NCT01326117	A1
1761	Danish Headache Center (2011): DHC-PGF2-2010 - Headache Inducing Characteristics and Possible Changes in Cerebral Blood Flow After Administration of Prostaglandin F2alpha (NCT01327118). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01327118	NCT01327118	A1
1762	Cady, Roger, M.D. (2011): 114680 - Evaluation of CGRP, Estrogen, Cortisol, VIP, a-Amylase, PGE2, PGI2 and ß-Endorphin Levels in Saliva of Menstrual Migraine Patients Before and After Treatment With Treximet™ (NCT01329562). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01329562	NCT01329562	A1
1763	University of Alabama at Birmingham (2011): SCOBA-PH - Safely Change From Bosentan to Ambrisentan in Pulmonary Hypertension (NCT01330108). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01330108	NCT01330108	A6
1764	Vanderbilt University (2011): 100713 - Effect of Sildenafil Citrate on Insulin Resistance and Endothelial Function in Obese African American Women (NCT01334554). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01334554	NCT01334554	A1
1765	University of Maryland (2011): 3U01GM074518-05S1 HP-00044487 - Clopidogrel Pharmacogenetics Bench to Bedside - A Practical Application (NCT01341600). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341600	NCT01341600	A1
1766	Actelion (2011): AC-055B202 - Long Term, Single-arm, Open-label Extension Study of the MUSIC Study to Assess the Safety and Tolerability of Macitentan in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT01346930). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01346930	NCT01346930	A5
1767	Federal University of São Paulo (2011): FAPESP 2011/00012-3 - Effect of Sildenafil on the Microcirculatory Blood Flow and on the Endothelial Progenitor Cells in Patients With Systemic Sclerosis: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial (NCT01347008). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01347008	NCT01347008	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1768	Rigshospitalet, Denmark (2011): RHGLBMD - Does Modulation of the nNOS System in Patients With Muscular Dystrophy and Defect nNOS Signalling Affect Cardiac, Muscular or Cognitive Function? (NCT01350154). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01350154	NCT01350154	A1
1769	Center for Health, Exercise and Sport Sciences, Serbia (2011): CHS-ERA-2011 - Phase 3 Characterization and Detection of Prolonged Endothelin Receptors Antagonists Administration (NCT01352065). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352065	NCT01352065	A6
1770	Eli Lilly and Company (2011): 14035 H6D-CR-LVIZ - An Evaluation of Tadalafil and Sildenafil Treatment in Men With Erectile Dysfunction in China (NCT01352507). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352507	NCT01352507	A1
1771	Cedars-Sinai Medical Center (2011): PPMD - Functional Muscle Ischemia and PDE5A Inhibition in Duchenne Muscular Dystrophy (NCT01359670). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01359670	NCT01359670	A1
1772	Pfizer (2011): A1481294 PPHN MIRROR STUDY - An Open Label Single Arm, Single Centre Study to Investigate the Safety and Efficacy of IV Sildenafil in Neonates With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) (NCT01360671). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01360671	NCT01360671	A5
1773	Umeå University (2011): 151:633=01 - Prostacyclin Treatment in Severe Traumatic Brain Injury: a Microdialysis and Outcome Study (NCT01363583). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363583	NCT01363583	A1
1774	Rambam Health Care Campus (2011): 0449-10-RMB - A Prospective, Randomized, 3-arm Parallel Trial to Evaluate the Safety and Clinical Effectiveness of 2 Lower Dose Combined PDE5i's vs. Single Maximal Dose PDE5i Treatment (NCT01364701). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01364701	NCT01364701	A1
1775	Pfizer (2011): A1481297 - Evaluate The Clinical Effectiveness, Safety And Tolerability Of Sildenafil Used In Doses =20mg TID For The Treatment Of Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01365585). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01365585	NCT01365585	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1776	Third Military Medical University (2011): 1991660 - Compare of Continued Nitro Oxide Inhalation and Nitro Oxide Inhalation Continued With Oral Sildenafil on Treatment of Neonatal Persistent Pulmonary Hypertension (NCT01373749). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01373749	NCT01373749	A1
1777	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2011): J1167 NA_00049238 - Administration of an Oral PDE5 Inhibitor, Tadalafil in Conjunction With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma (NCT01374217). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374217	NCT01374217	A1
1778	Actelion (2011): AC-052-521 - A Multicenter, Prospective Cohort Study Using Nailfold VideoCAPillaroscopy(NVC) and Other Factors to Determine the Risk of Developing Digital Ulceration in Patients With Systemic Sclerosis (SSc) (NCT01377090). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01377090	NCT01377090	A1
1779	Christoph Hehrlein (2011): 2011-002127-17 - Monocenter, IIT, Open Controlled and Prospectiv Study to Define the Prognostic Influence of Light Rheography Measurement of Patients With Secundary Raynaud Syndrome With Ulcers at Fingertips Throughout the Medicinal Therapy (NCT01378845). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01378845	NCT01378845	A1
1780	Rabin Medical Center (2011): RMCBH116278 CTIL - Acute Effect of Sildenafil on Exercise Tolerance and Functional Capacity in COPD, IPF and Post Pneumonectomy Patients (NCT01382368). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01382368	NCT01382368	A1
1781	Maryknoll Medical Center (2010): EIGER2011 - Effects of Iloprost Treatment in Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Related to Congenital Heart Disease (Eisenmenger Physiology): Safety, Tolerability, Clinical, and Hemodynamic Effect. (NCT01383083). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01383083	NCT01383083	A1
1782	Troels Wienecke (2011): DHC-PGE2-2011 - Headache Inducing Characteristics and Possible Changes in Cerebral Blood Flow After Administration of Prostaglandin E2 in Migraine Suffers Without Aura. (NCT01384812). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01384812	NCT01384812	A1
1783	GlaxoSmithKline (2011): 112300 - Drug Use Investigation for FLOLAN (Epoprostenol) Injection 0.5mg·1.5mg (NCT01387191). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01387191	NCT01387191	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1784	Actelion (2011): AC-052-391 - Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Prospective Study of Bosentan as Adjunctive Therapy to Inhaled Nitric Oxide in the Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) (NCT01389856). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01389856	NCT01389856	A1
1785	Laval University (2011): RESPONS PAH - Reproducibility and Responsiveness of Exercise Tests in Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01391104). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01391104	NCT01391104	A6
1786	University of Campinas, Brazil (2011): CAAE-0758.0.146.000-09 FAPESP - Influence of the Nitric Oxide Synthase T-786C Polymorphism on the Response to Acute Inhibition of Phosphodiesterase 5 in Resistant Hypertension (NCT01392638). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392638	NCT01392638	A5
1787	Actelion (2011): AC-052-427 - Effects of Bosentan in a Homogenous Population of Systemic Sclerosis Subjects With a Predefined Restriction of Blood Flow in the Hands (NCT01395732). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01395732	NCT01395732	A1
1788	Eli Lilly and Company (2011): 13326 I4K-MC-GPEA - LY2452473 Formulation Exploratory Bioavailability Study (NCT01401543). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01401543	NCT01401543	A1
1789	Mednax Center for Research, Education and Quality (2011): 01-10-0012 - A Randomized Controlled Trial of Transcervical Foley Balloon Compared to Controlled Release Prostaglandin (Cervidil) for Labor Induction and Cervical Ripening in Term and Near Term Women (NCT01402050). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01402050	NCT01402050	A1
1790	Case Comprehensive Cancer Center (2011): CASE2210 NCI-2011-01280 - Evaluation of the Effect of 25-OH-Vitamin D3 Therapy on 15-Prostaglandin Dehydrogenase Expression in Primary Tumor and Normal Colorectal Mucosa in Patients With Colorectal Cancer (NCT01403103). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01403103	NCT01403103	A1
1791	Aires Pharmaceuticals, Inc. (2011): AIR001-CS04 - A Phase 1, Placebo Controlled, Blinded, Multiple Dose Escalation Study of AIR001 (Sodium Nitrite Inhalation Solution) in Healthy Subjects, an Assessment of the Tolerability in Combination With Oral Sildenafil, and an Open-Label Study of Multiple Dose AIR001 in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01409122). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409122	NCT01409122	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1792	Ain Shams University (2011): Ahmed-2004 - Role of Sildenafil Citrate in Patients With Unexplained Recurrent Miscarriages: a Randomized Clinical Trial (NCT01419392). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01419392	NCT01419392	A1
1793	Yuhan Corporation (2011): YHD1023-201 - Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo/Active-controlled, Phase II Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of YHD1023 in Patients With Erectile Dysfunction (NCT01423370). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01423370	NCT01423370	A1
1794	Gerd Mikus (2011): 2010-021392-93 K318 - Influence of OATP1B1 and CYP2C9 Genotypes on the Pharmacokinetics of Steady State Bosentan Before and During CYP3A4-inhibition by Clarithromycin (NCT01425229). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425229	NCT01425229	A1
1795	Actelion (2011): AC-066A301 - A Multicenter, Single-arm, Open-label, Phase 3b Study to Assess the Effects of Switching From Flolan® to EFI/ACT-385781A in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01431716). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01431716	NCT01431716	A5
1796	Emotional Brain NY Inc. (2011): EB82 - Lybrido for Female Sexual Dysfunction (NCT01432665). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01432665	NCT01432665	A1
1797	Jewish General Hospital (2011): JGH-11-096 - Lidocaine Subcutaneous Infusion for Control of Treprostinil Related Site Pain (NCT01433328). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01433328	NCT01433328	A1
1798	Actelion (2011): AC-063B201 - A Phase 2, Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effects of Inhaled Iloprost on Endurance Time During Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Pulmonary Hypertension Secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT01437878). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01437878	NCT01437878	A1
1799	Italian Association of Hospital Pneumologists (2011): ARC209 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Effect of Sildenafil in the Treatment of Patients With Pulmonary Hypertension Associated to Chronic Obstructive Lung Disease (NCT01441934). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441934	NCT01441934	A1
1800	Thomas J. Wang, MD (2011): 2010P-001519 - Phase 3 Randomized Trial of Tadalafil and Glycemic Traits (NCT01444651). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff:	NCT01444651	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01444651		
1801	Hospital Universitario Getafe (2011): NCT03112011 - Treatment of Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease) With Bosentan (NCT01447550). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01447550	NCT01447550	A1
1802	All India Institute of Medical Sciences, New Delhi (2011): pulmonary hypertension - Comparison of Efficacy Different Treatment Regimens in Pulmonary Hypertension Secondary to Lung Disease and or Hypoxia (NCT01449253). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449253	NCT01449253	A1
1803	Eli Lilly and Company (2011): 14101 H6D-JE-LVJF - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once-a-day Dosing for 12 Weeks in Asian Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (NCT01460342). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01460342	NCT01460342	A1
1804	Cantex Pharmaceticals (2011): PGX-ODSH-2011-PC1 - A Randomized Phase II Open Label Study to Assess the Efficacy & Safety of Gemcitabine + Abraxane® With or Without ODSH (2-0, 3-0 Desulfated Heparin) as First Line Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer (NCT01461915). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01461915	NCT01461915	A1
1805	GlaxoSmithKline (2011): 115332 - A Single-arm, Open Label Study Evaluating the Impact on Lifestyle of a New Thermo Stable Formulation of FLOLAN® in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (FLOLAN® is a Registered Trademark of the GlaxoSmithKline Group of Companies.) (NCT01462565). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462565	NCT01462565	A5
1806	Bayer (2011): 15554 BAY-ILO-2010-01 - Prospective, Non-interventional, Multi-centre Study. The Observation Period for Each Subject Covers 1 Year of Treatment. One Initial Visit and 4 Follow-up Visits Every 3 Months and One Extra Educational Reinforcement at Baseline and at 6 Months Will be Given to a Group of Patients. (NCT01468545). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01468545	NCT01468545	A5
1807	University of Turin, Italy (2011): 0064280 - Phase 2 Use of Sildenafil for the Treatment of Post-capillary Hypertension in Patients Undergoing Cardiac Surgery (NCT01481350). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01481350	NCT01481350	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1808	Actelion (2011): AC-060B307 - Multi-center, Double-blind, Double-dummy, Randomized, Placebo-controlled, Active-reference, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of ACT-129968 in Adolescent, Adult & Elderly Patients With Seasonal Allergic Rhinitis (NCT01484119). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484119	NCT01484119	A1
1809	Laboratoires Thea (2011): LT2345-PII-10/07(IN) - Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Assessment of T2345 Compared With Active Comparator in Newly Diagnosed Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension (NCT01494753). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494753	NCT01494753	A1
1810	Imperial College London (2011): BOC_PK - A Phase I Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of Boceprevir and Sildenafil When Dosed Separately and Together in Healthy Male Volunteers (NCT01499498). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01499498	NCT01499498	A1
1811	Massachusetts General Hospital (2012): 2011P000916 - Combined Use of Angiography, Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound in Evaluation of Pulmonary Vascular Structure and Function in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Oral Bosentan (NCT01508780). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01508780	NCT01508780	A5
1812	Alcon Research (2012): RDG-11-171 - Assessing the Efficacy and Tolerability of Changing to DuoTrav® (Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% BAK-Free Fixed Combination), as Replacement Therapy in Patients Previously on Prior Prostaglandin Fixed Combination (NCT01514721). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01514721	NCT01514721	A1
1813	Hanmi Pharmaceutical Company Limited (2012): HM-SIL-102 - Pharmacokinetics of Sildenafil Following Administration of an Chewable Tablet of Sildenafil Relative to Viagra® Conventional Oral Tablet in Healthy Volunteers (NCT01514903). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01514903	NCT01514903	A1
1814	Medical University of Vienna (2011): 1-Fuhrmann - Bosentan for Treatment of Hepatopulmonary Syndrome in Patients With Liver Cirrhosis - a Prospective Double Blind Randomized Controlled Clinical Study (NCT01518595). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01518595	NCT01518595	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1815	Fate Therapeutics (2012): FT1050-02 - A Phase I Trial of a Single FT1050 (16,16-Dimethyl Prostaglandin E2) Ex Vivo-Modulated Umbilical Cord Blood (CB) Unit Following a Reduced Intensity Conditioning Regimen For Adults With Hematologic Malignancies (NCT01527838). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527838	NCT01527838	A1
1816	Rigshospitalet, Denmark (2012): ET Abdominal - The Effect of Prostacyclin on Haemostasis as Evaluated by Thrombelastography and Endothelial Markers in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. A Pilot Study (NCT01528943). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01528943	NCT01528943	A1
1817	Thies Schroeder (2012): Pro00028417 - The Safety Evaluation of Aminophylline and Ambrisentan When Administered Orally Alone and in Combination to Healthy Volunteers (NCT01530464). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01530464	NCT01530464	A1
1818	Mayo Clinic (2012): 11-004257 - To Define the Role of PDEV in Mediating the Decreased GFR and Attenuated Renal Sodium and cGMP Excretory Response to Acute Saline Volume Expansion in PSD and PDD With Renal Dysfunction. (NCT01544998). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01544998	NCT01544998	A1
1819	Fertility Specialists of Houston (2012): OGAFSH-01 - Pilot Study to Examine Iloprost Can Enhance Human Assisted Reproductive Technology Pregnancy Outcomes. (NCT01549171). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549171	NCT01549171	A1
1820	University Hospital, Grenoble (2012): DCIC TIPPS 11 18 - Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Assessment of Treprostinil Iontophoresis on the Forearm and the Fingers (NCT01554540). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01554540	NCT01554540	A1
1821	United Therapeutics (2012): RIN-PH-302 - Inhaled Treprostinil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Phase III, International, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Event-Driven Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Inhaled Treprostinil. (NCT01557647). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557647	NCT01557647	A2/A3
1822	United Therapeutics (2012): RIN-PH-303 - Inhaled Treprostinil in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension: An Open-Label, Phase III, International, Multi-Center Study (NCT01557660). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557660	NCT01557660	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1823	Hamad Medical Corporation (2012): 10228/10 - Early Combined Use of Inhaled Nitric Oxide and Oral Sildenafil on the Outcome of Pulmonary Hypertension in New Born Infants (NCT01558466). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01558466	NCT01558466	A1
1824	Universitaire Ziekenhuizen Leuven (2012): ML6721 - Fontan Patients: Comprehensive Evaluation of the Pulmonary Circulation to Identify Pulmonary Vascular Disease and Its Influence on Ventricular Hemodynamics. (NCT01572363). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01572363	NCT01572363	A1
1825	Cedars-Sinai Medical Center (2012): PRO 27521 - Functional Muscle Ischemia and PDE5 Inhibition in Duchenne Muscular Dystrophy: Acute Dosing Study (NCT01580501). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01580501	NCT01580501	A1
1826	Jewish General Hospital (2012): JGH-12-058 - Hypotonic Treprostinil Subcutaneous Infusion for Control of Treprostinil Related Site Pain (NCT01615627). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01615627	NCT01615627	A1
1827	VIVUS, Inc. (2012): TA-04 - A Double-blind, Randomized, Crossover Evaluation of the Hemodynamic Response to Sublingual Glyceryl Trinitrate in Patients Receiving TA-1790, Sildenafil, and Placebo (NCT01616485). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01616485	NCT01616485	A1
1828	University of Glasgow (2012): AR012 - Examination of the Bronchoprotective Effect of Endothelin Receptor Blockade in Asthma (NCT01617746). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01617746	NCT01617746	A1
1829	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (2012): STS-PH01 - Clinical Study of Effects of Sodium Tanshinone IIA Sulfonate on Pulmonary Hypertension (NCT01637675). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01637675	NCT01637675	A6
1830	InovoBiologic Inc. (2012): Wharton Study No. 05 - A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial Evaluating the Effects of a Highly Viscous Non-starch Polysaccharide (PolyGlycopleX® - PGX®), on Glycemic Control, Cardiometabolic Risk Factors and Weight Loss in Overweight and Obese Type II Diabetics Enrolled in a Medically Supervised Weight Management Program. (NCT01644201). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644201	NCT01644201	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1831	Rabin Medical Center (2012): RMCVAR1234 - Vardenafil as add-on Therapy for Patients With Pulmonary Hypertension Treated With Inhaled Iloprost (NCT01649739). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649739	NCT01649739	A5
1832	Pfizer (2012): A1481313 - An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Study In Healthy Subjects Assessing The Pharmacokinetics And Safety Of Powder For Oral Suspension Of Sildenafil Citrate Administered Under Fasted And Fed Conditions (NCT01656798). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01656798	NCT01656798	A1
1833	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2012): SJTUMS-20120314 - Bosentan Therapy for High Risk Staged Fontan Procedure in Children With Functional Single Ventricle (NCT01662037). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01662037	NCT01662037	A1
1834	University of Essex (2012): DBD0300 IRAPC - The Role of Prostaglandin and Anti-oxidant Availability on Recovery From Forearm Ischemia-reperfusion Injury in Humans (NCT01666587). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01666587	NCT01666587	A1
1835	farzaneh hojjat (2012): rad123 radvin123 - Effect of Adding Sildenafil to Protocol of Endometrial Preparation in Outcome of Frozen-thawed Embryo Transfer Cycles (NCT01668446). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01668446	NCT01668446	A1
1836	Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital (2012): 09-0053-E 12-06 - In Vitro Myometrial Contractions in Laboring and Non-laboring Women: Oxytocin is Superior to Other Uterotonic Agents (NCT01689311). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01689311	NCT01689311	A1
1837	Alcon Research (2012): RDG-11-257 - Assessing the Efficacy of DuoTrav® (Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% Fixed Combination), as a Replacement Therapy in Glaucoma Patients in Russia, Previously on Prior Prostaglandin Analogue or Beta-blocker Monotherapy (NCT01696383). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01696383	NCT01696383	A1
1838	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2012): 2P50DE019032 J1247 NA_00073880 - A Phase II Trial of Tadalafil in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aero Digestive Tract (NCT01697800). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01697800	NCT01697800	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1839	Fourth Military Medical University (2012): BIPH-20121022 - Phase ? Study of the Initial Combination of Bosentan With Iloprost in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Patients (NCT01712997). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01712997	NCT01712997	A7
1840	Stanford University (2012): 25471 - Combined Inhaled Nitric Oxide and Inhaled Prostacyclin After Cardiac Surgery for Heart Transplantation and for Left Ventricular Assist Device Placement (NCT01717209). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717209	NCT01717209	A1
1841	University Medical Centre Groningen (2012): Sildenafil Groningen Study - Effects of Sildenafil on Pulmonary Arterial Pressure in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) and Pulmonary Hypertension (NCT01726049). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01726049	NCT01726049	A1
1842	Allergan (2012): MAF/AGN/OPH/GLA/037 - An Observational Study of Patients With Primary Open Angle Glaucoma (POAG) or Ocular Hypertension (OHT) Who Switched IOP-lowering Treatments (NCT01735214). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01735214	NCT01735214	A1
1843	Pfizer (2012): A1481315 - Phase 1, Open-Label, Randomized, Single-Dose, 3-Way Crossover Study Assessing Bioequivalence Of Sildenafil 50 Mg Orally-Disintegrating Tablet With Or Without Water To Viagra® 50 Mg Oral Tablet With Water Under Fasted Condition (NCT01737203). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01737203	NCT01737203	A1
1844	Hospital Universitario Getafe (2012): E.C.13/2009.CEIC10 NTC25102012 - CLAU Test Results (CLinical Assessment And Endothelin fUnction Assessment After Endothelin Receptor Antagonist) : Randomized Controlled Clinical Trial of Bosentan for Intermittent Claudication in Peripheral Arterial Disease (NCT01738542). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01738542	NCT01738542	A1
1845	University of Campinas, Brazil (2012): [2009/53430-7] CAAE 0044.0.146.000-09 - Phosphodiesterase-5 Inhibitor (Tadalafil) Two Weeks Administration Period Effects in Left Ventricle Diastolic Dysfunction and BNP Levels in Resistant Hypertensive Patients (NCT01743911). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01743911	NCT01743911	A1
1846	Sir Takhtasinhji General Hospital (2012): Sildenafil - Oral Sildenafil in Persistent Pulmonary Hypertension Secondary to Meconium Aspiration Syndrome in Newborns: A Randomized Placebo Controlled Trial (NCT01757782). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT01757782	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757782		
1847	Seoul Pharma Co., Ltd. (2013): 4-2011-0462 - Safety and Pharmacokinetic Comparison of Sildenafil ODF and FCT Formulations in Healthy Korean Volunteers (NCT01769638). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769638	NCT01769638	A1
1848	Georgetown University (2012): 2010-439 - A Pilot Prospective Clinical Trial to Use Pharmacogenetics (PGx) to Select Erbitux or Cisplatin to Treat Head and Neck Cancer (NCT01790516). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01790516	NCT01790516	A1
1849	University of Roma La Sapienza (2013): RECOGITO - Phase IV Study on New Insights in Remodeling of Diabetic Cardiomyopathy: Gender Difference in Intramyocardial, Molecular and Neuroendocrine Assessment in Response to Chronic Inhibition of Cyclic GMP Phosphodiesterase 5A (NCT01803828). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01803828	NCT01803828	A1
1850	GlaxoSmithKline (2013): 115812 - An Open Label Phase IIIb Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ambrisentan in Chinese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01808313). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01808313	NCT01808313	A5
1851	Medical University of South Carolina (2013): AHA PVL Fontan - Response to Sildenafil in Patients With Fontan Physiology, A Pressure-volume Loop Analysis (NCT01815502). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815502	NCT01815502	A1
1852	Duke University (2013): Pro00042897 - Effects of Sildenafil on Choroidal Thickness in Age-Related Macular Degeneration (NCT01830790). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830790	NCT01830790	A1
1853	Actelion (2013): AC-060-104 - A Single-center, Open-label, Two-period, Two-treatment, Crossover, Single-dose Study in Healthy Female and Male Subjects to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Two Different Formulations of ACT-129968 (NCT01877629). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01877629	NCT01877629	A1
1854	United Therapeutics (2012): RIV-LT-301 - A Single Center, Randomized, Double-Blind, Parallel Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Perioperative Remodulin® in Orthotopic Liver Transplant Recipients (NCT01884038). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT01884038	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01884038		
1855	Universitaire Ziekenhuizen Leuven (2013): CAPITL safety - Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers (CAPITL): a First-in-men Study (NCT01886443). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886443	NCT01886443	A1
1856	University of Montana (2013): N66001-10-C-2134 UM82-13 - Enhancing Physical Performance and Mitigating Acute Mountain Sickness Via Pharmaceutical Intervention While at Altitude (NCT01902758). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902758	NCT01902758	A1
1857	New England Research Institutes (2013): U01HL105463 - Phosphodiesterase Type 5 Inhibition With Tadalafil Changes Outcomes in Heart Failure (NCT01910389). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910389	NCT01910389	A1
1858	Bayer (2013): 16787 2013-001899-38 - Single Dose, Double-blind, Placebo-controlled, Single Center, Randomized Cross-over Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetic Properties of BAY63-2521 After Oral Dosing in 20 Patients With Raynaud's Phenomenon (RP) (NCT01926847). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01926847	NCT01926847	A1
1859	Stanford University (2013): 26654 - The Secondary Beneficial Effects of Prostaglandin Analog Treatment in Thyroid Eye Disease Patients. (NCT01927406). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927406	NCT01927406	A1
1860	Dong-A ST Co., Ltd. (2013): DA8159_PAH_DI - A Randomized, Open-label, Multiple Dose, Three-treatment, Three-period, Six-sequence Williams Design to Investigate the Pharmacokinetic Drug Interaction Between Udenafil and Bosentan After Oral Administration in Healthy Volunteers (NCT01929213). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929213	NCT01929213	A1
1861	Hospital Ana Nery (2013): 05378712.0.0000.0045 - Sildenafil Impact on Ventricular Function in Patients With Heart Failure: Randomized Clinical Trial (NCT01936350). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936350	NCT01936350	A1
1862	Bispebjerg Hospital (2013): VIA-Pilot1 - Motor Response to Acute Challenge to Sildenafil in Parkinsons Disease (NCT01941732). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941732	NCT01941732	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1863	Dongkook Pharmaceutical Co., Ltd. (2013): DK-DT-001 - Safety and Pharmacokinetic Interaction Study of Tadalafil and Dutasteride (NCT01942551). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942551	NCT01942551	A5
1864	The Cleveland Clinic (2013): 08-993 - The Effect of Sildenafil on Diffusion Capacity Measurements in Patients With Pulmonary Hypertension and Parenchymal Lung Disease (NCT01948518). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01948518	NCT01948518	A1
1865	Actelion (2013): AC-074-101 - Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Randomized, Single-ascending Dose Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-462206 in Healthy Male Subjects (NCT01954589). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01954589	NCT01954589	A1
1866	Actelion (2013): AC-075-101 - A Single-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-ascending Oral Dose and Food Interaction Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-281959 / ACT-246475 in Healthy Male Subjects (NCT01954615). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01954615	NCT01954615	A1
1867	Massachusetts General Hospital (2013): 2013P001412 R01HL119155-01A1 - Phosphodiesterase Type 5 Inhibition With Tadalafil Changes Outcomes in Heart Failure: Extent of Renal Damage (PITCH-ER) (NCT01960153). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960153	NCT01960153	A1
1868	University of Campinas, Brazil (2013): CAAE0319014600010 CEP424/2010 - Blood-aqueous Barrier Changes After the Use of Timolol and Prostaglandin Analogues Fixed Combination in Pseudophakic Patients With Primary Open Angle Glaucoma (NCT01978015). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01978015	NCT01978015	A1
1869	Strategic Science & Technologies, LLC (2013): SST-6006-001-01 - Single-Dose Relative Bioavailability Study of SST-6006, a Topical Sildenafil Cream Versus Oral Sildenafil in Healthy Male Adults (NCT01986673). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986673	NCT01986673	A1
1870	Postgraduate Institute of Medical Education and Research (2013): Hepatology PGIMER 2012 - To Study The Proof of Concept in The Improvement of Cognition and Quality of Life in Cirrhotic Patients With Minimal Hepatic Encephalopathy by Means of a Pharmacological Intervention With Sildenafil (A Phosphodiesterase-5 Inhibitor). (NCT02028429). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028429	NCT02028429	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1871	CTC Bio, Inc. (2014): CTC-PED-DDI-1 - A Randomized, Open-labeled, 6-sequence, 3-period, 3-treatment Crossover Study to Evaluate the Effect of Co-administration of Clomipramine HCl (Condencia Tab.) 15mg and Sildenafil Citrate (Viagra Tab.) 100mg on the Safety and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Properties of Clomipramine and Sildenafil Compared to the Effects After Single Oral Administration in Healthy Male Volunteers (NCT02028598). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028598	NCT02028598	A1
1872	Actelion (2014): AC-058-109 - Single-center, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-group, Up-titration Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Increasing Doses of ACT-128800 in Healthy Male and Female Subjects (NCT02029482). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02029482	NCT02029482	A1
1873	Actelion (2014): AC-055-114 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Four-way Crossover Phase 1 Study Including an Open-label Positive Control (Moxifloxacin) to Assess the Effect of Repeated Daily Doses of 10 mg and 30 mg Macitentan on the QT/QTc Interval of the ECG in Healthy Male and Female Subjects (NCT02050802). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02050802	NCT02050802	A1
1874	Actelion (2014): AC-061-103 - A Phase 1, Open-label, Single Oral Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Cadazolid in Patients With Severe Clostridium Difficile Infection (CDI) (NCT02053181). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02053181	NCT02053181	A1
1875	University of Arizona (2014): ISS - Comprehensive Characterization Of Right Ventricular Performance And Afterload In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Undergoing Initiation And Rapid Dose Escalation Of Treprostinil (NCT02074449). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074449	NCT02074449	A5
1876	Fourth Military Medical University (2014): BTCOPD-2014226 - Phase ? Study of Bosentan in the Treatment of Stable Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients (NCT02093195). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093195	NCT02093195	A1
1877	Actelion (2014): AC-073-101 - Single-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-ascending Dose and Food Interaction Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-389949 in Healthy Male Subjects (NCT02099071). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099071	NCT02099071	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1878	Actelion (2014): AC-073-102 - A Single-center, Double-blind, Parallel-group, Randomized, Placebo-controlled, Multiple-ascending Oral Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-389949 in Healthy Subjects (NCT02099201). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099201	NCT02099201	A1
1879	Actelion (2014): AC-058-106 - Single-center, Open-label Study With 14C-labeled ACT-128800 to Investigate the Mass Balance, Pharmacokinetics, and Metabolism Following Single Oral Administration to Healthy Male Subjects (NCT02126956). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02126956	NCT02126956	A1
1880	Actelion (2014): AC-058-110 - A Single-center, Double-blind, Randomized, Placebo- and Positive-controlled, Parallel-group, Multiple-dose, Up-titration Study of the Electrocardiographic Effects of Ponesimod in Healthy Male and Female Subjects (NCT02136888). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136888	NCT02136888	A1
1881	MDbackline, LLC (2014): JH-ALG-MDB-1301 - Subjective Patient Assessment Comparing Overall Tolerability and Satisfaction of a Prostaglandin Analogue Including Either Bimatoprost 0.01% or Latanoprost. (NCT02138461). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138461	NCT02138461	A1
1882	United Therapeutics (2014): TCP-PH-101 - A Phase I, Open-label, Dose Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose and Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Doses of TransCon PEG Treprostinil Administered as a Subcutaneous Injection in Healthy Adult Male Volunteers (NCT02149095). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02149095	NCT02149095	A1
1883	Mansoura University (2014): AB123 - Single Versus Double Dose Intra-vaginal Prostaglandin E2 "Misoprostol" Prior Abdominal Myomectomy: A Randomized Controlled Study (NCT02154932). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154932	NCT02154932	A1
1884	Loma Linda University (2007): OSR#52031 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study of Sildenafil (Viagra) for the Treatment of Dyskinesias in Parkinson's Disease (NCT02162979). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02162979	NCT02162979	A1
1885	National Jewish Health (2014): HS-2716 - Ambrisentan for the Improvement in Right Ventricular Strain in Scleroderma Associated Pulmonary Arterial Hypertension (NCT02169752). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169752	NCT02169752	A2/A3

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1886	Duke University (2014): Pro00013737 - Inhaled Aerosolized Prostacyclin for Pulmonary Hypertension Requiring Inhaled Nitric Oxide (NCT02170519). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02170519	NCT02170519	A5
1887	Glenmark Pharmaceuticals Ltd. India (2014): GRC 27864-101 - A Three-Part, Phase I Study Of Orally Administered GRC 27864, A Novel, Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Enzyme (mPGES-1) Inhibitor, To Evaluate The Safety, Tolerability And PK Of Single Ascending Doses In Healthy, Adult Subjects (Part 1a), And Of A Single Dose In Elderly Subjects (Part 2); The Effect Of Food On PK (Part 1b) In Healthy, Adult Subjects; And To Compare The Effects On Prostanoid Metabolism With Celecoxib (Part 3) In Healthy, Adult Subjects. (NCT02179645). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02179645	NCT02179645	A1
1888	Actelion (2014): AC-071-101 - Single-center, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Single-ascending Dose, With Nested Cross-over for Food Effect, to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-451840 in Healthy Subjects (Part A) (NCT02186002). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186002	NCT02186002	A1
1889	Sisse R. Ostrowski, MD PhD DMSc (2014): CO-ILEPSS - Safety and Efficacy of Iloprost and Eptifibatide Co-administration Compared to Standard Therapy in Patients With Septic Shock - a Randomized, Controlled, Double-blind Investigator-initiated Trial (NCT02204852). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204852	NCT02204852	A1
1890	Actelion (2014): AC-065-106 - Single-center, Double-blind, Randomized, Placebo- and Positive-controlled, Parallel-group With Nested Cross-over, Multiple-dose, Up-titration Study of the Effects of Selexipag and Its Metabolite ACT-333679 on Cardiac Repolarization in Healthy Male and Female Subjects (NCT02206204). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02206204	NCT02206204	A1
1891	Actelion (2014): AC-065-108 - A Single-center, Open-label, Randomized, Two-period, Two-treatment, Crossover Study in Healthy Male Subjects to Demonstrate Bioequivalence of 1600 µg Selexipag Administered as Eight Tablets of 200 µg (Reference Drug) or as Single Tablet of 1600 µg (Test Drug) (NCT02206295). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02206295	NCT02206295	A1
1892	Actelion (2014): AC-058-107 - Single-center, Open-label, Parallel-group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of a Single Dose of 40 mg ACT-128800 in Japanese and Caucasian Healthy Male and Female Subjects (NCT02223832). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02223832	NCT02223832	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1893	Hanmi Pharmaceutical Company Limited (2014): HM-TASU-101 - An Open-label, Randomized, Multiple-dose Crossover Study to Evaluate a Pharmacokinetic Drug Interaction Between Tadalafil and Tamsulosin in Healthy Male Volunteers (NCT02239484). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02239484	NCT02239484	A1
1894	Boehringer Ingelheim (2014): 1182.83 - Assessment of Single-dose Oral Tadalafil Pharmacokinetic Characteristics When Simultaneously Co-administered With Single-dose and Steady-state Tipranavir/Ritonavir 500 mg/200 mg to Healthy Male Volunteers (NCT02253862). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02253862	NCT02253862	A1
1895	Kyunghee University Medical Center (2014): HI13C0580-2 - Effect of Acupuncture to Endothelial Dysfunction Induced by Ischemia-reperfusion Injury Via Adenosine Triphosphate-sensitive Potassium Channels or Prostaglandin Pathway (NCT02255006). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02255006	NCT02255006	A1
1896	Heidelberg University (2014): 2014-05ED - Early Treatment of Borderline Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Sclerosis (SSc-APAH) A Randomized, Controlled, Double-blind, Parallel Group, Proof-of-concept Trial EDITA (NCT02290613). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02290613	NCT02290613	A2/A3
1897	University of Kentucky (2014): 14-0628-F3R - Sildenafil in Heart Failure With Reactive Pulmonary Hypertension (NCT02304705). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304705	NCT02304705	A1
1898	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2014): 13-PP-10 - Treatment of Port-wine Stains by Bosentan in Addition to Pulsed Dye Laser (PDL) in Children or Young Adults Who Previously Failed to Respond to PDL Alone: a Monocentric Pilot Study (NCT02317679). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02317679	NCT02317679	A1
1899	Primex Clinical Laboratories, Inc. (2015): RDI-PGX-80801.01 - Protocol For The Evaluation of Primex's PGX Assay (NCT02336269). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336269	NCT02336269	A1
1900	Dongkook Pharmaceutical Co., Ltd. (2015): DK-DT-002 - A Randomized, Open-label, Single-dose, 2-treatment, 2-way, 2-period Crossover Study to Evaluate the Safety and the Pharmacokinetic Characteristics of DKF-313 in Healthy Male Volunteers (NCT02352311). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352311	NCT02352311	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1901	Università degli Studi di Brescia (2015): Vitreo001 - Vitreous Nonsteroidal Antiinflammatory Drus Concentrations And Prostaglandin E2 Levels in Vitrectomy Patients Treated With Indomethacin 0.5%, Bromfenac 0.09%, and Nepafenac 0.1% (NCT02361645). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02361645	NCT02361645	A1
1902	GlaxoSmithKline (2010): 112565 - AMBITION: A Randomised, Multicenter Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01178073). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01178073	NCT01178073	A7
1903	Samsung Medical Center (2011): 2009-09-036 - Urinary NGF, PGE2 and ATP: Potential Biomarkers for Diagnosis and Prediction of Treatment Efficacy in Overactive Bladder Patients (NCT01499069). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01499069	NCT01499069	A1
1904	University of Nebraska (2013): 503-13-ET - Proof-of-concept Study to Demonstrate Inhibition of Prostaglandin E (PGE) Production and Associated Biological Effects in the Lower Respiratory Tract by Ibuprofen. (NCT02006576). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02006576	NCT02006576	A1
1905	Cantex Pharmaceticals (2014): PGX-ODSH-2013-AML-1 - A Pilot Study to Evaluate the Safety and Preliminary Evidence of an Effect of ODSH (2 O, 3-O Desulfated Heparin) in Accelerating Platelet Recovery in Patients Receiving Induction or Consolidation Therapy for Acute Myeloid Leukemia (NCT02056782). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02056782	NCT02056782	A1
1906	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2011): AC-052-374 - A prospective, multicenter, open-label extension of FUTURE 3 to assess the safety, tolerability and efficacy of the pediatric formulation of bosentan two versus three times a day in children with pulmonary arterial hypertension - FUTURE 3 study extension (EUCTR2010-021793-12-DE). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021793-12-DE	2010-021793-12	A1
1907	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2014): AC-052-392 - Multi-center non-drug-interventional extension study to assess long-term safety and effects on growth in patients who received bosentan or placebo as adjunctive therapy to inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn in FUTURE 4 (AC-052-391) (EUCTR2012-001829-27-PL). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001829-27-PL	2012-001829-27	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1908	Bayer (2011): 15439 VE1011HU - Iloprost Therapy in Patients With Critical Limb Ischemia: Evaluation of Efficacy and Safety (NCT01458041). Stand des Eintrags: 09.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458041	NCT01458041	A1
1909	University Hospital, Grenoble (2014): 2014-000848-14 - Effect of Bosentan in Patients With Non Arteritic Ischemic Optic Neuropathy (NCT02377271). Stand des Eintrags: 09.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377271	NCT02377271	A1
1910	Bayer HealthCare AG (2014): BAY63-2521/13605 - A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to investigate the efficacy and safety of riociguat (0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg and 2.5 mg TID) in patients with symptomatic pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias (IIP) - RISE-IIP (EUCTR2010-024332-42-IT). Stand des Eintrags: 09.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024332-42-IT	2010-024332-42	A1
1911	Actelion (2015): AC-072-101 - A Three-part Study to Assess the Tolerability, Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Ascending Single Doses (Including Food Interaction) of ACT-453859 in Healthy Male Subjects, of Ascending Multiple Doses of ACT-453859 in Healthy Male and Female Subjects, and of Multiple Doses of Setipiprant (ACT-129968) in Healthy Male and Female Subjects (NCT02381496). Stand des Eintrags: 01.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381496	NCT02381496	A1
1912	Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust (2014): 2014GU001B - A single-centre, placebo-controlled, double-blinded, randomized, cross-over study of Iloprost (Ventavis®) in patients with Eisenmenger syndrome - Iloprost in patients with Eisenmenger Syndrome (EUCTR2014-000091-25-GB). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000091-25-GB	2014-000091-25	A1
1913	Children's Hospital of Philadelphia (2008): 2007-11-5636 - The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Sildenafil in Pediatric and Adult Patients (NCT00718185). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00718185	NCT00718185	A5
1914	Actelion (2013): AC-056-102 - A Single-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Two Period / Two Treatment Cross-over Study to Assess the Effect of Florastor® (Saccharomyces Boulardii Lyo) on Gastrointestinal Tolerability, Safety, and Pharmacokinetics of Zavesca® (Miglustat) in Healthy Subjects (NCT01822028). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01822028	NCT01822028	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1915	University Hospital, Angers (2015): Ongoing recording - Reduction de la Morbi-mortalité Cardiovasculaire Chez l'artériopathe Claudicant Par le Sildenafil (NCT02387450). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387450	NCT02387450	A1
1916	Maisonneuve-Rosemont Hospital (2014): MaisonneuveRH - The Impact of Topical Prostaglandin Analogs on the Biomechanical Properties of the Cornea in Patients With Open Angle Glaucoma (NCT02388360). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388360	NCT02388360	A1
1917	Bayer (2007): 11337 VAR 102 162 - A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Two Part, Two Session Balanced, Crossover Study to Evaluate Visual Changes in Healthy Male Subjects Aged 18 - 55 Years After Receiving: 1. at Least 15 Doses of 20 mg Vardenafil, Compared to Placebo and 2. Two Doses of Sildenafil, 200 mg Compared to Placebo (NCT00461565). Stand des Eintrags: 03.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00461565	NCT00461565	A1
1918	Herlev Hospital (2007): 25 - Pilot Study to Investigate the Effect of Tadalafil on Secondary Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT00506701). Stand des Eintrags: 03.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00506701	NCT00506701	A1
1919	Radiation Therapy Oncology Group (2009): CDR0000647146 NCI-2011-01934 RTOG 0831 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial to Evaluate the Effectiveness of a Phosphodiesterase 5 Inhibitor, Tadalafil, in Prevention of Erectile Dysfunction in Patients Treated With Radiotherapy for Prostate Cancer (NCT00931528). Stand des Eintrags: 03.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931528	NCT00931528	A1
1920	United Therapeutics (2012): TDE-PH-205 - A Multicenter, Open-Label Study of the Safety and Tolerability of Transitioning From Remodulin® to Oral Treprostinil in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01588405). Stand des Eintrags: 03.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588405	NCT01588405	A5
1921	United Therapeutics (2014): TDE-PH-125 - Randomized, Single Dose, 4-Way Cross-over Study to Investigate the Pharmacokinetic Interaction of Oral Treprostinil and Ethanol in Healthy Volunteers (NCT02318758). Stand des Eintrags: 03.03.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318758	NCT02318758	A1
1922	Georgetown University (2009): 2008-526 PGx-SELECT - A Prospective Phase II Clinical Trial to Use Pharmacogenetics (PGx) to Select Erbitux or Cisplatin to Treat Head and Neck Cancer (NCT00881114). Stand des Eintrags: 07.04.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00881114	NCT00881114	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1923	Hospital de Clinicas de Porto Alegre (2010): 09453 SIPCEVA - Sildenafil for Prevention of Cerebral Vasospasm Secondary to Subarachnoid Haemorrhage - Phase II Randomized Clinical Trial (NCT01091870). Stand des Eintrags: 07.04.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01091870	NCT01091870	A1
1924	Eli Lilly and Company (2014): 15525 I7T-MC-RMAH - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Parallel, Phase 2a Study to Evaluate the Safety and Efficacy of LY2623091 in Patients With Primary Hypertension (NCT02194465). Stand des Eintrags: 01.04.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194465	NCT02194465	A6
1925	Merck Sharp & Dohme Corp. (2007): 0507A-153 2007_027 MK0507A-153 - A 12 Week, Open-Label, Study to Evaluate the Effectiveness of Dorzolamide-Timolol as First Line Therapy to Reduce Intraocular Pressure in Patients With Untreated Open Angle Glaucoma (OAG) or Ocular Hypertension (OH) (NCT00546286). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00546286	NCT00546286	A1
1926	Actelion (2009): AC-063A501 - Registry to Prospectively Evaluate Use of Ventavis® in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00902603). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00902603	NCT00902603	A5
1927	Duke University (2013): Pro00048123 - Assessing Feasibility and Utility of Enhancing Medication Therapy Management With Pharmacist-Delivered Pharmacogenetic Testing (NCT01970774). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970774	NCT01970774	A1
1928	Eli Lilly and Company (2014): 15523 I7T-MC-RMAG - A Study to Determine the Effect of CYP3A Inhibition on the Pharmacokinetics of LY2623091 and the Effect of LY2623091 on the Pharmacokinetics of CYP3A Substrates in Healthy Subjects (NCT02300259). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300259	NCT02300259	A1
1929	Universitair Ziekenhuis Brussel (2015): B.U.N. 1432101422450 - Evaluation of Cerebrovascular Hemodynamics With Transcranial Doppler and Near-infrared Spectroscopy in Patients With Multiple Sclerosis (NCT02389426). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389426	NCT02389426	A1
1930	Pfizer (2008): A1481140 - A Multinational, Multi-centre, Randomised, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 20, 40, and 80mg TID Sildenafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Subjects Aged 18 Years and Over (NCT00644605). Stand des Eintrags: 04.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00644605	NCT00644605	A6

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1931	Pfizer (2008): A1481161 - An International, Multicentre, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Placebo Controlled, Flexible Dose Study to Evaluate Self-esteem and Relationships in Males With Erectile Dysfunction Treated With Sildenafil Citrate (NCT00648596). Stand des Eintrags: 04.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00648596	NCT00648596	A1
1932	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (2012): PGI/BE/06/2012 - A Double Blind Randomized Control Trial of Tadalafil in Interstitial Lung Disease of Scleroderma (NCT01553981). Stand des Eintrags: 04.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01553981	NCT01553981	A1
1933	Kerckhoff Heart Center (2013): WS2196851 - Vasoreactivity Testing With Intravenous Sildenafil in Patients With Precapillary Pulmonary Hypertension (Treatment Optimisation Study) (NCT01889966). Stand des Eintrags: 04.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889966	NCT01889966	A1
1934	Actelion (2006): AC-052-332 BUILD 2 OL - Long-term Open-label Study in Patients With Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis Who Completed the Protocol AC-052-330. (NCT00319033). Stand des Eintrags: 01.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00319033	NCT00319033	A1
1935	Actelion (2008): AC-052-416 - Open Label, Non Comparative Study to Investigate the Effect of Bosentan on Pulmonary Artery Remodelling in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (NCT00595049). Stand des Eintrags: 01.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00595049	NCT00595049	A5
1936	Pfizer (2008): A1481257 - A Single-Blind Study In Healthy Adult Volunteers To Investigate The Palatability Of Different Oral Suspension Formulations Of Revatio® (NCT00768573). Stand des Eintrags: 01.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768573	NCT00768573	A1
1937	Actelion (2009): AC-052-281 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase II Study to Evaluate the Effect of Bosentan in Patients With Stage IV Metastatic Melanoma Treated With Dacarbazine (NCT01009177). Stand des Eintrags: 01.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01009177	NCT01009177	A1
1938	Rigshospitalet, Denmark (2014): 30-1152 H-2-2013-101 - Robotic Assisted Laparoscopy Versus Open Gastroesophageal Resection; Effects on the Mesenteric Traction Reflex and PGI2 Levels (NCT02077673). Stand des Eintrags: 01.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077673	NCT02077673	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1939	Children's Hospital of Philadelphia (2007): IRB 2007-4-5034 - The Sildenafil After Fontan Operation Study (NCT00507819). Stand des Eintrags: 02.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00507819	NCT00507819	A1
1940	University of Florida (2011): Tyvaso COPD - An Open-Label Study to Explore the Impact of Inhaled Treprostinil Sodium on Ventilation Perfusion Matching When Used for Treatment of Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT01494896). Stand des Eintrags: 02.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494896	NCT01494896	A1
1941	Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2015): - A multi-center, international, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding, parallel-group study to assess the efficacy and safety of clazosentan in reducing cerebral vasospasm in adult patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by surgical clipping (JPRN-JapicCTI-152889). Stand des Eintrags: 02.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152889	JPRN-JapicCTI-152889	A1
1942	Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2015): - Macitentan Phase 1 study in Japanese healthy male subjects (clinical pharmacokinetics study) (JPRN-JapicCTI-152890). Stand des Eintrags: 02.05.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152890	JPRN-JapicCTI-152890	A1
1943	Seoul National University Hospital (2010): Beraprost-01 - Effects of PGI2 Analogue Use on the Development of Chronic Allograft Nephropathy (NCT01056835). Stand des Eintrags: 01.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01056835	NCT01056835	A1
1944	Glaukos Corporation (2011): GCF-023 - A Prospective Evaluation of Open-Angle Glaucoma Subjects With One Prior Trabeculectomy Treated Concurrently With One Suprachoroidal Stent and Two Trabecular Micro-bypass Stents and a Postoperative Prostaglandin (NCT01456390). Stand des Eintrags: 01.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01456390	NCT01456390	A1
1945	Actelion (2014): AC-058-114 - Single-center, Open-label, Randomized, Two-way Crossover Study to Investigate the Absolute Bioavailability of a Single Oral Dose of Ponesimod in Healthy Male Subjects (NCT02068235). Stand des Eintrags: 01.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068235	NCT02068235	A1
1946	Gerd Mikus (2010): 2010-022328-64 K330 - Influence of Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)-Induction by St. John's Wort (SJW) on the Steady State Pharmacokinetics of Bosentan (NCT01258504). Stand des Eintrags: 08.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01258504	NCT01258504	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1947	Gerd Mikus (2011): 2010-022868-13 K331 - Influence of CYP3A4-induction by St. John's Wort (SJW) on the Steady State Pharmacokinetics of Ambrisentan (NCT01311362). Stand des Eintrags: 08.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01311362	NCT01311362	A1
1948	City of Hope Medical Center (2007): 04071 CDR0000570272 NCI-2009-01602 - Erectile Dysfunction Recovery in Men Age (NCT00544076). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00544076	NCT00544076	A1
1949	University of Texas Southwestern Medical Center (2009): IN-US-300-0126 - Safety and Efficacy Trial Using Ambrisentan for Pulmonary Hypertension Associated With Congestive Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (NCT00840463). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00840463	NCT00840463	A1
1950	Actelion (2011): AC-052-374 - A Prospective, Multicenter, Open-label Extension of FUTURE 3 to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of the Pediatric Formulation of Bosentan Two Versus Three Times a Day in Children With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01338415). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338415	NCT01338415	A1
1951	University Health Network, Toronto (2011): RePo1 - Revatio Portal-Pulmonary Arterial Hypertension Trial (RePo1 Trial): A Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Multi-center Study to Evaluate the Effects of Sildenafil Citrate (Revatio) 20 mg TID on Patients With Portal Pulmonary Arterial Hypertension (PPAH) (NCT01517854). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01517854	NCT01517854	A1
1952	University of Sao Paulo General Hospital (2012): CAPPesq 0502/11 - Combined Clinical and Surgical Approaches to Congenital Heart Disease Associated With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH-CHD) (NCT01548950). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01548950	NCT01548950	A5
1953	Pfizer (2012): A1481304 - A Local, Multicentre, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy For Subjects Who Completed A1481156 Study And Are Judged By The Investigator To Derive Clinical Benefit From Continued Treatment With Sildenafil For Subjects In India (NCT01582438). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582438	NCT01582438	A5
1954	Washington University School of Medicine (2013): IN-US-300-D076 - The Effects of Ambrisentan on Exercise Capacity in Fontan Patients (NCT01971580). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01971580	NCT01971580	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1955	University of Leicester (2014): Revaki-001 - A Phase I Study to Determine the Pharmacokinetic Profile, Safety and Tolerability of Sildenafil (REVATIO®) in Cardiac Surgery (NCT02136329). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136329	NCT02136329	A1
1956	Rabin Medical Center (2014): TED-01 Thyroid eye disease - Phase 3 Study of Treatment of Soft Tissue Expansion and Exophthalmos in Inactive Thyroid Eye Disease Patients Using Drops of Prostaglandin Analogues. (NCT02155049). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155049	NCT02155049	A1
1957	Actelion (2014): AC-071-102 - A Proof-of-concept Study to Assess the Effect of ACT-451840 Against Early Plasmodium Falciparum Blood Stage Infection in Healthy Subjects (NCT02223871). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02223871	NCT02223871	A1
1958	Strategic Science & Technologies, LLC (2015): SST-6006-008-01 - A Phase 1, Open-Label, Within-Subject Dose-Escalation Study to Evaluate the Clinical Vulvar-Vaginal Safety and Pharmacokinetic Profile of SST-6006, a Topical Sildenafil Cream (5% w/w), in Healthy Postmenopausal Women (NCT02364882). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364882	NCT02364882	A1
1959	University Medical Centre Groningen (2015): NL49919.042.14 - The Clinical Efficacy And Subclinical Effects on Arterial STIFFNESS of Bosentan Therapy Added to Usual Care in Patients With Systemic Sclerosis With Digital Ulcers (NCT02480335). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480335	NCT02480335	A1
1960	Konpharma SRL (2015): 39/15 - Serenoa repens, lycopene and selenium vs. phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5 inhibitor) for the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS)/benign prostatic hyperplasia (BPH): sprite study (ISRCTN73316039). Stand des Eintrags: 06.07.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73316039	ISRCTN73316039	A1
1961	Georgetown University Institutional Review Board (2015): IIS12067 - A pilot randomized double-blinded single-dose provocation study on the effect of niacin on pulmonary arterial pressure (ISRCTN12353191). Stand des Eintrags: 06.07.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12353191	ISRCTN12353191	A2/A3
1962	Emotional Brain BV (2015): 2011-000457-23 EB81 - A randomized, cross-over controlled study to compare the pharmacokinetic profiles of sublingual administered testosterone solution followed by a sildenafil citrate tablet, versus sublingual testosterone and sildenafil citrate combined in one tablet in healthy premenopausal women (ISRCTN14616088). Stand des Eintrags: 06.07.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	ISRCTN14616088	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14616088		
1963	Medical University of Vienna (2005): LOC 06 / 2004-02 - Anticoagulation with Prostaglandin E1 and unfractioned Heparin versus Placebo and unfractioned Heparin during continuous venovenous hemofiltration (EUCTR2005-003211-69-AT). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003211-69-AT	2005-003211-69	A1
1964	AKH Linz (2012): - Double blinded randomised trial for the evaluation of the effectiveness of prophylactic use of sildenafil for the prevention of pulmonary hypertensive crisis after congenital heart surgery - Sildenafilstudy (EUCTR2011-005440-98-AT). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005440-98-AT	2011-005440-98	A1
1965	United Therapeutics Corp. (2012): REM-PH-416 - A 16 Week, Open Label, Multi-Centre, Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Effects of a Rapid Dose Titration Regimen of Subcutaneous Remodulin® Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension - RAPID study (EUCTR2011-004631-31-DE). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004631-31-DE	2011-004631-31	A6
1966	GlaxoSmithKline, S.A. (2013): AMB115811 - A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study of ambrisentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) (EUCTR2012-001646-18-ES). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001646-18-ES	2012-001646-18	A1
1967	UZ Leuven (2014): SPORTII - Intraocular pressure and tolerability Study of Preserved Bimatoprost 0.1% (BMD) or Tafluprost Unit Dose Preservative Free 15microgram/ml (TUDPF) (Saflutan), in patients with Ocular hypertension or glaucoma suitable for prostaglandin therapy: A Randomized, single masked, 3 month cross-over, Investigator led, European multicentre Trial, II (SPORT II) - SPORTII (EUCTR2014-004442-10-BE). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004442-10-BE	2014-004442-10	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1968	Pfizer, Inc. (2015): A1481157 - A 7-Day, Open-Label, Multicenter, Pharmacokinetic (PK) Study (Part 1) Followed by A 7-Day, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Parallel Group Study (Part 2) of Intravenous (IV) Sildenafil in the Treatment of Neonates With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) or Hypoxic Respiratory Failure and at Risk for PPHN (EUCTR2014-004166-23-Outside-EU/EEA). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004166-23-Outside-EU/EEA	2014-004166-23-Outside-EU/	A1
1969	United Therapeutics Corporation (2012): TDE-PH-311 - An Open Label Extension Study of UT-15C in subjects with Pulmonary Arterial Hypertension- A long term follow up to protocol TDE-PH-310 (EUCTR2012-000098-21-GB). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000098-21-GB	2012-000098-21	A5
1970	Nilratan Sircar Medical College (2006): 2-Chaudhuri - Comparison of Misoprostol and PGE2 Gel for Induction of Labour in in Premature Rupture of Membranes at Term- A Randomized Comparative Trial (NCT00355303). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00355303	NCT00355303	A1
1971	Duke University (2007): 507 Pro00018538 U10HL080413 - Sildenafil Trial of Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00517933). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00517933	NCT00517933	A1
1972	University of Manitoba (2010): Cialis 2009 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Cross-over Trial Assessing the Effect of Tadalafil (Cialis) on the Cardiovascular System in Men With Complete Spinal Cord Injury (SCI) at or Above the Sixth Thoracic Level (NCT01067391). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01067391	NCT01067391	A1
1973	University of Edinburgh (2010): 08/S1102/1 2008/W/CRC/01 - Characterisation of the Role of ETA and ETB Receptors in Regulating Plasma ET-1 and the Vasodilator Response to ET-3 in Man (NCT01100736). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100736	NCT01100736	A6
1974	Alcon Research (2013): M-13-020 - Additive Effect of Brinzolamide 1%/Brimonidine 0.2% Fixed Dose Combination as Adjunctive Therapy to a Prostaglandin Analogue (NCT01937312). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01937312	NCT01937312	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1975	Hospital Prince of Wales Hospital (2015): Nil - Double blind, placebo controlled randomised trial assessing the efficacy of endothelin-1 receptor antagonism against placebo in the prevention of microvascular injury in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEACS) undergoing percutaneous coronary intervention: the ENDORA-PCI trial (ACTRN12615000709549). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000709549	ACTRN12615000709549	A1
1976	Thoraxclinic at the University of Heidelberg (2013): BRIDGE - Iloprost for Bridging to Heart Transplantation in Patients with Pulmonary Hypertension and Left Heart Failure - BRIDGE (EUCTR2013-001613-33-DE). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001613-33-DE	2013-001613-33	A1
1977	St. Michael's Hospital, Toronto (2006): 091532 REB 04-093 - A Phase II, Double Blind Randomized Controlled Trial to Determine the Safety and Efficacy of 12.5mg of Oral Sildenafil (Viagra) Compared to Placebo to Decrease Pulmonary Hypertension in Cardiac Patients After Cardiopulmonary Bypass (NCT00334490). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00334490	NCT00334490	A1
1978	NICHD Neonatal Research Network (2008): NICHD-NRN-0037 U10HD021364 U10HD021385 U10HD027880 U10HD034216 U10HD036790 U10HD040492 U10HD040689 U10HD053089 U10HD053109 U10HD053119 U10HD053124 - Randomized Clinical Trial of Inhaled PGE1 (IPGE1) in Neonatal Hypoxemic Respiratory Failure. A Protocol for the NICHD Neonatal Research Network (NCT00598429). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00598429	NCT00598429	A1
1979	NICHD Neonatal Research Network (2011): NICHD-NRN-0046 U10HD021385 U10HD027880 U10HD027904 U10HD034216 U10HD036790 U10HD040461 U10HD040492 U10HD040689 U10HD053109 U10HD068263 U10HD068270 U10HD068278 - Pilot Randomized Clinical Trial of Inhaled PGE1 in Neonates With Sub-Optimal Response to Inhaled Nitric Oxide (NCT01467076). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01467076	NCT01467076	A1
1980	Pfizer (2008): A1481263 - Special Investigation For Long-term Use Of Revatio (Regulatory Post Marketing Commitment Plan) (NCT00666198). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00666198	NCT00666198	A5
1981	Donald T. Weed (2009): 20070918 SCCC-2008006 - Pilot Study of Phosphodiesterase-5 Inhibitor Tadalafil (Cialis) as an Immunomodulator in Patients With Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. (NCT00843635). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT00843635	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00843635		
1982	Cantex Pharmaceticals (2010): PGX-ODSH-2009-PLE - " An Open Label Pilot Study Evaluating Safety and Evidence of Therapeutic Effect of IV Admin of 2-0, 3-0 Desulfated Heparin, Treatment of Exacerbation of Protein Losing Enteropathy (PLE) Associated With Single Ventricle Palliative Surgery" (NCT01161641). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161641	NCT01161641	A1
1983	ACTELION Pharmaceuticals Ltd (2010): AC-066A302 - An open-label extension of study AC-066A301 investigating the safety and tolerability of ACT-385781A in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) - EPITOME-2 Extension (EUCTR2010-018320-10-BE). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018320-10-BE	2010-018320-10	A5
1984	Bayer (2014): 17309 2014-000829-20 - Microgynon Riociguat Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Riociguat 2.5 mg 3 Times Daily Multiple-dose Treatment on the Plasma Concentrations of / Exposure to Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol in Healthy Postmenopausal Women in a 2-fold Crossover Design (NCT02159326). Stand des Eintrags: 02.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159326	NCT02159326	A1
1985	Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S. Orsola Malpighi (2008): 525FSM - Effects of 12 Weeks Treatment With Bosentan on Respiratory Mechanics in Patients With Pulmonary Hypertension (NCT00679068). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00679068	NCT00679068	A5
1986	Vanderbilt University (2014): 140707 - Comparative Effects of Rapid-Release Aspirin and NHP-544C on Basal and Bradykinin Stimulated Prostacyclin Production (NCT02189122). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189122	NCT02189122	A1
1987	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2014): 150DDI14013 - A Randomized, Open-label, Multiple Dosing, 2-way Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Effect of Tadalafil on Tamsulosin in Healthy Male Volunteers (NCT02247505). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02247505	NCT02247505	A1
1988	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2014): 150DDI14012 - A Randomized, Open-label, Multiple Dosing, 2-way Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Effect of Tamsulosin on Tadalafil in Healthy Male Volunteers (NCT02247518). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT02247518	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02247518		
1989	GlaxoSmithKline (2013): 115811 - A Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of Ambrisentan In Subjects With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). (NCT01884675). Stand des Eintrags: 07.09.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01884675	NCT01884675	A1
1990	Inova Health Care Services (2014): Inova-TY-PR-001 - Pulmonary Rehabilitation in COPD: Response to Inhaled Treprostinil (Tyvaso) (NCT02178566). Stand des Eintrags: 07.09.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178566	NCT02178566	A1
1991	Rune Rasmussen (2011): prostacyclin - Effect of prostacyclin infusion on cerebral vessels and metabolism in patients with subarachnoid haemorrhage (EUCTR2011-002798-50-DK). Stand des Eintrags: 07.09.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002798-50-DK	2011-002798-50	A1
1992	Eli Lilly and Company (2013): H6D-MC-LVJJ - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tadalafil for Duchenne Muscular Dystrophy (EUCTR2013-001194-25-GB). Stand des Eintrags: 01.09.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001194-25-GB	2013-001194-25	A1
1993	Guangdong Provincial Hospital (7-17): - Clinical trial of traditional Chinese medicine for Diabetic Peripheral Neuropathy: an exploration for clinical pathway (ChiCTR-ONRC-09000474). Stand des Eintrags: 01.09.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONRC-09000474	ChiCTR-ONRC-09000474	A1
1994	Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, West China Hospital (2-23): - The mechanisms and effects on organ protection of combination of nitric oxide gas and iloprost during cardiopulmonary bypass (ChiCTR-TRC-08000242). Stand des Eintrags: 01.09.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-08000242	ChiCTR-TRC-08000242	A1
1995	Bayer HealthCare AG (2008): BAY63-2521/12916 - A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with interstitial lung disease (EUCTR2007-003928-37-DE). Stand des Eintrags: 02.09.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003928-37-DE	2007-003928-37	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
1996	Erasmus Medical Center (2005): 2004-165 - Can Tadalafil (Cialis)® Maintain Erectile Function In Patients Treated With External-beam Radiotherapy For Prostate Cancer? A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (NCT00215631). Stand des Eintrags: 02.09.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00215631	NCT00215631	A1
1997	Loma Linda University (2008): 58205 - Effects of Iloprost on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction With Exercise at High Altitude (NCT00724321). Stand des Eintrags: 02.09.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00724321	NCT00724321	A1
1998	University of Roma La Sapienza (2015): FDAAA 801 - Effects of Daily Tadalafil on Body Composition in Men With Sexual Distress (NCT02554045). Stand des Eintrags: 02.09.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554045	NCT02554045	A1
1999	St George's University of London (2015): 14.0189 - Perfusion by Arterial Spin labelling following Single dose Tadalafil In Small vessel disease - PASTIS (EUCTR2015-001235-20-GB). Stand des Eintrags: 02.09.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001235-20-GB	2015-001235-20	A1
2000	Institute of Clinical Pharmacology, Central South University (3-29): - Association between genetic polymorphism of Prostaglandin-mediated drug enzymes, transporters and receptor and disease susceptibility and response to Latanoprost (ChiCTR-OCC-11001326). Stand des Eintrags: 02.09.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCC-11001326	ChiCTR-OCC-11001326	A1
2001	Mercy Hospital for Women, Australia (2007): R 06/34 - The Effect of Sildenafil in Preterm Infants With Evolving Chronic Lung Disease (SPICE Trial): a Pilot Study (NCT00431418). Stand des Eintrags: 06.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00431418	NCT00431418	A1
2002	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2013): 13-I-0075 130075 - Sildenafil in Patients With Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection (NCT01853540). Stand des Eintrags: 06.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01853540	NCT01853540	A1
2003	Mansoura University (2014): Sildenafil and USS - Is There a Role of Phosphodiesterase 5 Inhibitor (Sildenafil) in Relieving Ureteral Stent Related Symptoms: A Randomized Controlled Trial (NCT02345980). Stand des Eintrags: 06.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345980	NCT02345980	A1
2004	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2009): AC-065A303 - Long-term single-arm open-label study, to assess the safety and tolerability of selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension - GRIPHON OL (EUCTR2009-014992-31-BE). Stand des Eintrags:	2009-014992-31	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	06.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014992-31-BE		
2005	Canadian Center for Functional Medicine (2010): PGX Crossover Study - A Prospective, Single Crossover, Randomized, Double Blind Placebo Controlled Trial Evaluating Subjective Ratings of Appetite and Glucoregulation of a Low Calorie Diet Supplemented With a High Viscosity Polysaccharide (PolyGlycopleX - PGX) vs. Rice Flour Control, in Overweight and Moderately Obese Females. (NCT01108328). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01108328	NCT01108328	A1
2006	Canadian Center for Functional Medicine (2010): PGX RCT Study - A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial Evaluating the Effects of a High Viscosity Dietary Fibre (PGX) Supplementation of a Low Calorie Diet on Appetite and Body Weight, in Overweight and Moderately Obese Females (NCT01109199). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01109199	NCT01109199	A1
2007	United Therapeutics (2010): RIN-PH-403 - A Postmarketing Observational Study to Assess Respiratory Tract Adverse Events in Pulmonary Arterial Hypertension Patients Treated With Tyvaso® (Treprostinil) Inhalation Solution (NCT01266265). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01266265	NCT01266265	A6
2008	Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (2015): 4547/12 U1111-1173-3333 - Polyphenol Supplementation Inhibits Physiological Increase of Prostaglandin E2 During Reproductive Period - A Randomized Clinical Trial (NCT02567617). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02567617	NCT02567617	A1
2009	ACTELION Pharmaceuticals Ltd. (2013): AC-055-310 - A multi-center, open-label, single-arm, Phase 3b study of macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension to psychometrically validate the French, Italian and Spanish versions of the PAH-SYMPACT? - ORCHESTRA (EUCTR2013-003462-14-ES). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003462-14-ES	2013-003462-14	A5
2010	Beijing Anzhen Hospital (2-15): - A single center, open lable clinical study of bosentan therapy in pediatric patients with severe pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease (ChiCTR-ONC-11001799). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-11001799	ChiCTR-ONC-11001799	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2011	Novartis Pharmaceuticals (2012): 2012-001632-64 CLCZ696B2225 - An Open Label, Three-period, Single Sequence Study to Evaluate the Pharmacokinetic Drug-drug Interaction Between LCZ696 and Sildenafil in Subjects With Mild to Moderate Hypertension (NCT01601470). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01601470	NCT01601470	A5
2012	Hospital Mater Health Service (2015): Nil - Investigating if sildenafil (50mg PO 8hrly) reduces rates of category one caesareans for fetal distress and improves fetal and uteroplacental blood flow on Doppler ultrasound in term (37-42 weeks), singleton, appropriately grown pregnancies. (ACTRN12615000319572). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000319572	ACTRN12615000319572	A1
2013	ASSOCIAZIONE ITALIANA PNEUMOLOGI OSPEDALIERI (2012): ARC209/A - SPHERIC-1OE (Sildenafil and Pulmonary HypERtension In COPD – Open Extension) - A multicenter, longitudinal, 12 months open-label study, for the observation of the use of sildenafil in the treatment of patients with pulmonary hypertension associated to chronic obstructive lung disease enrolled in SPHERIC-1 study - SPHERIC-1 OPEN EXTENSION (EUCTR2011-002018-35-IT). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002018-35-IT	2011-002018-35	A1
2014	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2008): NS-304/-03 - A multi-centre, multinational, open- label study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of selexipag / ACT-293987 (NS-304) in the treatment of pulmonary arterial hypertension in subjects aged 18 years and over (open-extension study to NS-304/-02) (EUCTR2007-006453-12-HU). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006453-12-HU	2007-006453-12	A5
2015	The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College (2-18): - Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Investigating The Endothelial Function in Patients With Erectile Function (ChiCTR-TRC-11002109). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11002109	ChiCTR-TRC-11002109	A1
2016	The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College (3-25): - A multi-center prospective randomized clinical research about erectile dysfunction-no sexual life (ChiCTR-TRC-12002039). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002039	ChiCTR-TRC-12002039	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2017	Bayer (2007): 12166 2006-003520-10 - A Multicenter, Non-randomized, Non-blinded, Noncontrolled Study to Investigate the Impact of Multiple Doses of BAY 63-2521 on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Patients With Pulmonary Hypertension in a 12-week 3 Times a Day Individual Dose Titration Scheme (NCT00454558). Stand des Eintrags: 02.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00454558	NCT00454558	A5
2018	National Jewish Health (2010): Sildenafil CFTR - Phase II Study of the Effects of Sildenafil on CFTR-dependent Ion Transport Activity (NCT01132482). Stand des Eintrags: 02.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01132482	NCT01132482	A1
2019	University of Maryland (2013): HP-00057016 - A Phase 1, Open-Label Study of Intravenous Sildenafil in Patients With Cirrhosis (NCT01954524). Stand des Eintrags: 02.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01954524	NCT01954524	A1
2020	Mansoura University (2015): MThar87 - Role of Phosphodiesterase 5 Inhibitors (PDE5i) (Sildenafil) in Management of Distal Ureteral Stone (NCT02519153). Stand des Eintrags: 02.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519153	NCT02519153	A1
2021	Commercial sector/Industry Zenith Technology Corp Ltd (2015): None - A single dose, randomized, blinded, bioequivalence study of a test formulation of bosentan film-coated tablet in a 2 way crossover comparison against the innovator bosentan film-coated tablet conducted under fasting conditions in healthy male volunteers (ACTRN12615000281594). Stand des Eintrags: 02.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000281594	ACTRN12615000281594	A1
2022	Dept. of Endocrinology & Metabolism,Nanfang Hospital, Southern Medical University (8-16): - and Safety of Prostaglandin Preparations Compared With Irbesartan in the Treatment of Type 2 Diabetic Patients With Overt Proteinuria (ChiCTR-TRC-12002458). Stand des Eintrags: 02.10.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002458	ChiCTR-TRC-12002458	A1
2023	Eli Lilly and Company (2010): 13693 H6D-JE-TD01 - Safety and Effectiveness of Adcirca (Tadalafil) in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Open-label, Non-interventional Observational Study in Japan (NCT01066845). Stand des Eintrags: 02.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01066845	NCT01066845	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2024	Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Med Faculty represented by Universitätsklinikum Heidelberg and its Commercial D (2011): Derm-NCT001 - Treatment of patients with metastatic melanoma (AJCC stage IV or III unresectable) with the PDE-inhibitor Tadalafil: A Pilot Trial for "Proof of Principle" - TaMe-Trial (EUCTR2011-003273-28-DE). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003273-28-DE	2011-003273-28	A1
2025	Udo Sechtem (2007): RBK091 - Application of Sildenafil in Patients With Documented Coronary Vasospasm to Explore the Pathophysiology of Coronary Vasospasm and the Therapeutic Effect of Sildenafil in Patients Suffering From Coronary Vasospasm (NCT00454714). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00454714	NCT00454714	A1
2026	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2009): 09-005 - A Randomized Trial of Pharmacological Penile Rehabilitation in the Preservation of Erectile Function Following Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy (NCT00955929). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00955929	NCT00955929	A1
2027	University of Arizona (2013): 13-0006-01 986-12 - Echo Study - Characterization of LV Strain Patterns in Patients With Mildly Elevated PCWP and Pulmonary Hypertension (NCT01800292). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01800292	NCT01800292	A1
2028	Kevin Hill (2014): Pro00050118 - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Hemodynamic Effects of Ambrisentan in Single Ventricle Pediatric Patients (NCT02080637). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02080637	NCT02080637	A1
2029	Ain Shams University (2015): SFGR - A Randomized Controlled Trial Evaluating the Role of Sildenafil in the Treatment of Fetal Growth Restriction (NCT02590536). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02590536	NCT02590536	A1
2030	University of Guadalajara (2015): TADALAFIL-OB - Effect of Tadalafil on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Obese Men. (NCT02595684). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595684	NCT02595684	A1
2031	Shahid Rajaee Teacher Training Tehran University (8-15): - Effect of short-term omega-3 supplementary use on serum prostaglandin E2 and some physiological parameters after a single bout of exhaustive activity in young girls active - The impact of omega-3 supplements on inflammation and physiological indices of girls active (IRCT2015081523424N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015081523424N1	IRCT2015081523424N1	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2032	Tehran Heart Center (9-09): - Comparison of sildenafil effects and placebo on mortality and morbidity in patients with severe mitral stenosis and reactive pulmonary hypertension after mitral valve replacement - (IRCT2014072818625N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014072818625N1	IRCT2014072818625N1	A1
2033	Vice Chancellor for research, Kashan University of Medical Sciences (8-03): - Comparison of the effect of cognitive-behavioral therapy and treatment with sildenafil in the treatment of arousal and orgasm disorders, sexual satisfaction and marital satisfaction - (IRCT2014070318338N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014070318338N1	IRCT2014070318338N1	A1
2034	Faran Pharmaceutical Company (4-29): - Double blind randomized clinical trial of the Farantan (Bosentan) 125 mg on pulmonary arterial hypertension cases; a product of Faran pharmaceutical Company - (IRCT2014041417261N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014041417261N1	IRCT2014041417261N1	A2/A3
2035	Tabriz University of Medical Sciences (2-19): - Comparison of effectiveness of Tadalafil versus placebo on lower urinary tract symptoms in male patients with ureteral stent, A randomized controlled trial - (IRCT2013113015597N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013113015597N1	IRCT2013113015597N1	A1
2036	Babol University of Medical Sciences, Research and Technology Assistance (1-23): - Comparing the efficacy of Tadalafil versus Placebo on pulmonary artery systolic pressure and right ventricular function in patients with beta-thalassemia intermedia - (IRCT2013102715178N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013102715178N1	IRCT2013102715178N1	A1
2037	Vice-Research of Medical School of Tabriz University of Medical Sciences (5-21): - Comparison of the efficacy of Tadalafil , Toltrodine and Placebo in reduction of symptoms severity of women with Urgency,frequency syndrom / Overactive bladder - (IRCT2013030212668N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013030212668N1	IRCT2013030212668N1	A1
2038	Yazd Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Vice Chancellor for resear (2-24): - Effect of sildenafil citrate on endometrial preparation and on the outcome of the frozen-thawed embryo transfer cycles in infertile women: a clinical trial - (IRCT201210232575N3). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012102	IRCT201210232575N3	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	32575N3		
2039	School of medicine- Tehran University of Medical Sciences (2-09): - Comparison of the effects of valsartan versus sildenafil on pulmonary arterial pressure in thalassemia major and intermedia patients with pulmonary hypertension - (IRCT2012100611022N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012100611022N1	IRCT201210061 1022N1	A1
2040	Urology Research Center (9-15): - Comparison of the effects of tadalafil and serteraline cobmination therapy with serteraline and placebo in treatment of premature ejaculation - (IRCT138811101853N7). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138811101853N7	IRCT138811101 853N7	A1
2041	Tehran University of Medical Sciences (9-07): - Evaluation of efficacy of topical formulation of sildenafil 10% in grade and depth of diabetic foot ulcer - (IRCT201208123449N10). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201208123449N10	IRCT201208123 449N10	A1
2042	Vice chancellor for Research, Shiraz University of Medical Sciences (6-07): - Compare the effect of Elaeagnus angustifolia flower capsule and sildenafil citrate tablet on female sexual dysfunction and anxiety in married 18-40 years old . - (IRCT201205219818N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201205219818N1	IRCT201205219 818N1	A1
2043	Tehran University of Medical Sciences (4-30): - Sildenafil and ventriculo-arterial coupling in Fontan palliated patients. A noninvasive echocardiographic assessment - (IRCT201202209092N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201202209092N1	IRCT201202209 092N1	A1
2044	Vice-chancellor for Research, Tehran University of Medical Sciences (4-18): - The effect of Ginger consumption on C-reactive protein, Tumor necrosis factor a, prostaglandin E2 and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus - (IRCT201204159472N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201204159472N1	IRCT201204159 472N1	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2045	Shiraz university of Medical Sciences, Infertility research center (2-10): - Comparison of different medication protocols for in vitro fertilization to induce controlled ovarian stimulation on expression of Gremlin1 (GREM1), Hyaluronic acid Synthetase2 (HAS2) and Prostaglandin synthetase2 (PGS2) genes as markers of oocyte maturation in granulosa cells - (IRCT201201046541N2). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201201046541N2	IRCT201201046541N2	A1
2046	Vice Chancellor for research, Kermanshah University of Medical Sciences (KUMS) (2-29): - Comparison of Extra-Amniotic Normal Saline Infusion plus Hydrocortisone versus Prostaglandin E2 Suppository for Pregnancy Termination - EASI (IRCT201109107520N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201109107520N1	IRCT201109107520N1	A1
2047	Vice chancellor for research, Artesh University of Medical Sciences (0-12): - Evaluation of sildenafils effect on weaning process from ventilator - (IRCT201102205536N2). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201102205536N2	IRCT201102205536N2	A1
2048	Jundishapour University Of Medical Scienses (9-20): - Comparison of the effects of intramuscular methylergonovine, intravascular oxytocin, and sublingual prostaglandin (misoprostol) in active management of the third stage of labor - (IRCT201106143756N2). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201106143756N2	IRCT201106143756N2	A1
2049	Arak University of Medical Science (9-14): - Comparison of the fixed combinations latanoprost/ timolol versus dorzolamide / timolol in patients with primary open angle glaucoma - (IRCT201109047466N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201109047466N1	IRCT201109047466N1	A1
2050	Vice Chancellor for research, Guilan University of Medical Sciences (8-15): - Scientific Title :Comparison the effect of vaginal and sublingual Misoprostol in successful termination of pregnancy in 12-24 weeks pregnant women admitted in Alzahra Hospital – Rasht in 2011-2012 - (IRCT201106213485N3). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201106213485N3	IRCT201106213485N3	A1
2051	Vice chancellor for research shahid Rajaee research center (6-06): - Double Blind Randomized Clinical Trial for Evaluation of Sildenafil and placebo effects on improvement of clinical and paraclinical measures on patients with severe Systolic Heart Failure - (IRCT201101045544N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	IRCT201101045544N1	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201101045544N1		
2052	Pharmaceutical Research Center, Tehran University of Medical Sciences (6-03): - Efficacy of topical formulation of Sildenafil10% in bed sore healing - (IRCT201105303449N6). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201105303449N6	IRCT201105303449N6	A1
2053	Vice Chancellor for Research and Technology, Babol University of Medical Sciences (2-02): - Efficacy of Prostaglandine E2 and intra-cervical Foley balloon in labor induction - (IRCT201012071760N10). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201012071760N10	IRCT201012071760N10	A1
2054	Guilan University of Medical Sciences (0-18): - The assessment of effect of Tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia on patients treated with standard medication - (IRCT201008094541N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201008094541N1	IRCT201008094541N1	A1
2055	Urology Research Center (0-14): - The assessment of efficacy of folic acid plus tadalafil in treatment of erectile dysfunction in men with diabetes mellitus type II - (IRCT201009054582N3). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201009054582N3	IRCT201009054582N3	A1
2056	Tehran University of Medical Sciences (4-29): - Sildenafil add on therapy to risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. - (IRCT1138901151556N11). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT1138901151556N11	IRCT1138901151556N11	A1
2057	Mazandaran University of Medical Sciences (0-09): - Evaluation of Sildenafil Pharmacokinetic Properties in Long-term Treatment of Pediatrics Pulmonary Hypertension - SPPPH (IRCT138805222342N1). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138805222342N1	IRCT138805222342N1	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2058	Urology and Nephrology Research Center (UNRC), Shahid Beheshti University, M.C.(SBMU), Tehran (8-03): - Evaluation of the role of Atorvastatin to improve the response to Sildenafil in men with erectile dysfunction without response to Sildenafil alone - (IRCT138802301267N3). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138802301267N3	IRCT138802301267N3	A1
2059	Radiation Therapy Oncology Group (2003): CDR0000269135 NCI-P-02-0234 RTOG-0215 - Treatment Of Erectile Dysfunction In Patients Treated On RTOG-9910 For Prostate Cancer: Impact On Patient And Partner Quality Of Life (NCT00057759). Stand des Eintrags: 02.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00057759	NCT00057759	A1
2060	Robert J Noveck, M.D. (2013): Pro00037605 - A Randomized, 4-Sequence, Double-Blind Study to Test the Safety of Combined Dosing With Aminophylline and Ambrisentan in Exercising Healthy Human Volunteers at Simulated High Altitude (NCT01794078). Stand des Eintrags: 02.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794078	NCT01794078	A1
2061	Assiut University (2015): IRB000087140 - Effects of Adding Oral Sildenafil to Intravenous Milrinone on Postoperative Pulmonary Hypertension in Pediatric Undergoing Repair of Ventricular Septal Defect (NCT02595541). Stand des Eintrags: 02.11.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595541	NCT02595541	A1
2062	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2011): SJTUMS-200903 - Randomized Double-blind Study of Inhaled Iloprost for the Treatment of Pulmonary Hypertension (PH) and Pulmonary Hypertensive Crisis (PHC) After Repair of Congenital Heart Disease (CHD) (NCT01310751). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01310751	NCT01310751	A6
2063	Seoul National University Hospital (2014): 14172MFDS178-1 - Pharmacokinetic Study of Sildenafil in Neonates and Preterm Infants (NCT02244528). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02244528	NCT02244528	A1
2064	Jeffrey A. Feinstein (2014): UT PK Treprostinil - Multi-center, Open-label Pharmacokinetic Study of Subcutaneously and Intravenously Administered Treprostinil in Children With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT02318186). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318186	NCT02318186	A1
2065	Andrea M. Isidori (2015): 2015-004497-15 ERGO - Study on New Insights in Remodeling of Endocrine Cardiomyopathies: Intramyocardial, Molecular and Neuroendocrine Assessment in Response to Chronic Inhibition of Cyclic GMP Phosphodiesterase 5A in Cushing's Syndrome (NCT02611258). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT02611258	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611258		
2066	Andrea M. Isidori (2015): 2015-004498-34 SUM - Study on New Insights in Remodeling of Endocrine Cardiomyopathies: ASsessmentt of Intramyocardial, Molecular and NeUroendocrine Parameters in Response to Chronic Inhibition of Cyclic GMP Phosphodiesterase 5A in AcroMegaly (NCT02611336). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611336	NCT02611336	A1
2067	GlaxoSmithKline, S.A. (2013): AMB116457 - An open-label extension study of the long-term safety, tolerability and efficacy of ambrisentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) (EUCTR2012-001642-17-ES). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001642-17-ES	2012-001642-17	A1
2068	United Therapeutics Corporation (2012): TDE-PH-310 - A Phase III, International, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Worsening Study of UT-15C in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Background Oral Monotherapy. (EUCTR2012-000097-26-GB). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000097-26-GB	2012-000097-26	A2/A3
2069	The University of Texas Medical Branch, Galveston (2012): 12-153 - The Effect of Sildenafil and Tadalafil on Skeletal Muscle and Perceptual Fatigue. (NCT01661595). Stand des Eintrags: 01.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01661595	NCT01661595	A1
2070	University of Florence (2014): ANDRO-AOUC-2014-01 - Double-blind, Placebo-controlled Study on Men With Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia to Assess Changes in Pressure Flow Study and in Molecular Profile of Prostatic Tissue After 12 Weeks Treatment With Tadalafil. (NCT02252367). Stand des Eintrags: 01.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252367	NCT02252367	A1
2071	National Institute of Cardiology, Laranjeiras, Brazil (2015): CAAE 17663813.4.0000.5272 - Evaluation of Systemic and Penile Microvascular Endothelial Function and Arterial Pressure After Chronic Administration of Sildenafil in Hypertensive Men With Erectile Dysfunction (NCT02620995). Stand des Eintrags: 01.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02620995	NCT02620995	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2072	University of Cincinnati (2015): 2014-7130 - A Double Blind, Placebo Controlled Trial of Oral Riociguat for Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (NCT02625558). Stand des Eintrags: 01.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625558	NCT02625558	A1
2073	National Institutes of Health Clinical Center (CC) (2003): 03-CC-0127 030127 - Evaluation of Potential Synergy of Combining Hydroxyurea With Nitric Oxide Donors on Fetal Hemoglobin Synthesis in Patients With Sickle Cell Anemia (NCT00056433). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00056433	NCT00056433	A1
2074	Washington University School of Medicine (2011): 10-1334b - Aortic Stenosis and PhosphodiEsterase Type 5 iNhibition (ASPEN): A Pilot Study (NCT01275339). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275339	NCT01275339	A1
2075	Vanderbilt University (2012): 12022 - The Role of Prostaglandins in the Progression of Diabetic Retinopathy and the Therapeutic Efficacy of Topical Ketorolac (Acuvail) (NCT01609881). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01609881	NCT01609881	A1
2076	University of British Columbia (2015): H15-00899 - STRIDER Canada: A Randomized Controlled Trial of Sildenafil Therapy In Dismal Prognosis Early-Onset Intrauterine Growth Restriction (Canada) (NCT02442492). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442492	NCT02442492	A1
2077	National Jewish Health (2015): NationalJewishHealth - Evaluation and Treatment of Pulmonary Vascular Disease in Moderate to Severe Cystic Fibrosis Lung Disease (NCT02626182). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626182	NCT02626182	A1
2078	West China Hospital (2015): BOLD-1981 - Lipo-prostaglandin E1 Improves Renal Hypoxia Evaluated by BOLD-MRI in Patients (NCT02628106). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628106	NCT02628106	A1
2079	University of Utah (2015): 53515 - Sildenafil and Stroke Recovery (NCT02628847). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628847	NCT02628847	A1
2080	Bayer (2008): 11917 2008-000914-65 - Interaction Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and the Impact on Pulmonary and Systemic Hemodynamics of Single Doses of 0.5 and 1 mg of BAY 63-2521 in Patients With PAH and Stable Treatment of Sildenafil 20 mg TID in a Non-randomized, Non-blinded Design (NCT00680654). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00680654	NCT00680654	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2081	Actelion (2011): AC-066A302 - An Open-label Extension of Study AC-066A301 Investigating the Safety and Tolerability of ACT-385781A in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01470144). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01470144	NCT01470144	A5
2082	Mayo Clinic (2013): 11-004644 HL76611-07P3 - Define in Preclinical Systolic Dysfunction (PSD) With Renal Dysfunction, the Cardiorenal and Humoral Actions of Chronic Type V Phosphodiesterase (PDEV) Inhibition (NCT01970176). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970176	NCT01970176	A1
2083	Actelion (2014): AC-055G201 - A Prospective, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, 12-week Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Macitentan in Subjects With Combined Pre- and Post-capillary Pulmonary Hypertension (CpcPH) Due to Left Ventricular Dysfunction (NCT02070991). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070991	NCT02070991	A1
2084	University of South Florida (2014): Sagene 2014 - An Open-label Trial of Oral Selegiline 5 or 10 mg and Tadalafil 2.5mg Co-administration to Male Patients With Parkinson's Disease and Moderate Erectile Dysfunction. (NCT02225548). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225548	NCT02225548	A1
2085	Universitaire Ziekenhuizen Leuven (2014): CAPITL RCT - Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers (CAPITL): a First-in-men Study (NCT02251041). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251041	NCT02251041	A1
2086	Glenmark Pharmaceuticals S.A. (2015): 2014-001932-13 GRC 27864-102 - A Two-Part, Phase I Study of Orally Administered GRC 27864, a Novel, Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Enzyme (mPGES-1) Inhibitor, to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses in Healthy Subjects (Part 1), and of Multiple Doses in Elderly Subjects (Part 2) (NCT02361034). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02361034	NCT02361034	A1
2087	CTC Bio, Inc. (2015): CTC-PED-CDFR0812_P2 - A Prospective, Randomized, Double-blinded, Active-control, 3-Treatment Arm, Parallel, Multi-center, Phase 2 Trial to Evaluate Safety and Efficacy With CDFR0812-15/25mg and CDFR0812-15/50mg Compared to Clomipramine HCl 15mg in Male Patients Diagnosed With Premature Ejaculation (NCT02571101). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571101	NCT02571101	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2088	Gregory J. Kato, MD (2015): PRO15110016 - A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multi-Center Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Riociguat in Patients With Sickle Cell Diseases (NCT02633397). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02633397	NCT02633397	A1
2089	University of Leicester (2015): 0360 2015-003259-24 - The effect of sildenafil (REVatio®), a PDE-5 inhibitor, on post cardiac surgery acute kidney injury: a randomised, placebo-controlled phase IIb clinical trial: The REVAKI-2 Trial (ISRCTN18386427). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18386427	ISRCTN18386427	A1
2090	Tecnológico de Monterrey. Centro Médico Zambrano Hellion. (2015): N/A - PDE inhibitors and endometrial growth under clomiphene ovarian stimulation (ISRCTN95746843). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95746843	ISRCTN95746843	A1
2091	Ordination Dr. Hommer (2015): HOM1-2015 - An open, non-randomized study on the effect of changing from preserved prostaglandin formulations to preservative free tafluprost (Saflutan® Augentropfen) in patients with ocular hypertension or primary open angle glaucoma on tear film thickness (EUCTR2015-004012-37-AT). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004012-37-AT	2015-004012-37	A1
2092	ACTELION Pharmaceuticals Ltd (2010): AC-058B202 - Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group extension to study AC 058B201 to investigate the long-term safety, tolerability, and efficacy of 10, 20, and 40 mg/day ponesimod, an oral S1P1 receptor agonist, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (EUCTR2009-011470-15-FI). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011470-15-FI	2009-011470-15	A1
2093	PLA Respiratory Institute of Internal Medicine, Xinqiao Hospital, The 3rd Military Medical University (2-29): - An interventional study of sildenafil in the treatment of the de adaptation to high altitude disease (ChiCTR-TRC-12002813). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002813	ChiCTR-TRC-12002813	A1
2094	Shanghai Pulmonary Hospital (0-23): - BEraproST combined therapy with Sildenafil for pulmonary arterial hypertension (ChiCTR-TCC-12002776). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TCC-12002776	ChiCTR-TCC-12002776	A2/A3

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2095	Berto J Bouma (2010): 03603 - Bosentan Improves Clinical Outcome of Adults With Congenital Heart Disease or Mitral Valve Lesions Who Undergo CArdiac Surgery (NCT01184404). Stand des Eintrags: 04.01.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01184404	NCT01184404	A1
2096	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) (2013): NL 42568.018.12 - A Randomized Placebo Controlled Trial to Analyze Changes in Pulmonary Arterial Pressures at Peak Exercise in Congenital Heart Disease Patients With Exercise-induced Pulmonary Arterial Hypertension Before and After Treatment With Bosentan, Compared to Placebo (NCT01827059). Stand des Eintrags: 04.01.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01827059	NCT01827059	A1
2097	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2015): AOM14123 - Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension (NCT02634203). Stand des Eintrags: 04.01.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634203	NCT02634203	A1
2098	Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University (2-21): - Iloprost in Patients with Pulmonary Hypertension during Non-cardiac Surgery (ChiCTR-ONC-12002826). Stand des Eintrags: 04.01.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-12002826	ChiCTR-ONC-12002826	A1
2099	Jinling Hospital (9-21): - Effect of tadalafil on human semen parameters and reproductive homornes (ChiCTR-TRC-13002990). Stand des Eintrags: 01.01.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13002990	ChiCTR-TRC-13002990	A1
2100	Bayer (2009): 13790 2008-005569-70 - Investigation of the Effect of Riociguat, Administered as 2.5 mg IR-tablets TID Over 14 Days, on Bone Metabolism in a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, 2-fold Cross-over Design in Healthy Male Subjects (NCT00855660). Stand des Eintrags: 01.01.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855660	NCT00855660	A1
2101	Uniformed Services University of the Health Sciences (2013): T-N-2215 - Sildenafil for the Treatment of Cerebrovascular Dysfunction During the Chronic Stage After Traumatic Brain Injury. (NCT01762475). Stand des Eintrags: 01.01.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01762475	NCT01762475	A1
2102	Boston University (2016): H-33165 - The Safety and Efficacy of Macitentan for Treatment of Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease (NCT02651272). Stand des Eintrags: 01.01.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02651272	NCT02651272	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2103	Eli Lilly and Company (2013): H6D-MC-LVHV - A Double-Blind Efficacy and Safety Study of the Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Tadalafil in Pediatric Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (EUCTR2012-002354-23-DE). Stand des Eintrags: 01.01.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002354-23-DE	2012-002354-23	A1
2104	University Hospital, Grenoble (2014): 12G01 2013-000014-38 DCIC/12/26 - Efficacy and Safety of "as Required" Sildenafil for Patients With Moderate to Severe Raynaud's Phenomenon (RP) (NCT02050360). Stand des Eintrags: 02.01.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02050360	NCT02050360	A1
2105	Ain Shams University (2016): SIOO - The Effect of Sildenafil Citrate on the Success Rate of Ovulation Induction Using Clomiphene: A Randomized Controlled Trial. (NCT02663830). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663830	NCT02663830	A1
2106	Stanford University (2016): 36140 - A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Treprostinil in the Treatment of Calcinosis in Patients With Systemic Sclerosis (NCT02663895). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663895	NCT02663895	A1
2107	Rigshospitalet, Capital Region Bloodbank 2034, Section for Transfusion Medicine (2014): ENDO-RCA - Safety and efficacy of low-dose Iloprost administration and blood pressure target in addition to standard therapy, as compared to standard therapy alone, in post-cardiac- arrest-syndrome patients – a randomized, controlled, double-blinded investigator-initiated trial - ENDO-RCA (EUCTR2014-002998-11-DK). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002998-11-DK	2014-002998-11	A1
2108	Gilead Sciences (2008): GS-US-300-0124 - ABS-LT: A Phase 3, Long-Term, Open Label, Multicenter Safety Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Hypertension (NCT00777920). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777920	NCT00777920	A5
2109	Duke University (2008): Pro00003158 - Effects of the Dive Reflex on Pulmonary Arterial and Pulmonary Artery Wedge Pressures in Subjects Who Have Experienced Immersion Pulmonary Edema (NCT00815646). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00815646	NCT00815646	A1
2110	Eli Lilly and Company (2013): 14393 H6D-MC-LVJE - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Design, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once-Daily Dosing in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction (NCT01937871). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT01937871	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01937871		
2111	Mayo Clinic (2014): 11-006194 HL76611-07P3 - Define in Preclinical Diastolic Dysfunction (PDD) With Renal Dysfunction, the Cardiorenal and Humoral Actions of Chronic Type V Phosphodiesterase (PDEV) Inhibition (NCT02058095). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058095	NCT02058095	A1
2112	University Curtin University (2014): nil - The effect of fibre supplementation on the frequency of eating occasions in overweight individuals. (ACTRN12614000701628). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000701628	ACTRN12614000701628	A1
2113	University Curtin University (2014): nil - The effect of training on the reliability of satiety evaluation and use of trained panelists to determine the satiety effect of dietary fibre (ACTRN12614000911695). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000911695	ACTRN12614000911695	A1
2114	Al Hayat National Hospital (2015): ob/gyn 3 - Sildenafil Citrate Therapy for Oligohydramnios (NCT02372487). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02372487	NCT02372487	A1
2115	United Therapeutics (2015): TDE-PH-204 - Multicenter, Randomized, Open Label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Treprostinil in Subjects With Pulmonary Hypertension Associated With Pulmonary Fibrosis (NCT02603068). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603068	NCT02603068	A1
2116	Assiut University (2016): SCIUGR - Sildenafil Citrate for the Management of Asymmetrical Intrauterine Growth Restriction (NCT02678221). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02678221	NCT02678221	A1
2117	Gachon University Gil Medical Center (2010): GIRBA 2278 WJC-IIT-1001 - The Prevalence of BMPR-2 Gene Mutations in Korean Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) and the Effects of Gene Mutations on Hemodynamic Response by Drug Therapy (NCT01054105). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054105	NCT01054105	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2118	Yonsei University (2010): BER-CL-AKR-2009-01 - The Effect of Prostaglandin I2 (Beraprost Na), Administered Orally for Eight Weeks, on the Endothelial Cell Functional Disorder in Type II Diabetes Mellitus Patients With Symptoms of a Minute Peripheral Blood Flow Disorder (NCT01061060). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01061060	NCT01061060	A1
2119	Wolfson Medical Center (2011): 0044-11 WOMC - Brain SPECT Perfusion Imaging Following Cialis (Tadalafil) Administration in Patients With Vascular Risk Factors (NCT01374347). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374347	NCT01374347	A5
2120	Georgia Regents University (2014): 5P01HL069999 Pro00001874 - Endothelin Receptor Function and Acute Stress (End-Stress) (NCT02116335). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02116335	NCT02116335	A1
2121	Sun Yat-sen University (2016): CCPMOH2016-China-1 - Topical 0.1% Bromfenac Sodium for Intraoperative Pupil Dilation Maintenance and Prostaglandin E2 Inhibition in Femtosecond Laser-assisted Cataract Surgery (NCT02681679). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681679	NCT02681679	A1
2122	University of Iowa (2016): 201508782 R01Hl130883 - Functional CT Assessment of Pulmonary Arterial Dysfunction in Smoking Associated Emphysema (NCT02682147). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02682147	NCT02682147	A1
2123	Woman's Health University Hospital, Egypt (2016): FM0702116 - Combined Method for Induction of Labor (NCT02685085). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685085	NCT02685085	A1
2124	Pär Johansson (2016): 2014092629 - Safety and Efficacy of Low-dose Prostacyclin Administration and Blood Pressure Target in Addition to Standard Therapy, as Compared to Standard Therapy Alone, in Post-cardiac-arrest-syndrome Patients - a Randomized, Controlled, Double-blinded Investigator-initiated Trial. (NCT02685618). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685618	NCT02685618	A1
2125	GlaxoSmithKline (2013): 116457 - An Open-label Extension Study of the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Ambrisentan in Subjects With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (NCT01894022). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01894022	NCT01894022	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2126	Actelion (2014): AC-055-310 - A Multi-center, Open-label, Single-arm, Phase 3b Study of Macitentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension to Psychometrically Validate the French, Italian and Spanish Versions of the PAH-SYMPACT™ (NCT02081690). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02081690	NCT02081690	A5
2127	Bayer (2014): 17306 2013-005166-18 - Relative Bioavailability Study of Riociguat Given Orally as a Crushed 2.5 mg Tablet Suspended in Applesauce, Crushed 2.5 mg Tablet Suspended in Water, and Whole 2.5 mg Tablet After a Continental Breakfast in Comparison to a Whole 2.5 mg Tablet Given in the Fasted State to Characterize the Pharmacokinetic Properties in Healthy Male Adult Subjects in a 4-fold Crossover Design (NCT02159313). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159313	NCT02159313	A1
2128	Eli Lilly and Company (2015): 15734 H6D-JE-LVJK - A Post-Marketing Clinical Study of LY450190 (Combined With Alpha1 Blocker Treatment) (NCT02431754). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431754	NCT02431754	A1
2129	Royal Hospital for Women (2009): Nil - An evaluation of Outpatient Foley (intracervical) catheter versus Inpatient Prostaglandin Vaginal Gel (PGE2) on the induction of labour at term. (ACTRN12609000420246). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000420246	ACTRN12609000420246	A1
2130	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2014): 2014-000865-34-GB AC-065C202 - A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, exploratory Phase 2 study to assess efficacy and safety of selexipag in adult subjects with Raynaud's Phenomenon secondary to Systemic Sclerosis (EUCTR2014-000865-34-DE). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000865-34-DE	2014-000865-34	A1
2131	Bayer HealthCare AG (2012): BAY63-2521/16097 - An open-label phase IIIb study of riociguat in patients with in-operable CTEPH, or recurrent or persisting PH after surgical treatment who are not satisfactorily treated and cannot participate in any other CTEPH trial - Phase IIIb study of riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (EUCTR2012-002104-40-SE). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002104-40-SE	2012-002104-40	A1
2132	Justus Liebig Universität Gießen (2015): 250774 - RIGHT HEART Study – Right ventricular hemodynamic evaluation and response to treatment - RIGHT HEART III (EUCTR2015-002835-17-DE). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	2015-002835-17	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002835-17-DE		
2133	Medical College of Wisconsin (2008): CHW 06/02, GC 49 - Prostaglandin G/H Synthase-1 (PTGS1) Genetic Variation and Increased Risk for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) (NCT00710177). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00710177	NCT00710177	A1
2134	Actelion (2010): AC-065A302 - A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Selexipag on Morbidity and Mortality in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01106014). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106014	NCT01106014	A2/A3
2135	Los Angeles Biomedical Research Institute (2010): Tyvaso Switch - Transition From Parenteral Prostanoids to Inhaled Treprostinil (NCT01268553). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01268553	NCT01268553	A5
2136	Providence Health & Services (2011): PHS 10-141B - Exploratory Trial of Immunochemoradiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma (NCT01342224). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342224	NCT01342224	A1
2137	University of Alberta (2011): 2011-LR-001 - Vasopressin and Inhaled Prostacyclin in Pediatric Pulmonary Hypertension (NCT01370096). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01370096	NCT01370096	A1
2138	Virginia Commonwealth University (2011): MCC-13419 NCI-2011-0098 - Randomized Open Label Study of Doxorubicin-based Chemotherapy Regimens, With and Without Sildenafil, With Exploratory Analysis of Intermediate Cardiac Markers (NCT01375699). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01375699	NCT01375699	A1
2139	Actelion (2011): AC-052-428 - Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Quality Enhancement Research Initiative (QuERI) Extension Program (NCT01389206). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01389206	NCT01389206	A1
2140	University of Colorado, Denver (2011): 10-1211 1U01HL102235 - Phase II Trial of Sildenafil in Newborns With Persistent Pulmonary Hypertension (NCT01409031). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409031	NCT01409031	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2141	Vanderbilt University (2011): 110206 - Renin-Angiotensin and Fibrinolysis in Humans: Effect of Long-Term PDE5 Inhibition on Glucose Homeostasis (NCT01409993). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409993	NCT01409993	A1
2142	Case Comprehensive Cancer Center (2011): CASE12209 - Effect of Vitamin D Supplementation on 15-Prostaglandin Dehydrogenase Expression in Barrett's Esophagus (NCT01465113). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01465113	NCT01465113	A1
2143	Actelion (2012): AC-052-435 - Eisenmenger Quality Enhancement Research Initiative (NCT01623492). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623492	NCT01623492	A1
2144	Actelion (2012): AC-052-433 CHRC2011-ACHD001 - Adult Congenital Heart Disease Quality Enhancement Research Initiative (NCT01659411). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01659411	NCT01659411	A5
2145	Providence Health & Services (2013): 13-026A - Phase I Trial of Chemoimmunotherapy and Hypofractionated Radiation Therapy for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. (NCT01903083). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903083	NCT01903083	A1
2146	Hanmi Pharmaceutical Company Limited (2013): HM-SIL-301 - Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of HGP1207 in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Systolic Heart Failure (NCT01913847). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913847	NCT01913847	A1
2147	Louisiana State University Health Sciences Center in New Orleans (2013): GM104940-50346-S - Inhaled Iloprost, Dynamic Hyperinflation, and Oxidative Stress in COPD Patients (NCT01941225). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941225	NCT01941225	A1
2148	Comprehensive Cancer Center of Wake Forest University (2013): CCCWFU 99612 NCI-2013-00988 P30CA012197 - Sildenafil Prior to Robotic Partial Nephrectomy to Improve Postoperative Renal Function: A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study (NCT01950923). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950923	NCT01950923	A1
2149	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2014): DK100783 - Role of Blood Flow and Vascular Function on Exercise Capacity in Cystic Fibrosis (NCT02057458). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057458	NCT02057458	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2150	Sherif S. Farag (2014): CA182947 IUCRO-0419 - A Phase II Trial of Prostaglandin E2 Inhibition, Using Meloxicam, Plus Filgrastim for Mobilization of Autologous Peripheral Blood Stem Cells in Patients With Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma (NCT02078102). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078102	NCT02078102	A1
2151	Brigham and Women's Hospital (2014): CAPS_PAH - The Combination Ambrisentan Plus Spironolactone in Pulmonary Arterial Hypertension Study (The CAPS-PAH Study) (NCT02253394). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02253394	NCT02253394	A2/A3
2152	Actelion (2014): AC-055-506 - A Prospective Multicenter Study to Assess the Correlation of LONGterm Wrist ACTigraphy Recorded Physical Performance and 6-minute Walk Distance in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Newly Initiating Endothelin Receptor Antagonist Therapy (NCT02309463). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02309463	NCT02309463	A5
2153	Al Hayat National Hospital (2015): menoufia ob/gyn 1 - Effect of Sildenafil Citrate on Uteri- Placental Perfusion, Doppler Indices in Growth Restricted Fetuses (NCT02362399). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362399	NCT02362399	A1
2154	Actelion (2015): AC-065A308 - The Efficacy and Safety of Initial Triple Versus Initial Dual Oral Combination Therapy in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension: A Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3b Study (NCT02558231). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558231	NCT02558231	A7
2155	Boehringer Ingelheim (2016): 1199.239 2015-003819-38 - Influence of Bosentan on the Pharmacokinetics of Nintedanib in Healthy Male Subjects (NCT02667704). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02667704	NCT02667704	A1
2156	Tel-Aviv Sourasky Medical Center (2016): 686-15- TLV - Stepwise Labor Induction Following Failure of Prostaglandin Vaginal Insert for Labor Induction (NCT02684305). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684305	NCT02684305	A1
2157	Assiut University (2016): AUH1 - Effect of Sildenafil Vaginal Gel Co-treatment With Clomiphene Citrate on Endometrial Thickness in Infertile Women With Prior Clomiphene Citrate Failure Due to Thin Endometrium: a Prospective Self-controlled Clinical Trial (NCT02710981). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710981	NCT02710981	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2158	Phase I Clinical laboratory, Xiangya Hospital, Central South University (3-27): - A single dose, randomized, open-label bioequivalence study of sildenafil citrate tablets (specification 50mg) in Chinese healthy male volunteers (ChiCTR-IIR-16008161). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-16008161	ChiCTR-IIR-16008161	A1
2159	Hong Kong Eye Hospital, The Chinese University of Hong Kong (1-24): - A randomized control trial evaluating the efficacy of additional intraocular pressure lowering treatment upon detection of lamina cribrosa deformation (ChiCTR-IOR-14005592). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-14005592	ChiCTR-IOR-14005592	A1
2160	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2014): AC-055E202 - Long term, multicenter, single-arm, open-label extension study of the MERIT-1 study, to assess the safety, tolerability and efficacy of macitentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) - MERIT-2: Macitentan in thE tReatment of Inoperable chronic Thromboembolic pulmonary hypertension(OL) (EUCTR2013-003457-25-CZ). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003457-25-CZ	2013-003457-25	A1
2161	The Newcastle Upon Tyne Hospital NHS Foundation Trust, Freeman Hospital (2014): ISRCTN60323736 RIOP-1 - Riociguat in patients with respiratory disease and hypoxia – a proof-of-concept study - RIOPRED (EUCTR2014-001008-23-GB). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001008-23-GB	2014-001008-23	A1
2162	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2012): AC-055-305 - A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, Phase 3 study to evaluate the effects of macitentan on exercise capacity in subjects with Eisenmenger Syndrome. - MAESTRO : MAcitentan in Eisenmenger Syndrome To RestOre exercise capacity (EUCTR2012-003335-33-GB). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003335-33-GB	2012-003335-33	A1
2163	Vice chancellor for research, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (2-17): - Evaluation of the Inhibitory Effect of Phosphodisterase Inhibitors Type 5 on the Development of Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants (IRCT2015102314215N3). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015102314215N3	IRCT2015102314215N3	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2164	GlaxoSmithKline (2011): 112529 - A Randomized, Open Label Study Comparing Safety and Efficacy Parameters for a High and a Low Dose of Ambrisentan (Adjusted for Body Weight) for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Paediatric Patients Aged 8 Years up to 18 Years (NCT01332331). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332331	NCT01332331	A1
2165	GlaxoSmithKline (2011): 114588 - An Open-label, Long Term Extension Study for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Paediatric Patients Aged 8 Years up to 18 Years Who Have Participated in AMB112529 and in Whom Continued Treatment With Ambrisentan is Desired (NCT01342952). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342952	NCT01342952	A1
2166	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2013): J1343 NA_00084466 - Randomized Phase II Study of Autologous Stem Cell Transplantation With Tadalafil and Lenalidomide Maintenance With or Without Activated Marrow Infiltrating Lymphocytes (MILs) in High Risk Myeloma (NCT01858558). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858558	NCT01858558	A1
2167	The University of Texas Medical Branch, Galveston (2014): 13-0409 - Phase I Assessment of NO Mediated Signaling in Cancer Cachexia (NCT02106871). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02106871	NCT02106871	A1
2168	Actelion (2014): AC-079A501 - A PROspective, Observational, US-based Study Assessing Outcomes, Adverse Events, Treatment Patterns, and Quality of Life in Patients Diagnosed With Mycosis Fungoides Cutaneous T-cell Lymphoma and Treated With Valchlor® (NCT02296164). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296164	NCT02296164	A1
2169	Actelion (2015): AC-055-404 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Prospective, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Safety and Efficacy of Macitentan in Patients With Portopulmonary Hypertension (NCT02382016). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382016	NCT02382016	A1
2170	Donald T. Weed (2015): 20140960 - PDE5 Inhibition Via Tadalafil (Cialis®) to Enhance Anti-Tumor MUC1 Vaccine Efficacy in Patients With Resectable, and Recurrent or Second Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC): A Phase I/II Clinical Trial (NCT02544880). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02544880	NCT02544880	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2171	University Medical Center Groningen (UMCG) (2015): CEASESTIFFNESS - The Clinical Efficacy And Subclinical Effects on arterial STIFFNESS of bosentan therapy added to usual care in patients with systemic sclerosis with digital ulcers. - CEASE STIFFNESS (EUCTR2014-002796-28-NL). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002796-28-NL	2014-002796-28	A1
2172	Pfizer (2009): A1481269 - A Local, Multi-centre, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy To Eligible Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Completing A1481244 Study In India Or Ongoing In A1481269 Study Who Continue To Receive Benefit From Sildenafil Therapy. (NCT00878943). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00878943	NCT00878943	A5
2173	Actelion (2014): AC-055-311 - An Extension of AC-055-310, a Multi-center, Open-label, Single-arm, Phase 3b Study of Macitentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension to Psychometrically Validate the French, Italian and Spanish Versions of the PAH-SYMPACT™ (NCT02112487). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112487	NCT02112487	A5
2174	Stanford University (2015): 23400 R01FD004372 - Phase 2 Study of Sildenafil for the Treatment of Lymphatic Malformations (NCT02335242). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335242	NCT02335242	A1
2175	University of North Carolina, Chapel Hill (2015): 14-0490 - Treprostinil Sodium Inhalation for Patients At High Risk for ARDS: Effect on Oxygenation and Disease-related Biomarkers (NCT02370095). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02370095	NCT02370095	A1
2176	Dr. Robert Klempfner Heart Rehabilitation Institute (2015): 1839-14-SMC - A Randomized, Placebo Controlled, Single Center Clinical Trial for Evaluation of Efficacy and Safety of Sildenafil Administration in the Cardiac ICU Following Mitral Valve Surgery in Patients With Pulmonary Hypertension (NCT02378649). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02378649	NCT02378649	A1
2177	Stanford University (2015): 33852 - Perioperative Treprostinil in Pediatric Patients Undergoing the Fontan Operation (NCT02498444). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02498444	NCT02498444	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2178	Actelion (2015): AC-055-205 - A Prospective, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Macitentan in Patients With Pulmonary Hypertension After Left Ventricular Assist Device Implantation (NCT02554903). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554903	NCT02554903	A1
2179	Northwell Health (2015): 13-587B - Prospective Pharmacogenetic Testing and Clinical Outcomes in Patients With Early-Phase Psychosis (NCT02566057). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02566057	NCT02566057	A1
2180	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2013): AC-061A302 - A multi-center, randomized, double-blind study to compare the efficacy and safety of cadazolid versus vancomycin in subjects with Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD) (EUCTR2013-002508-15-CZ). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002508-15-CZ	2013-002508-15	A1
2181	GlaxoSmithKline (2011): 114782 - Drug Use Investigation for VOLIBRIS® (Ambrisentan) (Pulmonary Arterial Hypertension) (NCT01406327). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01406327	NCT01406327	A5
2182	United Therapeutics (2012): TDE-PH-310 - A Phase III, International, Multi-Center, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Clinical Worsening Study of UT-15C in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Background Oral Monotherapy (NCT01560624). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01560624	NCT01560624	A2/A3
2183	United Therapeutics (2012): TDE-PH-311 - Open-Label Extension Study of UT-15C in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension- A Long-Term Follow-Up to Protocol TDE-PH-310 (NCT01560637). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01560637	NCT01560637	A5
2184	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2012): SCMCIRB-201127 - Multi-centre, Randomized Study of Iloprost Inhaled in Preventing and Treating Reactive Pulmonary Hypertension (RPH) and Pulmonary Hypertensive Crisis (PHC) After Repair of Congenital Heart Diseases (CHD) (NCT01598441). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01598441	NCT01598441	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2185	Strategic Science & Technologies, LLC (2015): SST-6006-007-01 - A Phase 2a, Single-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Way Crossover Study Using Penile Plethysmography to Evaluate the Efficacy and Safety of SST-6006, a Topical Sildenafil Cream (5% w/w), Compared to Placebo in the Treatment of Erectile Dysfunction (NCT02390960). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390960	NCT02390960	A1
2186	Actelion (2015): 2015-001623-23 AC-055-121 - Single-center, Open-label, Randomized, Two-treatment, Single-dose, Crossover Study in Healthy Subjects to Investigate the Biocomparison of the Adult and Pediatric Formulation of Macitentan (NCT02476864). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476864	NCT02476864	A1
2187	Actelion (2015): AC-078-103 - A Single-center, Open-label, Randomized, Two-way Crossover Study to Investigate the Effect of Multiple-dose Diltiazem on the Pharmacokinetics of a Single Dose of 25 mg ACT 541468 in Healthy Male Subjects (NCT02526888). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02526888	NCT02526888	A1
2188	Strategic Science & Technologies, LLC (2015): SST-6007-02-01 - A Phase 2A, Single-Dose, Double-Blind Placebo-Controlled, 2-Way Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SST-6007, a Topical Sildenafil Cream, Compared to Placebo in Women With Female Sexual Arousal Disorder (NCT02570282). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02570282	NCT02570282	A1
2189	Actelion (2015): AC-078-102 - Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-541468: Part A: Multiple-ascending Doses in Healthy Young Adults After Morning Administration Part B: Single-ascending Doses in Healthy Elderly Subjects After Morning Administration Part C: Repeated Doses in Both Healthy Young Adults and Elderly Subjects After Evening Administration (NCT02571855). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571855	NCT02571855	A1
2190	University College London (2015): N/A - To compare selective laser trabeculoplasty (SLT) with prostaglandin analogue as first line therapy in African Primary Open Angle Glaucoma (POAG) patients (ISRCTN27208571). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN27208571	ISRCTN27208571	A1
2191	University Hospital, Toulouse (2013): 1014301 2011-000933-35 - Comparison Between 25 µg Vaginal Misoprostol Versus Slow Release Pessary Prostaglandin-E2 (PGE2) : Could we Use Low Dose Vaginal Misoprostol as a First Line Treatment for Induction of Labor ? (NCT01765881). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT01765881	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765881		
2192	Actelion (2014): AC-055-503 - US-based, Observational, Drug Registry of Opsumit® (Macitentan) New Users in Clinical Practice (NCT02126943). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02126943	NCT02126943	A5
2193	University of Alabama at Birmingham (2015): F150220002 - Phosphodiesterase Type 5 Inhibition to Improve Endothelial Function and Vascular Remodeling in Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease Patients Requiring New Arteriovenous Fistula (NCT02414204). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414204	NCT02414204	A1
2194	Wolfson Medical Center (2015): 0095-15-WOMC - Cervical Ripening at Term With Prostaglandin E2 Tablets Versus Foley Catheter: a Randomized Controlled Trial (NCT02486679). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02486679	NCT02486679	A1
2195	Actelion Pharmaceuticals Ltd, (2008): AC-055-302 - NA (PER-057-08). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-057-08	PER-057-08	A8
2196	Actelion Pharmaceuticals Ltd, (2008): AC-055-303 OL - SERAPHIN-OL: STUDY WITH AN ERA IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION TO IMPROVE CLINICAL OUTCOME (OPEN LABEL) LONG-TERM SINGLE-ARM OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF THE SERAPHIN STUDY, TO ASSESS THE SAFETY AND TOLERABILITY OF MACITENTAN/ACT-064992 IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PER-058-08). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-058-08	PER-058-08	A5
2197	Actelion Pharmaceuticals Ltd, (2012): AC-052-376 - A PROSPECTIVE, MULTICENTER, NON-COMPARATIVE, OPEN LABEL EXTENSION OF THE FUTURE 5 STUDY TO ASSESS SAFETY AND TOLERABILITY OF THE PEDIATRIC FORMULATION OF BOSENTAN IN CHILDREN WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. (PER-058-12). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-058-12	PER-058-12	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2198	Actelion Pharmaceuticals Ltd, (2010): AC-065A302 - A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ACT-293987 IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PER-064-10). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-064-10	PER-064-10	A3
2199	Actelion Pharmaceuticals Ltd, (2010): AC-065A303 - LONG-TERM SINGLE-ARM OPEN-LABEL STUDY, TO ASSESS THE SAFETY AND TOLERABILITY OF ACT-293987 IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PER-065-10). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-065-10	PER-065-10	A5
2200	Actelion Pharmaceuticals Ltd, (2014): AC-061A301 - A MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF CADAZOLID VERSUS VANCOMYCIN IN SUBJECTS WITH CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ASSOCIATED DIARRHEA (CDAD) (PER-087-13). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-087-13	PER-087-13	A1
2201	Vanderbilt University (2007): Urinary PGE-M CD - Urinary PGE-M, A Metabolite of PGE2: A Novel Biomarker of Crohn's Disease Activity (NCT00496548). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00496548	NCT00496548	A1
2202	Actelion (2011): AC-055-115 - A Phase 1/1b, Open-label Study in Patients With Recurrent Glioblastoma to Assess the Safety and Tolerability of Macitentan in Combination With Dose-dense Temozolomide (NCT01499251). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01499251	NCT01499251	A1
2203	Radboud University (2013): ET-EX-ACUTE - Effect of a Dual ET-blocker on Exercise Induced Blood Flow and Endothelial Function in T2DM (NCT01779596). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779596	NCT01779596	A1
2204	Radboud University (2013): ET-EX-TRAINING - Effect of a Dual ET(Endothelin)-Blocker on Exercise Induced Vascular Adaptations in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (NCT01779609). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779609	NCT01779609	A1
2205	Cardiff University (2014): SPON 1266-14 - Prostaglandin F2-alpha Eye Drops (Bimatoprost) in Thyroid Eye Disease: a Randomised Controlled Double Blind Crossover Trial (NCT02059655). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059655	NCT02059655	

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2206	Bayer (2014): 17407 - A Phase IV, Prospective, Single-Arm, Open-Label Study to Measure Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Not on Active Treatment (NCT02191137). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191137	NCT02191137	A5
2207	Bracane Company (2015): IFG201502-PGX - A Clinical Trial to Identify Genetic Variations That Affect The Ability of Patients To Metabolize Drugs Through Metabolic Pathways 2C19, 2C9, 2D6, 3A4, 3A5, Factor II, Factor V, MTHFR and VKORC1 (NCT02525887). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525887	NCT02525887	A1
2208	Actelion (2016): AC-082-101 - Single-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single and Multiple Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (Including Food Effect), and Pharmacodynamics of an Oral Drug for Neurological Disorders in Healthy Subjects (NCT02702648). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02702648	NCT02702648	A1
2209	Assiut University (2016): INSITU - Development and Clinical Evaluation of Thermosensitive Gels for the Vaginal Delivery of Sildenafil Citrate on the Endometrium of Women Use Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation (NCT02766725). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02766725	NCT02766725	A1
2210	Juan Pedro Barret Nerín (2010): bosentan2010 - ESTUDIO DE LA EFICACIA DE BOSENTAN EN LA MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y DE LA CICATRIZACIÓN EN PACIENTES QUEMADOS (EUCTR2010-023822-19-ES). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023822-19-ES	2010-023822-19	A8
2211	United Therapeutics (2009): TDE-PH-304 - An Open-Label Extension Trial of UT-15C SR in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01027949). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027949	NCT01027949	A5
2212	Hartford Hospital (2011): 200806 - Breast Cancer Prevention Using Synergistic Prostaglandin Inhibitors (The Vitamin D/Celecoxib Study) (NCT01425476). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425476	NCT01425476	A1
2213	Hartford Hospital (2013): 200807-001 - Prostaglandin Inhibition to Prevent Breast Cancer (NCT01769625). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769625	NCT01769625	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2214	Prim PD Dr Afshin Assadian (2013): ILOFLOW2.0 - The Intraoperative Arterial Measurement of the Blood Flow Volume After Iloprost Stimulation in Diabetics and Non-diabetics: Implication for Outcome-prediction and Perioperative Therapy (NCT01774058). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01774058	NCT01774058	A1
2215	Actelion (2014): AC-065C202 - A Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Exploratory Phase 2 Study to Assess Efficacy and Safety of Selexipag in Adult Subjects With Raynaud's Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis (NCT02260557). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260557	NCT02260557	A1
2216	Universitaire Ziekenhuizen Leuven (2015): S57304 - IOP and Tolerability Study of Preserved Bimatoprost 0.1% or Tafluprost Unit Dose Preservative Free 15microgram/ml, in Patients With OHT or Glaucoma Suitable for Prostaglandin Therapy (NCT02471105). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471105	NCT02471105	A1
2217	Göteborg University (2015): 2015-000573-12 2015-09-14 - Effects on Insulin Resistance With the Phosphodiesterase-5 Inhibitor Tadalafil in Type 2 Diabetes - a Double-blind, Placebo-controlled Crossover Study (NCT02601989). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601989	NCT02601989	A1
2218	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2016): 2015-1491 - A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study to Determine the Acute Effects of Inhaled Treprostinil on Exercise, Vascular Function, and Exercise Induced Liver Stiffness in Fontan Patients (NCT02769624). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02769624	NCT02769624	A1
2219	Vice chancellor for research, Guilan University of Medical Sciences (5-13): - Evaluation and comparison of the effect of Tadalafil and placebo on nighttime frequency refractory to treatment with alfa-adrenergic inhibitors in males with LUTS/BPH referred to Razi Hospital - (IRCT201208091853N9). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201208091853N9	IRCT201208091853N9	A1
2220	University of Pennsylvania (2010): Ambrj55501. - An Open Label Study of Ambrisentan With Antifibrotic Agent Combination Therapy in Treatment of Diffuse Systemic Sclerosis (NCT01093885). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093885	NCT01093885	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2221	Tufts Medical Center (2010): Ambrisentan Portopulm Study - Ambrisentan in Patients With Porto-pulmonary Hypertension A Multicenter Open Label Trial (NCT01224210). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01224210	NCT01224210	A1
2222	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (2012): 1001M76094 PART A - Evaluation of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Endothelial Function in Heart Transplant Recipients (NCT01812434). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01812434	NCT01812434	A1
2223	BioCare Solutions, LLC (2016): 02142016 - Radar Pharmocogenomic, Test Assessment For Patients Under Drugs Known For Genetic Varation. (NCT02738047). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738047	NCT02738047	A1
2224	University College, London (2016): 14/0167 - Primary Glaucoma Treatment Trial in Kenya and South Africa - SLT vs. Medication (NCT02774811). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02774811	NCT02774811	A1
2225	Bayer AG (2014): BAY63-2521/16277 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) (EUCTR2014-001353-16-DE). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001353-16-DE	2014-001353-16	A1
2226	Bayer AG (2013): Bay63-2521/16719 NCT02007629 - Open-label, international, multicenter, single-arm, uncontrolled, phase IIIb study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) - RESPITE (EUCTR2013-001759-10-DE). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001759-10-DE	2013-001759-10	A5
2227	United Therapeutics (2010): TDE-PH-202 - A 12-Week, Randomized, Dose Response Study of UT-15C (Treprostinil Diethanolamine) SR in Patients With Exercise-Induced Pulmonary Hypertension (NCT01104870). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01104870	NCT01104870	A1
2228	Actelion (2010): AC-052-373 - An Open-label, Prospective Multicenter Study to Assess the Pharmacokinetics, Tolerability, Safety and Efficacy of the Pediatric Formulation of Bosentan Two Versus Three Times a Day in Children With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01223352). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01223352	NCT01223352	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2229	Bayer (2011): 15308 VE1010PL - The Efficacy of Inhaled Iloprost in Patients Treated Within the "Pulmonary Arterial Hypertension Therapeutic Programme". (NCT01355380). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01355380	NCT01355380	A5
2230	Bayer (2011): 15503 - A Multi-center, Non-randomized, Open Label, Single-arm Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of BAY q 6256 (Iloprost) Inhalation in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT01469169). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01469169	NCT01469169	A5
2231	VA Office of Research and Development (2013): CLIN-008-12F - Tadalafil for Pulmonary Hypertension Associated With Chronic Lung Disease (NCT01862536). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01862536	NCT01862536	A1
2232	United Therapeutics (2013): TDE-PH-304 TDE-PH-309 - A Pharmacokinetic Substudy of Subjects Transitioning From Twice Daily to Three Times Daily Dosing of UT-15 SR (Treprostinil Diethanolamine) in the TDE-PH-304 Protocol (NCT01934582). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01934582	NCT01934582	A5
2233	Eli Lilly and Company (2014): 15382 H6D-GH-B022 - Postmarketing Surveillance Study: A Randomized, Open-Label, 3-Month Interventional Study of Tadalafil Effectiveness (2.5 mg and 5 mg) and Long-Term Safety Administered Once Daily in Chinese Men With Erectile Dysfunction (NCT02224846). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224846	NCT02224846	A1
2234	Virginia Commonwealth University (2015): HM20004297 MCC-13-09812 NCI-2015-01101 - Phase I Study of Regorafenib and Sildenafil for Advanced Solid Tumors (NCT02466802). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02466802	NCT02466802	A1
2235	AltheaDx (2015): CLP-0007 - Prospective Randomized Clinical Study to Evaluate the Clinical Impact of Pharmacogenetics-Guided Treatment for Patients Undergoing Elective Spinal Surgical Procedures (NCT02599870). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599870	NCT02599870	A1
2236	Tel-Aviv Sourasky Medical Center (2016): 0073-15-TLV - Tearing of Membranes Before Birth - a Comparison Between Two Ways of Induction of Labor Pitocin Opposite Prostaglandin (NCT02720978). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02720978	NCT02720978	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2237	The University of Texas Health Science Center, Houston (2016): HSC-MS-16-0083 - Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Evaluation of the Efficacy of Sildenafil Versus Placebo in Preterm Preeclampsia (NCT02782559). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782559	NCT02782559	A1
2238	Yonsei University (2016): 4-2015-0706 - Effect of Iloprost on Pulmonary Oxygenation in Patients With Low Diffusing Capacity During One-lung Ventilation (NCT02784899). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02784899	NCT02784899	A6
2239	Department of Obstetrics and Gynaecology, FMHS, University of Auckland (2016): nil known - Comparison of low-risk pregnant women undergoing induction of labour at term by outpatient balloon or inpatient prostaglandin in order to assess vaginal birth rate; a randomised controlled trial (ACTRN12616000739415). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000739415	ACTRN12616000739415	A1
2240	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2013): AC-052-392 - Multi-center non-drug-interventional extension study to assess long-term safety and effects on growth in patients who received bosentan or placebo as adjunctive therapy to inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn in FUTURE 4 (AC-052-391) (EUCTR2012-001829-27-CZ). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001829-27-CZ	2012-001829-27	A1
2241	Herlev Gentofte Hospital (2016): ETLAS - Effect of Tadalafil on cerebral large arteries in stroke patients. - Tadalafil and apoplexia. (EUCTR2016-000896-26-DK). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000896-26-DK	2016-000896-26	A1
2242	Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH (2014): 2014-05ED - Early Treatment of Borderline Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Systemic Sclerosis (SSc-APAH) - EDITA (EUCTR2014-001882-28-DE). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001882-28-DE	2014-001882-28	A2/A3
2243	SCIPHARM SáRL (2008): 116-02 - A double blind controlled clinical study to investigate the efficacy and tolerability of subcutaneous Treprostinil sodium in patients with severe non-operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTREPH II) (EUCTR2008-006441-10-AT). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006441-10-AT	2008-006441-10	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2244	The First Af?liated Hospital of Wenzhou Medical College (5-17): - Efficacy of daily low-dose sildenafil for treating interstitial cystitis: results of randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ChiCTR-TRC-13003938). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003938	ChiCTR-TRC-13003938	A1
2245	Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University (4-10): - Prevention of Contrast-Induced Nephropathy with Prostaglandin E1 in Diabetic Patients Undergoing Percutaneous Transluminal Angioplasty: A Randomized, Placebo-Controlled Study (ChiCTR-PRC-13003922). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-PRC-13003922	ChiCTR-PRC-13003922	A1
2246	Actelion (2010): AC-058B202 - Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group Extension to Study AC-058B201 to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Three Doses of Ponesimod, an Oral S1P1 Receptor Agonist, in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NCT01093326). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093326	NCT01093326	A1
2247	University of Pittsburgh (2011): PRO10050268 - An Evaluation of the Safety and Preliminary Efficacy of Perioperative Treprostinil in Preventing Ischemia and Reperfusion Injury in Adult Orthotopic Liver Transplant Recipients (NCT01481974). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01481974	NCT01481974	A1
2248	Actelion (2013): AC-055-401 - A Multi-center, Open-label, Single-arm, Phase 3b Study of Macitentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension to Psychometrically Validate the PAH-SYMPACT Instrument (NCT01841762). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841762	NCT01841762	A5
2249	Actelion (2013): AC-055-402 - AC-055-402: An Extension of AC-055-401, a Multi-center, Open-label, Single-arm, Phase 3b Study of Macitentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension to Psychometrically Validate the PAH-SYMPACT Instrument (NCT01847014). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01847014	NCT01847014	A1
2250	Actelion (2013): AC-061A301 - A Multi-center, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Cadazolid Versus Vancomycin in Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea (CDAD) (NCT01987895). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01987895	NCT01987895	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2251	Actelion (2014): AC-055-118 - A Single-center, Open-label, Phase 1 Study of Macitentan, Radiotherapy and Temozolomide Concurrent Therapy Followed by Maintenance Therapy With Macitentan and Temozolomide in Subjects With Newly Diagnosed Glioblastoma (NCT02254954). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254954	NCT02254954	A1
2252	Northwestern University (2015): STU00200526 - Cutaneous Prostaglandin Application: Nail Growth, Nail Brittleness, and Eye Pressure (NCT02448043). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448043	NCT02448043	A1
2253	Actelion (2015): AC-064-102 - Single-center, Open-label, Randomized, Multiple-dose, Parallel-group Study to Investigate Safety and Effects on Heart Rate, Blood Pressure, and Pharmacokinetic Interactions of ACT-334441 Combined With Calcium-channel Blocker (Diltiazem) or Beta-blocker (Atenolol) Treatment in Healthy Subjects (NCT02479204). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02479204	NCT02479204	A1
2254	Bayer (2015): 17983 AD1501 - Retrospective Chart Review of Patients With PAH or Inoperable/Persistent/Recurrent CTEPH Who Transition Their PH Treatment to Adempas (NCT02545465). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02545465	NCT02545465	A1
2255	Actelion (2016): AC-080-102 - A Single-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Two-way Crossover Study to Assess Body Fluid Homeostasis After Administration of AC-080 in Healthy Subjects (NCT02708004). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02708004	NCT02708004	A1
2256	Nemours Children's Clinic (2016): 744230 - Implementation of Pharmacogenomic Testing in Nemours Children's Health System (NCT02794844). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02794844	NCT02794844	A1
2257	Herlev Hospital (2016): H-15008491 - The Effect of the Selective PDE5 Inhibitor, Sildenafil, on Aura and Migraine Headache Induction. (NCT02795351). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02795351	NCT02795351	A1
2258	Elpen Pharmaceutical Co. Inc. (2016): 2016-BSN-EL-64 - A National, Observational, Multi-center Registry to Examine the Characteristics of Patients With Systematic Sclerosis Digital Ulcers and Assess Bosentan Treatment. (NCT02798055). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02798055	NCT02798055	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2259	Vietstar Biomedical Research (2016): TD0025 - A Randomized, Placebo Control, Double-blinded, Double-dummy, Phase 2/3 Combination Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TD0025 (Rocket1h) Compared With Sildenafil Citrate for Treatment of Erectile Dysfunction (NCT02798159). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02798159	NCT02798159	A1
2260	Shaare Zedek Medical Center (2016): 0115-16-SZMC - Oxytocin vs. Prostaglandin for Induction of Labor in Primiparas With Prelabor Rupture of Membrane and Low Bishop Score: Randomized Control Study (NCT02801227). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02801227	NCT02801227	A1
2261	Litaphar S.L. (2016): LITA-001 - A prospesctive, open-label 12-weeks treatment study to determine the effect of tadalafil 5 mg on clitoral blood flow in menopausal and hipertensive women with sexual interest and arousal disorder (EUCTR2016-001011-21-ES). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001011-21-ES	2016-001011-21	A1
2262	Medical University of Vienna (2014): RIO-40400 - Evaluation of the pharmacodynamic effects of riociguat in subjects with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction in a randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multicenter study (EUCTR2014-003055-60-AT). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003055-60-AT	2014-003055-60	A1
2263	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2015): AC-058B301 - Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, superiority study to compare the efficacy and safety of ponesimod to teriflunomide in subjects with relapsing multiple sclerosis - OPTIMUM (EUCTR2012-000540-10-DE). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000540-10-DE	2012-000540-10	A1
2264	NIPPON SHINYAKU CO., LTD. / Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2016): - The clinical study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of NS-304 in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) (JPRN-JapicCTI-111532). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111532	JPRN-JapicCTI-111532	A5
2265	NIPPON SHINYAKU CO., LTD. / Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2013): - The open-label extension study of NS-304 in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) who completed the exploratory evaluation study (JPRN-JapicCTI-111666). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111666	JPRN-JapicCTI-111666	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2266	NIPPON SHINYAKU CO., LTD. / Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2012): - An exploratory study to assess the efficacy and safety of NS-304 in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) (JPRN-JapicCTI-111667). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111667	JPRN-JapicCTI-111667	A1
2267	Eli Lilly Japan K.K. (2013): 14101 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once-a-day Dosing for 12 weeks in Asian Men with Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (JPRN-JapicCTI-111720). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111720	JPRN-JapicCTI-111720	A6
2268	Nippon Shinyaku co.,LTD./Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2016): - A multicenter, open-label, phase II/III study to asseses the efficacy, safety and Pharmacokinetics(PK) of macitentan (ACT-064992) in patients with pulmonary arterial hypertension (JPRN-JapicCTI-121986). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121986	JPRN-JapicCTI-121986	A5
2269	Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2013): - Open label multicenter study to assess the efficacy, safety, and tolerability of bosentan in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in WHO functional class II. (JPRN-JapicCTI-121998). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121998	JPRN-JapicCTI-121998	A5
2270	Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2013): - Open-label study ACT-385781A in patients with pulmonary arterial hypertension (JPRN-JapicCTI-122017). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-122017	JPRN-JapicCTI-122017	A5
2271	Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2015): - Open-label, multicenter study to assess the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of bosentan in Japanese children with pulmonary arterial hypertension (JPRN-JapicCTI-132154). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132154	JPRN-JapicCTI-132154	A1
2272	Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2014): - Open-label, long-term, efficacy, safety, and tolerability extension study using the pediatric formulation of bosentan in the treatment of Japanese children with pulmonary arterial hypertension who completed the previous study. (JPRN-JapicCTI-132155). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132155	JPRN-JapicCTI-132155	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2273	Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2016): - A prospective, multicenter, single arm, open-label, phase III study to assess the safety and efficacy of bosentan in patients with digital ulcers associated with systemic sclerosis (SSc) (JPRN-JapicCTI-132176). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132176	JPRN-JapicCTI-132176	A5
2274	Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2015): - Prospectiove, single-arm, Open-label, multi-center study to assess the efficacy, safety, and tolerability of ACT-385781A in Japanese children with pulmonary arterial hypertension. (JPRN-JapicCTI-142721). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142721	JPRN-JapicCTI-142721	A1
2275	Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd. (2015): - Open-label, long-term, efficacy, safety, and tolerability extension study using ACT-385781A in the treatment of Japanese children with pulmonary arterial hypertension who completed the AC-066A308 study. (JPRN-JapicCTI-142722). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142722	JPRN-JapicCTI-142722	A1
2276	Medical University of Graz (2012): PoPH-GRZ ambrisentan - Ambrisentan for Treatment of Portopulmonary Hypertension (PoPH): a Pilot Study (NCT01733095). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01733095	NCT01733095	A1
2277	Eli Lilly and Company (2013): 15122 H6D-MC-LVJJ - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tadalafil for Duchenne Muscular Dystrophy (NCT01865084). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865084	NCT01865084	A1
2278	Actelion (2015): AC-064A201 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-response Study to Investigate the Biological Activity, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ACT-334441 in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (NCT02472795). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02472795	NCT02472795	A1
2279	Yonsei University (2015): 4-2015-0283 - Effects of Iloprost on Pulmonary Hemodynamics and Oxygenation in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease During One-lung Ventilation (NCT02490657). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02490657	NCT02490657	A1
2280	InSource Diagnostics (2015): 2015-001 - Standard of Care Versus Urine Testing With Selective PHarmacogenomics for Effective Drug and Dosing REgimens: SPHERE (NCT02625155). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625155	NCT02625155	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2281	Actelion (2016): AC-052-331 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study to Assess the Effect of Bosentan on Healing and Prevention of Ischemic Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis (NCT02800993). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02800993	NCT02800993	A1
2282	ACTELION Pharmaceuticals Ltd. (2014): AC-055-404 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective, multicenter, parallel group study to assess the safety and efficacy of macitentan in patients with portopulmonary hypertension - PORTICO (EUCTR2014-004624-21-GB). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004624-21-GB	2014-004624-21	A1
2283	Pfizer (2013): A1481307 - A Local, Single-centre, Extension, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy For Subjects Who Completed A1481156 Study And Are Judged By The Investigator To Derive Clinical Benefit From Continued Treatment With Sildenafil, Prior To Reimbursement And Availability For Subjects In Russian Federation (NCT01897740). Stand des Eintrags: 04.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897740	NCT01897740	A5
2284	Richard Moon (2013): Pro00049150 - The Effect of Riociguat on Gas Exchange, Exercise Performance, and Pulmonary Artery Pressure During Acute Altitude Exposure (NCT02024386). Stand des Eintrags: 04.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02024386	NCT02024386	A1
2285	Al Hayat National Hospital (2014): ob/gyn 2 - Combined Nifedipine and Sildenafil Citrate Versus Nifedipine Alone in Acute Tocolysis of Preterm Labor: A Randomized Clinical Trial (NCT02337881). Stand des Eintrags: 04.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02337881	NCT02337881	A1
2286	Actelion (2015): AC-065A304 - Multicenter, Open-label, Single-group Study to Assess the Tolerability and the Safety of the Transition From Inhaled Treprostinil to Oral Selexipag in Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT02471183). Stand des Eintrags: 04.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471183	NCT02471183	A5
2287	Avera McKennan Hospital & University Health Center (2015): AIHG-1440-PGxUPA - Pharmacogenetic Testing in an Outpatient Population of Patients With Major Depressive Disorder or Depressive Disorder Not Otherwise Specified (NCT02497027). Stand des Eintrags: 04.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02497027	NCT02497027	A1
2288	Georgia Regents University (2015): 5U01HL117684 Endothelin - The Role of Endothelin-1 in Sickle Cell Disease (NCT02712346). Stand des Eintrags: 04.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02712346	NCT02712346	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2289	NuSirt Biopharma (2015): NS-0200-01 - A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Effect Fixed-Dose Leucine, Metformin, Sildenafil Combinations(NS-0200) Versus Placebo On Hepatic Fat Assessed By MRI In Non Alcoholic Fatty Liver Disease Patients (NCT02546609). Stand des Eintrags: 01.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546609	NCT02546609	A1
2290	Vanderbilt University (2016): 160208 - PDE5 Inhibition for Obesity-Related Cardiometabolic Dysfunction (NCT02819440). Stand des Eintrags: 01.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819440	NCT02819440	A1
2291	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2015): AC-055-403 - A prospective, multicenter, single-arm, open-label, phase 4 study to evaluate the effects of macitentan on Right vEntricular remodeling in Pulmonary ArterIal hypeRtension assessed by cardiac magnetic resonance imaging - REPAIR: Right ventricular remodeling in pulmonary arterIal hypertension (EUCTR2014-004066-20-GB). Stand des Eintrags: 01.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004066-20-GB	2014-004066-20	A1
2292	Actelion (2008): AC-055-303 - Long-term Single-arm Open-label Extension Study of the SERAPHIN Study, to Assess the Safety and Tolerability of ACT 064992 in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (NCT00667823). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00667823	NCT00667823	A5
2293	Actelion (2010): AC-065A303 - Long-term Single-arm Open-label Study, to Assess the Safety and Tolerability of Selexipag (ACT-293987) in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01112306). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01112306	NCT01112306	A5
2294	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2010): P081217 - Effect of Bosentan in the Course of Scleroderma Renal Crisis (NCT01241383). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01241383	NCT01241383	A1
2295	Actelion (2012): AC-055-308 - Long Term, Single-arm, Open-label Extension Study of Protocol AC-055-305 to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Macitentan in Subjects With Eisenmenger Syndrome (NCT01739400). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01739400	NCT01739400	A1
2296	Lung Biotechnology PBC (2013): BPS-314d-MR-PAH-302 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Oral BPS-314d-MR added-on to Treprostinil, Inhaled (Tyvaso®) in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01908699). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01908699	NCT01908699	A2/A3

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2297	Actelion (2013): AC-061A302 - A Multi-center, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Cadazolid Versus Vancomycin in Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea (CDAD). (NCT01983683). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01983683	NCT01983683	A1
2298	Actelion (2013): AC-055E201 - Prospective, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, 24-week Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Macitentan in Subjects With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (NCT02021292). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02021292	NCT02021292	A1
2299	Actelion (2014): AC-055E202 - Long Term, Multicenter, Single-arm, Open-label Extension Study of the MERIT-1 Study, to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Macitentan in Subjects With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (NCT02060721). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060721	NCT02060721	A1
2300	Actelion (2014): AC-055-403 - A Prospective, Multicenter, Single-arm, Open-label, Phase 4 Study to Evaluate the Effects of Macitentan on Right vEntricular Remodeling in Pulmonary ArterIal hypeRtension Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging (NCT02310672). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02310672	NCT02310672	A5
2301	Xiang Guang-da (2015): Wze20150088 - Sildenafil Activates Browning of White Adipose and Improves Insulin Sensitivity in Human Adults (NCT02524184). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02524184	NCT02524184	A1
2302	Actelion (2015): AC-080A201 - Multi-center, Double-blind, Double-dummy, Randomized, Placebo- and Active-reference, Parallel Group, Phase 2 Dose-finding Study With Actelion's Latest Endothelin Receptor Antagonist (ERA) in Subjects With Essential Hypertension (Grade 1 and 2) (NCT02603809). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603809	NCT02603809	A1
2303	Nordic Pharma SAS (2015): RYMMA - Efficacy of Mifepristone - Prostaglandin Analogue Combination in Medical Termination of Pregnancy Beyond 7 Weeks of Amenorrhea (NCT02614781). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614781	NCT02614781	A1
2304	Actelion (2016): 2015-005012-15 AC-083-101 - Single-center, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Single-ascending Dose Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics (Including Food Effect), and Pharmacodynamics of an Oral Drug for Neurological Disorders in Healthy Male Subjects (NCT02719197). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT02719197	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719197		
2305	Actelion (2016): AC-065-112 - Single-center, Open-label, Randomized, Two-way Crossover Study in Healthy Adult Male Subjects to Compare the Pharmacokinetics of Selexipag (ACT-293987) Following Single Oral Administration of 4 Film-coated Pediatric Tablets of 50 µg vs One Film-coated Tablet of 200 µg Selexipag (NCT02745860). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745860	NCT02745860	A1
2306	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2016): AC-065A308 - The efficacy and safety of initial triple versus initial dual oral combination therapy in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension: A multi-center, double-blind, placebo-controlled, Phase 3b study - TRITON (EUCTR2015-003438-28-DE). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003438-28-DE	2015-003438-28	A7
2307	Bayer AG (2014): BAY63-2521/17020 - Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients - Early signs of efficacy study with BAY63-2521 in adult homozygous deltaF508 Cystic Fibrosis patients (EUCTR2013-004595-35-GB). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004595-35-GB	2013-004595-35	A1
2308	Maastricht University (2016): 153012 - Can the sGC stimulator Adempas (riociguat) improve cognitive functioning in healthy volunteers? - sGC stimulator and cognitive improvement (NTR5684). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5684	NTR5684	A1
2309	National Health Insurance Service Ilsan Hospital (2-09): - The OPtimal Dosage of Sildenafil in Ameliorating Urinary Symptoms in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign ProstatiC Hyperplasia: an Exploratory Multicenter, Double blind, Randomized, Placebo-Controlled Study (KCT0001722). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001722	KCT0001722	A1
2310	Soon Chun Hyang University Hospital Seoul (7-09): - Effect of daily sildenafil 50mg in patient with DM induced erectile dysfunction (KCT0001562). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001562	KCT0001562	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2311	The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital (6-22): - Clinical and cardiac imaging in bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension (CMC-PAH study) (KCT0001530). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001530	KCT0001530	A5
2312	Eli Lilly Korea (1-07): - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tadalafil for Duchenne Muscular Dystrophy (KCT0000977). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000977	KCT0000977	A1
2313	Comprehensive and Integrative Medical Institute (8-12): - Efficacy and Safety of Acupuncture to Change Arterial Perfusion in Hands Cold-sensation Based on Laser Doppler Perfusion Image Analysis : Pilot Study (KCT0000817). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000817	KCT0000817	A1
2314	CTC Bio (4-29): - A randomized, open, single dose, 2-way crossover study in healthy male volunteers to evaluate the safety and the pharmacokinetics of Please orally soluble film 50 mg (Sildenafil) without water relative to VIAGRA® 50 mg (Sildenafil citrate) with water (KCT0000734). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000734	KCT0000734	A1
2315	Actelion Pharmaceuticals Korea (1-20): - A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase I study to assess the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of repeated daily doses of 3, 10 and 30mg of macitentan in Korean healthy male subjects (KCT0000326). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000326	KCT0000326	A1
2316	Korea United Pharm (4-24): - A Randomized, Opne-label, Single dose, 2-Treatment, 2-Period, 2-Way Crossover Study to Assess the Pharmacokinetic Charateristics of Sildenafil citrate Chewable Tablets Compared with Sildenafil citrate Film-coated Tablets under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects (KCT0000419). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000419	KCT0000419	A1
2317	Hanmi Pharm (1-11): - A randomized, Open-Label, Single dose, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Sildenafil Following Administration of an Chewable Tablet of Sildenafil Relative to Viagra® Conventional Oral Tablet in Healthy Volunteers (KCT0000319). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000319	KCT0000319	A1
2318	Division of cardiovascular internal medicine, The University of Tokyo Hospital (2006): - Effects of phosphodiesterase V (sildenafil) on pulmonary arterial hypertension (JPRN-C000000340). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-	JPRN-C000000340	A6

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	C000000340		
2319	Teikyo Univeristy Hospital (2007): - The effects of sildenafil on the oxidative stress and testosterone level in patients with erectile dysfunction (JPRN-UMIN000000900). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000900	JPRN-UMIN000000900	A1
2320	Teikyo University, School of Medicine, Department of Urology (2008): - The chronic treatments of PDE-5 inhibitors in ED patients improve testosterone levels and oxdative status: the comparison of Sidenafil with Tadalafil. (JPRN-UMIN000000986). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000986	JPRN-UMIN000000986	A1
2321	Keio University (2008): - Early intervention for mild or borderline pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue diseases (JPRN-UMIN000001350). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001350	JPRN-UMIN000001350	A2/A3
2322	Departmet of Ophthalmology, Shimane University Faculty of Medicine (2008): - Clinical trial of novel prostaglandin F2alpha derivative against glaucoma (JPRN-UMIN000001526). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001526	JPRN-UMIN000001526	A1
2323	Hamamatsu University School of Medicine (2009): - THE POSSIBILITY FOR AVOIDANCE OF MUTUAL PHARMACOKINETIC INTERACTION BETWEEN SILDENAFIL AND BOSENTAN, STAGGERING ADMINISTRATION TIMING OF THE TWO DRUGS (JPRN-UMIN000002566). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002566	JPRN-UMIN000002566	A6
2324	JBCRG(Japan Breast Cancer Research Group) (2009): C-351 - Clinical pharmacology study of anti-estrogen based on pharmacogenomics and pharmacokinetics for hormone-sensitive breast cancer patients (JBCRG-15) (JPRN-UMIN000002632). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002632	JPRN-UMIN000002632	A1
2325	National Cancer Center Hospital (2010): - Genetic polymorphisms of metabolizing enzymes and transporters correlate with pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of amrubicin (JPRN-UMIN000002970). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-	JPRN-UMIN000002970	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	UMIN000002970		
2326	National Hospital Organization, Tokyo National Hospital (2010): - Clinical efficacy of sildenafil on pulmonary hypertension in patinets with chronic respiratory disorders (JPRN-UMIN000003107). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003107	JPRN-UMIN000003107	A1
2327	Department of Ophthalmology, Houju Memorial Hospital (2010): - Comparison of intraocular pressure lowering effects among four prostaglandin analogues: parallel administration to the bilateral eyes of normal subjects. (JPRN-UMIN000003810). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003810	JPRN-UMIN000003810	A1
2328	Tokushima University (2011): - Application of Exercise Echocardiography and Treatment by Bosentan in Latent Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Disease (JPRN-UMIN000004369). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004369	JPRN-UMIN000004369	A5
2329	Department of Respiratory Medicine, Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School (2010): - Investigation into the long-term influence of bosentan on cardiac function, as well as its cardioprotective efficacy and safety, in patients with pulmonary hypertension secondary to concurrent COPD and IPF, respectively. (JPRN-UMIN000004749). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004749	JPRN-UMIN000004749	A1
2330	Department of Ophthalmology, University of Tokyo, Faculty of Medicine (2011): - The incidence of deepening of upper eyelid sulcus (DUES) caused by prostaglandin (PG) analogues (JPRN-UMIN000005084). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005084	JPRN-UMIN000005084	A1
2331	Ikegami General hospital (2011): - Efficacy of prostaglandin E1 (alprostadil alfadex) in hemodialysis patients with peripheral arterial disease (PAD): Examination of the therapeutic effect based on measurement of skin perfusion pressure (SPP) (JPRN-UMIN000005169). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005169	JPRN-UMIN000005169	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2332	Tokyo Women's Medical University (2011): - Effect of sildenafil in patients with single ventricle physiology (JPRN-UMIN000005343). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005343	JPRN-UMIN000005343	A1
2333	Hamamatsu University School of Medicine (2011): - Drug interactions and effects of combination therapy for pulmonary arterial hypertension (JPRN-UMIN000005464). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005464	JPRN-UMIN000005464	A5
2334	Hyogo University of Health Science (2011): - Multicenter Clinical Study for Reassessment of Prophylactic Approach of Smoking-related Disease by Smoking Addiction Therapeutic Agent and Establishment and Prevalence of Effective Guide for Smoking Cessation (JPRN-UMIN000005675). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005675	JPRN-UMIN000005675	A1
2335	Second Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine (2011): - Long-term outcome of first-line sildenafil monotreatment for pulmonary arterial hypertension (JPRN-UMIN000005803). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005803	JPRN-UMIN000005803	A5
2336	(2011): - Prospective clinical study of the therapeutic effects of prostaglandin in patients with combined lumbar spinal stenosis and arteriosclerosis obliterans showing intermittent claudication (JPRN-UMIN000005959). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005959	JPRN-UMIN000005959	A1
2337	National Cerebral and Cardiovascular Center (2011): - Tadalafil study for pediatric PAH on efficacy, safety and pharmacodynamics (JPRN-UMIN000005973). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005973	JPRN-UMIN000005973	A1
2338	Department of Ophthalmology, Kanazawa University (2011): - The efficacy of alternative regimen with dorzolamide/timolol fixed combination for glaucoma patients with combined use of the three separate components (prostaglandin analogue, beta-blocker and carbonic anhydrase inhibitor): a randomized, crossover trial. (JPRN-UMIN000006410). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006410	JPRN-UMIN000006410	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2339	I.CHANGE study group (2012): - Assessing the efficacy of changing to Travoprost/Timolol fixed combination, as replacement therapy in patients on prostaglandin monotherapy (JPRN-UMIN000007028). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007028	JPRN-UMIN000007028	A5
2340	Hyogo University of Health Sciences (2012): - PGx-based anti-coagulant therapy with Warfarin Dosing (JPRN-UMIN000007642). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007642	JPRN-UMIN000007642	A1
2341	TTC (2012): - Effect of the intake of PGX, a novel soluble viscous polysaccharide complex, on Insulin / Cholesterol / Triglycerides and Blood Sugar levels as well as body mass change over 14 weeks in Japanese subjects. A randomised controlled study. (JPRN-UMIN000009196). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009196	JPRN-UMIN000009196	A6
2342	Department of ophthalmology, Tohoku Univ. Graduate School of Medicine. (2012): - study for correlation between genetic polymorphism of FP receptor and effect of prostaglandin treatment on preperimetric glaucoma (JPRN-UMIN000009207). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009207	JPRN-UMIN000009207	A1
2343	(2013): - Effectiveness for endothelial function after administration of tadarafil for men with urinary and sexual symptoms (JPRN-UMIN000009580). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009580	JPRN-UMIN000009580	A1
2344	(2013): - The effect of prostaglandin I2 analogue on diabetic nephropathy in diabetic patients with peripheral arterial disease (JPRN-UMIN000010035). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010035	JPRN-UMIN000010035	A1
2345	Juntendo Tokyo-Koto Geriatric Medical Center, Juntendo University School of Medicine (2013): - Clinical efficacy of hydroquinone in glaucoma patients with prostaglandin-induced eyelid pigmentation (JPRN-UMIN000011524). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011524	JPRN-UMIN000011524	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2346	Department of Urology, Kawasaki medical school (2013): - Intracavernous injections of prostaglandin E1 for erectile dysfunction:multicenter study (JPRN-UMIN000012394). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012394	JPRN-UMIN000012394	A1
2347	AABC study group (2013): - Aiphagan addition to prostaglandin analogue(PG) and/or beta-blocker and/or carbonic anhydrase inhibitor in normal pressure glaucoma study (JPRN-UMIN000012582). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012582	JPRN-UMIN000012582	A1
2348	Osaka Medical College (2015): - Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) after cardiac surgery in Japanese pediatric population - a PAH management- (JPRN-UMIN000012669). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012669	JPRN-UMIN000012669	A1
2349	Santen Pharmaceutical Co., Ltd. (2014): - Observational study to investigate the effects of prostaglandin analogue-induced improved retinal blood flow on the development of visual field damage in patients with preperimetric glaucoma (JPRN-UMIN000013733). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013733	JPRN-UMIN000013733	A1
2350	Saneikai Tsukazaki Hospital (2014): - Prostaglandin Associated Periorbitopathy in Japanese Lantanoprost Users. (JPRN-UMIN000014127). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014127	JPRN-UMIN000014127	A1
2351	Department of Urology, Kyoto University, Graduate School of Medicine (2014): - Add-on effects of tadalafil for tamsulosin treated patients with benign prostatic hyperplasia suffering from residual lower urinary tract symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study (JPRN-UMIN000014769). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014769	JPRN-UMIN000014769	A1
2352	AAA study group (2014): - Multicenter, randomized, investigator-masked study comparing brimonidine tartrate 0.1% and timolol maleate 0.5% as adjunctive therapies to prostaglandin analogs in normal tension glaucoma (JPRN-UMIN000014810). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014810	JPRN-UMIN000014810	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2353	Department of Urology, Shinshu University Hospital (2014): - The role of tadalafil for lower urinary tract symptoms after brachytherapy (JPRN-UMIN000015767). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015767	JPRN-UMIN000015767	A1
2354	Department of Urology, Kyorin University School of Medicine (2015): - Effect of tadalafil on bladder blood flow in patients with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostate hyperplasia (JPRN-UMIN000016034). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016034	JPRN-UMIN000016034	A1
2355	Osaka City University Graduate School of Medicine (2015): - The significance of expression pattern of prostaglandin transporter in clincial prognosis and pathophysiology in human gastric adenocarcinoma (JPRN-UMIN000016237). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016237	JPRN-UMIN000016237	A1
2356	Department of Urology, Kyorin University School of Medicine (2015): - Tadalafil monotherapy versus tadalafil and solifenacin combined therapy for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostate hyperplasia and overactive bladder: randomized controlled trial (JPRN-UMIN000016805). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016805	JPRN-UMIN000016805	A1
2357	Department of Urology, Keio university, school of medicine (2015): - Efficacy of tamsulosin or tadalafil for voiding disorders in I-125 prostate seed implant patients (JPRN-UMIN000017825). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017825	JPRN-UMIN000017825	A1
2358	Toranomon Hospital (2015): - The study for evaluating the additional effect of tadalafil in patients with the residual lower urinary tract storage symptoms even after treatment with alpha-1-adrenoreceptor antagonists (JPRN-UMIN000017896). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017896	JPRN-UMIN000017896	A1
2359	Kissei Pharmaceutical Co.,Ltd. (2015): - Evaluation of silodosin versus tadalafil in patients with urination disorders associated with benign prostatic hyperplasia (JPRN-UMIN000018743). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018743	JPRN-UMIN000018743	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2360	Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences (2015): - First Repair Treatment with Transcatheter Closure followed by Pulmonary Vasodilator Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension associated with Atrial Septal Defect (JPRN-UMIN000018877). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018877	JPRN-UMIN000018877	A5
2361	Keio University School of Medicine (2015): - Multicenter Randomized controlled trial based on Balloon Pulmonary Angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (JPRN-UMIN000019549). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019549	JPRN-UMIN000019549	A2/A3
2362	Kyoto Prefecturral University of Medicine (2015): - The impact of the associated symptoms of other LUTS by tadalafil administration to patients with BPH (JPRN-UMIN000020040). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020040	JPRN-UMIN000020040	A1
2363	Department of Obstetrics & Gynecology Mie University Faculty of Medicine (2015): - Tadalafil treatment for Fetus with Early onset growth Restriction (JPRN-UMIN000020044). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020044	JPRN-UMIN000020044	A1
2364	Japan Labour Health and Welfare Organization, Kanto Rosai Hospital (2016): - Open, parallel, prospective, randomized study between tamsulosin and tadalafil for male LUTS patients. (JPRN-UMIN000020362). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020362	JPRN-UMIN000020362	A1
2365	Hirosaki University Graduate School of Medicine (2016): - A Randomized, Open-Label, Multicenter study evaluating efficacy of switch from dutasteride to tadalafil in benign prostatic hyperplasia patient with lower urinary tract symptoms (JPRN-UMIN000020369). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020369	JPRN-UMIN000020369	A1
2366	Hidehiro Kakizaki (2016): - Study on the effect of tadalafil on bladder blood flow in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia (JPRN-UMIN000020658). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020658	JPRN-UMIN000020658	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2367	Hirosaki University Graduate School of Medicine (2016): - A Randomized, Open-Label, Multicenter study to evaluate effect of tadalafil on lower urinary tract symptoms in patients with prostate cancer treated after radiotherapy (T-addon-RT trial) (JPRN-UMIN000020674). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020674	JPRN-UMIN000020674	A1
2368	Kawahara Clinic (2016): - Study of the efficacy and safety of tadalafil and imidafenacin combination therapy for benign prostatic hyperplasia with overactive bladder (JPRN-UMIN000021959). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021959	JPRN-UMIN000021959	A1
2369	New Tokyo Hospital (2016): - The effect and proper dose of unfractionated heparin after digital replantation: a prospective study (JPRN-UMIN000021991). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021991	JPRN-UMIN000021991	A1
2370	Vanderbilt University (2005): 010189 - The Pathophysiology and Treatment of Supine Hypertension in Patients With Autonomic Failure (NCT00223717). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00223717	NCT00223717	A1
2371	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2006): 414 P50HL067665-05 - Sildenafil Treatment in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension - a Pilot Cross-over Study (NCT00352482). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00352482	NCT00352482	A1
2372	Brigham and Women's Hospital (2011): EiPAH - An Open-Label Uncontrolled Study of the Safety and Efficacy of Ambrisentan in Patients With Exercise Induced Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01338636). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338636	NCT01338636	A5
2373	Eli Lilly and Company (2011): 12917 H6D-MC-LVIG - A Multiple Ascending Dose Study of Tadalafil to Assess the Pharmacokinetics and Safety in a Pediatric Population With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01484431). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484431	NCT01484431	A1
2374	Helse Stavanger HF (2012): SUS2011DIKE01 - Sildenafil in Heart Failure (SilHF); An Investigator Initiated Multinational Randomized Controlled Clinical Trial. (NCT01616381). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01616381	NCT01616381	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2375	Pfizer (2012): A1481298 - A Phase 3, Multi-center, Open-label Study To Investigate Safety, Efficacy, And Tolerability Of Sildenafil Citrate In Pediatric Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT01642407). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01642407	NCT01642407	A1
2376	University of North Carolina, Chapel Hill (2012): 11-1646 HHSN27500014 - Pharmacokinetics of Sildenafil in Premature Infants (NCT01670136). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01670136	NCT01670136	A1
2377	Actelion (2012): AC-055-305 - A Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of Macitentan on Exercise Capacity in Subjects With Eisenmenger Syndrome (NCT01743001). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01743001	NCT01743001	A1
2378	University of Colorado, Denver (2012): 12-0560 - TAPIT-1: Treatment of Pulmonary Hypertension Associated COPD With Inhaled Treprostinil-1 (NCT01758744). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01758744	NCT01758744	A1
2379	Virginia Commonwealth University (2013): HM14816 MCC-14816 - Phase II Study of Sorafenib, Valproic Acid, and Sildenafil in the Treatment of Recurrent High-Grade Glioma (NCT01817751). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01817751	NCT01817751	A1
2380	Bayer (2013): 16777 VE1311RU - Prospective Multicentre Non-interventional Study on Compliance of Inhaled Treatment With Ventavis in Patient With Pulmonary Hypertension (NCT01971450). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01971450	NCT01971450	A5
2381	Case Comprehensive Cancer Center (2013): 05-12-05C CASE14812 - Improving Erectile Function and Quality of Life After Prostate Cancer Treatment (NCT01996852). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01996852	NCT01996852	A1
2382	Pfizer (2014): 2013-004362-34 A1481324 AFFILIATE - A Multinational, Multicenter Study To Assess The Effects Of Oral Sildenafil On Mortality In Adults With Pulmonary Arterial Hypertension (Pah) (NCT02060487). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060487	NCT02060487	A2/A3
2383	Bayer (2014): 16657 AD1301 - EXPERT, EXPosurE Registry RiociguaT in Patients With Pulmonary Hypertension (NCT02092818). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02092818	NCT02092818	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2384	Ottawa Heart Institute Research Corporation (2014): 20130903-01H - Evaluation of Right Ventricular Function and Metabolism Following Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension- Images of Rio (NCT02094001). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094001	NCT02094001	A1
2385	The University of Texas Medical Branch, Galveston (2014): 13-0324 - Growth Hormone or Sildenafil as Therapies for Fatigue in MTBI (NCT02114775). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02114775	NCT02114775	A1
2386	Bayer (2014): 16843 ADEMPAS-CTEPH - Drug Use Investigation of Riociguat for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (NCT02117791). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117791	NCT02117791	A1
2387	Cedars-Sinai Medical Center (2014): 27634 - PDE5 Inhibition to Alleviate Functional Muscle Ischemia in Becker Muscular Dystrophy (NCT02207283). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207283	NCT02207283	A1
2388	National Cancer Institute (NCI) (2014): HHSN2612012000035I N01-CN-2012-00035 N01CN00035 NCI-2014-01891 NCI2013-02-01 NWU2013-02-01 P30CA060553 - A Phase I Trial of Inhaled Iloprost for the Prevention of Lung Cancer in Former Smokers (NCT02237183). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02237183	NCT02237183	A1
2389	United Therapeutics (2013): RIV-PN-201 - Intravenous Remodulin (Treprostinil) as Add-on Therapy for the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Randomized, Placebo-Controlled, Safety and Efficacy Study (NCT02261883). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02261883	NCT02261883	A1
2390	United Therapeutics (2014): TDE-PH-206 - A Multicenter, Open-Label, 24-Week, Uncontrolled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral Treprostinil Extended Release Tablets Following Transition From Remodulin or Inhaled Prostacyclin Therapy or as Add-on to Current PAH Therapy in De Novo Prostacyclin Pediatric Subjects Aged 7 to 17 Years With Pulmonary Arterial Hypertension (NCT02276872). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276872	NCT02276872	A5
2391	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) (2014): 80-83600-98-20081 - The Dutch STRIDER (Sildenafil TheRapy In Dismal Prognosis Early-onset Fetal Growth Restriction) (NCT02277132). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277132	NCT02277132	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2392	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (2014): FirstNanjingMU - Comparison of Pulmonary Artery Denervation and Medications for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: a Multicenter, Randomized, Prospective PADN-PAH Trial (NCT02284737). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284737	NCT02284737	A1
2393	Alcon Research (2015): 2015-000736-15 GLH694-P001 REec-2015-1723 - Additive Effect of Twice Daily Brinzolamide 1%/Brimonidine 0.2% Fixed Dose Combination as an Adjunctive Therapy to a Prostaglandin Analogue (NCT02419508). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419508	NCT02419508	A1
2394	Actelion (2015): AC-058B301 - Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Active-controlled, Superiority Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (NCT02425644). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02425644	NCT02425644	A1
2395	Bayer (2015): 17519 AD1510JP - Drug Use Investigation of Riociguat for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT02428985). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02428985	NCT02428985	A5
2396	Asan Medical Center (2015): MVsurgery_PAH - Effect of Sildenafil for the Treatment of Sustained Pulmonary Artery Hypertension After Corrected Mitral Valve Disease (NCT02435303). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435303	NCT02435303	A1
2397	Avera McKennan Hospital & University Health Center (2015): AIHG-1430-PGxAMG - Pharmacogenetic Testing in an Outpatient Population of Patients With Major Depressive Disorder or Depressive Disorder Not Otherwise Specified With Avera Medical Group Clinics (NCT02443584). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443584	NCT02443584	A1
2398	Actelion (2015): AC-058C202 - A Phase 2, Open-label, Single-arm, Intra-subject Dose-escalation Study to Investigate the Biological Activity, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ponesimod in Subjects With Symptomatic Moderate or Severe Chronic GVHD Inadequately Responding to First or Second Line Therapy (NCT02461134). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461134	NCT02461134	A5
2399	Avera McKennan Hospital & University Health Center (2015): AIHG-1420-PGxTIME - Evaluation of Pharmacogenetic Testing In a Mental Health Population and Economic Outcomes (NCT02474680). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT02474680	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02474680		
2400	Actelion (2015): 2015-002721-18 AC-054-203 - A Prospective, Multi-center, Open-label, Single-arm, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Clazosentan in Reversing Angiographically-confirmed Cerebral Vasospasm in Adult Subjects With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (aSAH) Treated by Surgical Clipping or Endovascular Coiling (NCT02560532). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560532	NCT02560532	A5
2401	Brigham and Women's Hospital (2015): 2015P001879 - A Double-blinded, Placebo-controlled, Crossover Study to Assess Efficacy of Oral Treprostinil Titrated to Highest Tolerable Dose in 20 Patients With Symptomatic Primary or Secondary Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy (NCT02583789). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583789	NCT02583789	A1
2402	United Therapeutics (2015): RIN-PH-201 - A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Inhaled Treprostinil in Subjects With Pulmonary Hypertension Due to Parenchymal Lung Disease (NCT02630316). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630316	NCT02630316	A1
2403	United Therapeutics (2015): RIN-PH-202 - An Open-Label Extension Study of Inhaled Treprostinil in Subjects With Pulmonary Hypertension Due to Parenchymal Lung Disease (NCT02633293). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02633293	NCT02633293	A1
2404	GlaxoSmithKline (2016): 201964 - A Phase 1 Study to Demonstrate the Relative Bioavailability of Fixed Dose Combinations of Ambrisentan and Tadalafil in Healthy Subjects (NCT02688387). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02688387	NCT02688387	A1
2405	University Health Network, Toronto (2016): 14-7520 - A Pilot Study of the Effects of Nebulized Epoprostenol (Flolan) and Systemic Phenylephrine on Arterial Oxygenation During One Lung Ventilation (NCT02748265). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748265	NCT02748265	A1
2406	Bayer (2016): 18694 2016-000501-36 - An Open-label, Multi-national, Multi-center, Single-arm, Uncontrolled, Long-term Extension Study of Orally Administered Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Who Received Riociguat in a Bayer Clinical Trial. (NCT02759419). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT02759419	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759419		
2407	Actelion (2016): 2016-000811-34 AC-065-113 - A Single-center, Open-label, Randomized, Two-part, Two-treatment, Two-period Crossover Study to Investigate the Effect of Gemfibrozil or Rifampicin on the Pharmacokinetics of Selexipag and Its Metabolite ACT-333679 in Healthy Male Subjects. (NCT02770222). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02770222	NCT02770222	A1
2408	Eli Lilly and Company (2016): 16071 I8B-JE-ITRK - A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Subcutaneous Treprostinil and Pharmacokinetics of a Novel LY900014 Formulation in Healthy Japanese Subjects (NCT02770521). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02770521	NCT02770521	A1
2409	Actelion (2016): 2016-000856-83 AC-065-114 - A Single-center, Open-label, Randomized, Two-treatment Crossover Study to Investigate the Effect of Selexipag on the Pharmacokinetics of Midazolam and Its Metabolite 1-hydroxymidazolam in Healthy Male Subjects (NCT02791815). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791815	NCT02791815	A1
2410	McGill University Health Center (2016): 15-364-MUHC - Sildenafil Administration to Treat Neonatal Encephalopathy (SANE) and Repair Brain Injury Secondary to Birth Asphyxia: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Phase Ib Study (NCT02812433). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02812433	NCT02812433	A1
2411	Bayer (2016): 17941 - Drug Use Investigation of Ventavis for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (NCT02825160). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02825160	NCT02825160	A5
2412	General Hospital of Ningxia Medical University (2016): Zhangyonghai001 - Effect of Anesthetic Technique on Serum Vascular Endothelial Growth Factor C and Prostaglandin E2 in Women Undergoing Surgery for Uterine Leiomyomas (NCT02829333). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02829333	NCT02829333	A1
2413	University Hospital, Angers (2016): AOI 2015-07 - Etude préliminaire Sur l'efficacité Aigue du Sildenafil Sur le Temps de Marche Chez Les Patients Atteints d'AOMI de Stade II présentant Une Claudication artérielle (NCT02832570). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02832570	NCT02832570	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2414	Yuyu Pharma, Inc. (2016): YY_DUTA_2016 - A Study to Investigate the Pharmacokinetic Drug Interactions Between Dutasteride and Tadalafil in Healthy Male Subjects (NCT02839122). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02839122	NCT02839122	A1
2415	Actelion (2016): AC-078A201 - Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Active-reference, Parallel-group, Polysomnography Dose-response Study to Assess the Efficacy and Safety of ACT-541468 in Adult Subjects With Insomnia Disorder (NCT02839200). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02839200	NCT02839200	A1
2416	Actelion (2016): AC-078A202 - Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, 5-period, 5-treatment Crossover, Polysomnography Dose-response Study to Assess the Efficacy and Safety of ACT-541468 in Elderly Subjects With Insomnia Disorder. (NCT02841709). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841709	NCT02841709	A1
2417	Actelion (2016): AC-080-103 - A Single-center, Open-label, Two-treatment Study to Investigate the Effect of AC-080 at Steady State on the Pharmacokinetics of Midazolam and Its Metabolite 1-hydroxy Midazolam in Healthy Male Subjects (NCT02841761). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841761	NCT02841761	A1
2418	Omar Ahmed El Sayed Saad (2016): Ainshams2015Omar - Sildenafil Citrate for Endometrial Preparation in Frozen-thawed Embryo Transfer Cycles (NCT02845388). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02845388	NCT02845388	A1
2419	iX Biopharma Ltd. (2016): SIL-003 - A Pivotal Study of the Bioequivalence of Oral Viagra® and a Test Sublingual Sildenafil Wafer (NCT02850718). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02850718	NCT02850718	A1
2420	Peter MacCallum Cancer Centre (2015): Nil - Celecoxib's effect on inflammatory response in patients receiving thoracic and abdominal surgery (Phase II study) (ACTRN12615000041550). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000041550	ACTRN12615000041550	A1
2421	Zenith Technology Corp Ltd (2016): None - A single dose, randomized, blinded, bioequivalence study of a test formulation of tadalafil tablet in a 2 way crossover comparison against the innovator tadalafil tablet conducted under fed conditions in healthy male volunteers (ACTRN12616000893404). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000893404	ACTRN12616000893404	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2422	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2014): AC-055E201 - Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, parallel-group, 24-week study to assess the efficacy, safety and tolerability of macitentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension - MERIT-1: Macitentan in thE tReatment of Inoperable chronic Thromboembolic pulmonary hypertension (EUCTR2013-002950-56-CZ). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002950-56-CZ	2013-002950-56	A1
2423	Boehringer Ingelheim España, S.A. (2016): 1199.36 - A 24-week, double-blind, randomized, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of oral nintedanib coadministrated with oral sildenafil, compared to treatment with nintedanib alone, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and advanced lung function impairment (EUCTR2015-002619-14-ES). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002619-14-ES	2015-002619-14	A1
2424	ACTELION Pharmaceuticals Ltd (2015): AC-064A201 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study to investigate the biological activity, safety, tolerability, and pharmacokinetics of ACT-334441 in subjects with systemic lupus erythematosus. (EUCTR2014-002984-14-BG). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002984-14-BG	2014-002984-14	A1
2425	Beijing Children's Hospital (6-22): - Sildenafil in the treatment of pediatric lymphatic malformations (ChiCTR-OPC-16008702). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008702	ChiCTR-OPC-16008702	A1
2426	Bayer (2011): 14990 VE0910TR - Open-label, Uncontrolled, Prospective Long-term Observation of Inhaled Iloprost in the Treatment of Patients With Pulmonary Hypertension up to 4 Years (NCT01389271). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01389271	NCT01389271	A5
2427	SciPharm SàRL (2011): 116-02 - A Double Blind Controlled Clinical Study to Investigate the Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Treprostinil Sodium in Patients With Severe Non-operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTREPH) (NCT01416636). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01416636	NCT01416636	A1
2428	National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) (2012): 12-E-0190 120190 - The Role of Functionally Relevant Cyclooxygenase-2 (COX-2) Gene Single Nucleotide Polymorphisms -765G>C and 8473T>C in Lymphocyte Differentiation (NCT01678222). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NCT01678222	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678222		
2429	Pfizer (2012): 2012-002619-24 A1481316 - A Multi-centre, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Two-armed, Parallel Group Study To Evaluate Efficacy And Safety Of Iv Sildenafil In The Treatment Of Neonates With Persistent Pulmonary Hypertension Of The Newborn (Pphn) Or Hypoxic Respiratory Failure And At Risk For Pphn, With A Long Term Follow-up Investigation Of Developmental Progress 12 And 24 Months After Completion Of Study Treatment (NCT01720524). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01720524	NCT01720524	A1
2430	Bayer (2013): 16133 2011/00416 VE1210FR - DAILY: Observational Description of Compliance for the Daily Ventavis® Use Via the Insight Program in Class III Pulmonary Arterial Hypertension Patients (NCT01781052). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01781052	NCT01781052	A5
2431	Bayer (2013): 16755 VE1310PT - Study to Assess the Compliance of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Inhaled Iloprost. (NCT01894035). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01894035	NCT01894035	A5
2432	Bayer (2015): 17957 - Potential Pharmacokinetic Interaction of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Antiretroviral Agents as Fixed-dose Combinations and Riociguat in HIV Patients (NCT02556268). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556268	NCT02556268	A1
2433	Nwali Matthew Igwe (2015): MSFC-2015-CT - Cervical Ripening: A Comparison Between Intravaginal Misoprostol Tablet and Intracervical Foley's Catheter in a Low Resource Setting (NCT02574338). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574338	NCT02574338	A1
2434	Bayer (2016): 18838 - VENTASWITCH, Examination of Ventavis® (Iloprost) Inhalation Behavior Using the I-Neb® AAD® System in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension When Switching the Iloprost Nebulizer Solution for Inhalation From 10 µg/mL (V10) to 20 µg/mL (V20) (NCT02826252). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02826252	NCT02826252	A5
2435	University of Florida (2016): 201601035 - Integrating Pharmacogenomic Testing Into a Child Psychiatry Clinic (NCT02855580). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855580	NCT02855580	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2436	Zeynep Kamil Maternity and Pediatric Research and Training Hospital (2016): 145 - Early Amniotomy After Vaginal Prostaglandin E2 for Induction of Labor at Term: a Randomized Clinical Trial PGE2 (NCT02856724). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856724	NCT02856724	A1
2437	Zeynep Kamil Maternity and Pediatric Research and Training Hospital (2016): 144 - Compare Prostaglandin E2 Against to Combined Transcervical Foley Catheter Balloon and Vaginal Prostaglandin E2 for Induction of Labor at Term: A Randomized Study (NCT02861079). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02861079	NCT02861079	A1
2438	IlDong Pharmaceutical Co Ltd (2016): ID-TATA-301 - The Efficacy and Safety of the Combination of Tamsulosin and Tadalafil in Men With Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction (NCT02862483). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862483	NCT02862483	A1
2439	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2014): PII115119 - A double-blind (sponsor unblind), placebo controlled, randomised, parallel group study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses of GSK2269557 administered as a dry powder to COPD patients and assessment of dose response using sputum biomarkers. - GSK2269557/PBO, Ph2A, COPD pts, 14 day RD (DPI), Safety&Tolerability, PK, PD, PGx (EUCTR2014-000313-31-DE). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000313-31-DE	2014-000313-31	A1
2440	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2013): AC-061A301 - A multi-center, randomized, double-blind study to compare the efficacy and safety of cadazolid versus vancomycin in subjects with Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD) (EUCTR2013-002528-17-DE). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002528-17-DE	2013-002528-17	A1
2441	Bayer AG (2015): BAY63-2521/15681 NCT02562235 - Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH) - PATENT-CHILD (EUCTR2014-003952-29-HU). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003952-29-HU	2014-003952-29	A1
2442	St. Antonius Hospital (2016): NL5373610015 - Genetic variations as predictors of outcome and toxicity in non-small-cell lung cancer patients undergoing chemoradiation or chemotherapy with platinum agents. - PGx Lung cancer (NTR5836). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL:	NTR5836	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5836		
2443	(2010): 001 - The efficacy and safety of PDE-5 inhibitor Tadalafil in patients of Pulmonary Hypertension (CTRI/2009/091/000744). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000744	CTRI/2009/091/000744	A5
2444	Ajanta Pharma Ltd (2010): APL/CT/10/006 - A comparative, randomized, single blind, parallel group, and non-crossover, multicentric, clinical study of Vardenafil Tablets Vs Tadalafil Tablets in Men with Erectile Dysfunction. (CTRI/2010/091/001268). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001268	CTRI/2010/091/001268	A5
2445	Emcure Pharmceuticals Ltd Pune (2012): EPL/2010/DAP-SIL/01; Version 01 dated 20.08.2010 - Clinical study to evaluate efficacy and safety of Fixed Dose Combination of Dapoxetine Hydrochloride and Sildenafil Citrate Tablet in treatment of co-existing Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. - DAP-SIL (CTRI/2012/01/002370). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002370	CTRI/2012/01/002370	A1
2446	(2011): CR-4592 - An Open-Label, Single Center Study of the Intraocular Pressure Lowering Effect of LUMIGAN® (Bimatoprost Ophthalmic Solution) 0.03% in Treatment Naïve Subjects Compared to Subjects on Prostaglandin Monotherapy (CTRI/2011/091/000204). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/091/000204	CTRI/2011/091/000204	A1
2447	Dr SK Sharma (2011): NIL - comparison of efficacy Of different treatment regimens In pulmonary artery hypertension secondary to lung disease and/or hypoxia. (CTRI/2011/09/001992). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/001992	CTRI/2011/09/001992	A1
2448	ACTELION Pharmaceuticals Ltd (2012): AC-052-374 - A prospective, multicenter, open-label extension of the FUTURE 3 to assess the safety, tolerability and efficacy of the pediatric formulation of bosentan two versus three times a day in children with pulmonary arterial hypertension. - FUTURE 3 Study Extension (CTRI/2012/05/002685). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002685	CTRI/2012/05/002685	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2449	Govt Medical collegeBhavnagar (2013): NIL - Study of Meconium Aspiration Syndrome (MAS) in Newborns and Role of Oral Sildenafil in Persistent Pulmonary Hypertension (PPHN) Secondary to MAS: A Randomised Placebo Controlled Trial (CTRI/2013/05/003642). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/05/003642	CTRI/2013/05/003642	A1
2450	Sudhindran S (2013): GIS/PG/01 - Role of Perioperative Prostaglandin E1 infusion in patients undergoing living donor liver transplantation : a Double blind Randomised trial (CTRI/2013/09/003991). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/09/003991	CTRI/2013/09/003991	A1
2451	DR NEETHURANI V K (2013): NIL - The efficacy of Transcervical Foleyâ??s catheter with extra amniotic saline infusion in cervical ripening before the induction of labour with intravaginal Prostaglandin E1- A randomized controlled trial. (CTRI/2013/10/004106). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004106	CTRI/2013/10/004106	A1
2452	Institute of Pulmocare and Research (2015): NIL - Evaluation of role of Sildenafil in treating Pulmonary Hypertension diagnosed on composite clinico-radio-echocardiographic criteria in an open prospective observation: a pilot study (CTRI/2015/07/005962). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005962	CTRI/2015/07/005962	A5
2453	Investigator Initiated Study (2014): NIL - Phase II trial to study if the addition of meloxicam to the standard regimen of mobilization with Colony stimulating factor (G-CSF) will improve mobilization rates in patients undergoing mobilization for autologous stem cell transplantation. (CTRI/2014/06/004671). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/06/004671	CTRI/2014/06/004671	A1
2454	The Department of Physiology at Maastricht University (2014): NIL - Use of Sildenafil to improve the postoperative course in children undergoing surgical ventricular septal defect closure with moderate pulmonary hypertension (CTRI/2014/03/004468). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/03/004468	CTRI/2014/03/004468	A1
2455	Dr Ajay Keshavrao Jawarkar (2014): NIL - STUDY ON EFFECTIVENESS AND OUTCOMES OF MIFEPRISTONE AND MISOPROSTOL (MTP PILLS) IN MEDICAL TERMINATION OF PREGNANCY (CTRI/2014/07/004771). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/07/	CTRI/2014/07/004771	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
	004771		
2456	United Therapeutics (2014): TDE-PH-304 - An Open Label Extension Trial of UT-15C SR in subjects with Pulmonary Arterial Hypertension - NA (CTRI/2014/10/005146). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/10/005146	CTRI/2014/10/005146	A5
2457	Vivekananda Institute Of Medical Sciences (2015): NIL - A randomised control study for efficacy of sildenafil in persistent pulmonary hypertension in newborn (CTRI/2015/05/005797). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/05/005797	CTRI/2015/05/005797	A1
2458	Nil (2015): NIL - â??To study the effect of tadalafil on exercise capacity and cardiopulmonary haemodynamics in chronic pulmonary disease patients with pulmonary arterial hypertension: A hospital based prospective randomized controlled trialâ??. (CTRI/2015/01/005413). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/01/005413	CTRI/2015/01/005413	A1
2459	Pfizer Limited (2015): A1481269 - A Local, Multi-Centre, Open Label Access Study, To Provide Sildenafil Therapy To Eligible Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Completing A1481244 Study In India Or Ongoing In A1481269 Study Who Continue To Receive Benefit From Sildenafil Therapy (CTRI/2015/07/006064). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/006064	CTRI/2015/07/006064	A5
2460	University College of Medical Sciences (2015): IEC-HR/UCMS/27.11.2013 - Sildenafil as an alternative to Papaverine for the diagnostic evaluation of erectile dysfunction (ED) with penile doppler ultrasonography (PDUS) (CTRI/2015/08/006096). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/08/006096	CTRI/2015/08/006096	A1
2461	Sun Pharma limited Sun Urology (2015): NIL - A randomised, double blinder study comparing tamsulosin and placebo versus tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms - TAMTADA (CTRI/2015/09/006226). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/09/006226	CTRI/2015/09/006226	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2462	De Soysa Hospital for Women, Colombo 08. (0-13): - A randomized controlled trial to compare, sonographically measured cervical length with modified Bishop Score in determining the requirement for prostaglandin administration for preinduction cervical ripening in nulliparae at term (SLCTR/2014/027). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/027	SLCTR/2014/027	A1
2463	New unit for Obstetrics and Gynaecology (0-09): - Induction of multiparous women at term using different methods: Prostaglandin E2 (dinopristone) vaginal gel, intracervical foley catheter insertion and sweeping of membrane: An open-label, randomised controlled trial. (SLCTR/2014/025). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/025	SLCTR/2014/025	A1
2464	University Obstetrics and Gynaecology Unit, (5-26): - Prophylactic use of antibiotic (doxycycline) for incomplete and missed miscarriage, prior to medical and surgical management (SLCTR/2014/010). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/010	SLCTR/2014/010	A1
2465	Professorial Obstetrics & Gynaecology Unit, (4-06): - Vaginal Prostaglandin E2 versus oxytocin for induction of labour in women with pre-labour rupture of membranes at term (SLCTR/2014/008). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/008	SLCTR/2014/008	A1
2466	Faculty of Medicine, Colombo (9-21): - Controlled trial of sildenafil citrate (Cupid) in diabetes patients with erectile dysfunction (SLCTR/2007/011). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2007/011	SLCTR/2007/011	A1
2467	menoufiya university hospital (2014): - Sildenafil Citrate Therapy for Oligohydramnios (PACTR201411000920150). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201411000920150	PACTR201411000920150	A1
2468	faculty of medicine menoufia university (2014): - sildenafil citrate effect on placental blood flow (PACTR201501000895269). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201501000895269	PACTR201501000895269	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss grund
2469	Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP, Brazil (2012): 0813/08 - Ocular surface evaluation in patients treated with prostaglandin analogues or timolol maleate monotherapy compared to patients treated with fixed combination of prostaglandin analogues and timolol maleate 0,5% monotherapy (RBR-7mmp6k). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-7mmp6k	RBR-7mmp6k	A1
2470	Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC - Florianópolis, SC, Brazil (2016): 01716812.9.0000.0121 - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 271.404 - Hemodynamics and perinatal assessment of phosphodiesterase type 5 inhibitors in pregnant women with preeclampsia (RBR-8qj4p5). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-8qj4p5	RBR-8qj4p5	A1
2471	Selcuk University, (2016): - Effects of a Cyclic NSAID Regimen on Levels of Prostaglandin-E2 and Interleukin-1beta in Gingival Crevicular Fluid of Subjects with Periodontitis: A Randomised Clinical Trial (TCTR20160202001). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20160202001	TCTR20160202001	A1
2472	Ratchadapiseksompotch Fund (2014): - Factors related with prostaglandin associated periorbitopathy (PAP) in glaucoma patients (TCTR20141011001). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20141011001	TCTR20141011001	A1

Tabelle 4-110 (Anhang): Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in PharmNet.Bund)

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
2473	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.,K.G. (2015): A 24-week, double-blind, randomized, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of oral nintedanib coadministrated with oral sildenafil, compared to treatment with nintedanib alone, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and advanced lung function impairment (2015-002619-14). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2015-002619-14	A1
2474	Justus Liebig Universität Gießen (2015): RIGHT HEART Study - Right ventricular hemodynamic evaluation and response to treatment (2015-002835-17). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2015-002835-17	A1
2475	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2015): The efficacy and safety of initial triple versus initial dual oral combinationtherapy in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension:A multi-center, double-blind, placebo-controlled, Phase 3b study (2015-003438-28). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2015-003438-28	A7
2476	Bayer,A.G. (2014): Open-label, individual dose titration study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of riociguat in children from 6 to less than 18 years of age with pulmonary arterial hypertension (PAH) (2014-003952-29). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2014-003952-29	A1
2477	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2014): A prospective, multicenter, single-arm, open-label, phase 4 study to evaluate the effects of macitentan on Right vEntricular remodeling in Pulmonary ArterIal hypeRtension assessed by cardiac magnetic resonance imaging (2014-004066-20). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2014-004066-20	A1
2478	ACTELION Pharmaceuticals Ltd. (2014): A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective, multicenter, parallel group study to assess the safety and efficacy of macitentan in patients with portopulmonary hypertension (2014-004624-21). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2014-004624-21	A1
2479	Bayer,A.G. (2014): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc) (2014-001353-16). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2014-001353-16	A1
2480	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2013): Long term, multicenter, single-arm, open-label extension study of the MERIT-1 study, to assess the safety, tolerability and efficacy of macitentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary	2013-003457-25	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	hypertension (CTEPH) (2013-003457-25). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
2481	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2013): A MULTINATIONAL, MULTICENTER STUDY TO ASSESS THE EFFECTS OF ORAL SILDENAFIL ON MORTALITY IN ADULTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) (2013-004362-34). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2013-004362-34	A2/A3
2482	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2013): Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, parallel-group, 24-week study to assess the efficacy, safety and tolerability of macitentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2013-002950-56). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2013-002950-56	A1
2483	Thoraxclinic at the University of Heidelberg (2013): Iloprost for Bridging to Heart Transplantation in Patients with Pulmonary Hypertension and Left Heart Failure (2013-001613-33). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2013-001613-33	A1
2484	Bayer,A.G. (2013): Open-label, international, multicenter, single-arm, uncontrolled, phase IIIb study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) (2013-001759-10). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2013-001759-10	A5
2485	Bayer,A.G. (2013): A multi-center, open-label, randomized cross-over study to compare the acute tolerability and pharmacokinetics of BAY Q 6256 (iloprost; Ventavis) inhalation using the I-Neb nebulizer and the FOX nebulizer in patients with pulmonary arterial hypertension (2013-002783-12). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2013-002783-12	A2/A3
2486	Bayer HealthCare,A.G. (2013): Single dose, double-blind, placebo-controlled, single center, randomized cross-over study to investigate safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of BAY 63-2521 after oral dosing of a 2 mg IR tablet in 20 patients with Raynaud's phenomenon (RP) (2013-001899-38). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2013-001899-38	A1
2487	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2012): Long term, single-arm, open-label extension study of protocol AC-055-305 to assess the safety, tolerability and efficacy of macitentan in subjects with Eisenmenger Syndrome (2012-004411-31). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	2012-004411-31	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	pruefungen/index.html		
2488	Eli Lilly and Company (2013): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tadalafil for Duchenne Muscular Dystrophy (2013-001194-25). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2013-001194-25	A1
2489	GlaxoSmithKline Research & Developement Ltd (2012): An open-label extension study of the long-term safety, tolerability and efficacy of ambrisentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) (2012-001642-17). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2012-001642-17	A1
2490	GlaxoSmithKline Research & Developement Ltd (2012): A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled studyof ambrisentan in subjects with inoperable chronic thromboembolicpulmonary hypertension (CTEPH) (2012-001646-18). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2012-001646-18	A1
2491	Eli Lilly and Company (2012): A Double-Blind Efficacy and Safety Study of the Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Tadalafil in Pediatric Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (2012-002354-23). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2012-002354-23	A1
2492	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2012): A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, Phase 3 study to evaluate the effects of macitentan on exercise capacity in subjects with Eisenmenger Syndrome. (2012-003335-33). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2012-003335-33	A1
2493	Bayer,A.G. (2012): An open-label phase IIIb study of riociguat in patients with in-operable CTEPH, or recurrent or persisting PH after surgical treatment who are not satisfactorily treated and cannot participate in any other CTEPH trial (2012-002104-40). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2012-002104-40	A1
2494	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2012): A MULTI-CENTRE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED,DOUBLE-BLIND, TWO-ARMED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATEEFFICACY AND SAFETY OF IV SILDENAFIL IN THE TREATMENT OF NEONATES WITH PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THENEWBORN (PPHN) OR HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE AND AT RISK FOR PPHN, WITH A LONG TERM FOLLOW-UP INVESTIGATION OF DEVELOPMENTAL PROGRESS 12 AND 24 MONTHS AFTER COMPLETION OF STUDY TREATMENT (2012-002619-24). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2012-002619-24	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
2495	United Therapeutics Corporation (2012): An Open Label Extension Study of UT-15C in subjects with Pulmonary Arterial Hypertension- A long term follow up to protocol TDE-PH-310 (2012-000098-21). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2012-000098-21	A5
2496	United Therapeutics Corporation (2012): A Phase III, International, Multi-Center, Randomized, Double-Blind,Placebo-Controlled, Clinical Worsening Study of UT-15C in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Background Oral Monotherapy. (2012-000097-26). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2012-000097-26	A2/A3
2497	Novartis Pharma Services,A.G. (2012): An open label, three-period, single sequence study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between LCZ696 and sildenafil in subjects with mild to moderate hypertension (2012-001632-64). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2012-001632-64	A5
2498	Bayer,A.G. (2010): Prospective Case Crossover Study to Assess Whether PDE5 Inhibitor Exposure in Men Increases the Risk for the Development of Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) (2010-023586-22). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2010-023586-22	A1
2499	United Therapeutics Corp. (2011): A 16 Week, Open Label, Multi-Centre, Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Effects of a Rapid Dose Titration Regimen of Subcutaneous Remodulin® Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (2011-004631-31). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2011-004631-31	A6
2500	Bayer HealthCare,A.G. (2011): Relative bioavailability and food effect study of two oral liquid formulations in comparison to a 1mg tablet of riociguat to characterize its pharmacokinetic properties in healthy male and female adult subjects in a randomized, open label, 5 fold crossover design (2011-001893-24). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2011-001893-24	A1
2501	Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Med Faculty represented by Universitätsklinikum Heidelberg and its Commercial D (2011): Treatment of patients with metastatic melanoma (AJCC stage IV or III unresectable) with the PDE-inhibitor Tadalafil:A Pilot Trial for "Proof of Principle" (2011-003273-28). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2011-003273-28	A1
2502	Bayer HealthCare,A.G. (2010): Acute hemoDynamic effects of RIociguat (BAY 63-2521) in patients with puLmonary hypertension Associated with diasTolic heart failurE (DILATE 1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study in three ascending dose cohorts. (2010-018436-41).	2010-018436-41	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	[Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
2503	Eli Lilly and Company (2005): An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of the Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Tadalafil in the Treatment of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (2005-002844-24). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2005-002844-24	A5
2504	Bayer,A.G. (2008): Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). (2008-003539-19). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2008-003539-19	A1
2505	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2011): Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, prospective study of bosentan as adjunctive therapy to inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) (2011-000203-41). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2011-000203-41	A1
2506	Bayer,A.G. (2009): Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction (2009-015878-35). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2009-015878-35	A1
2507	GlaxoSmithKline Research & Development, Ltd (2010): A randomized, open label study comparing safety and efficacy parameters for a high and a low dose of ambrisentan (adjusted for body weight) for the treatment of pulmonary arterial hypertension in paediatric patients aged 8 years up to 18 years. (2010-019547-19). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2010-019547-19	A1
2508	Friedrich Schiller University (2010): A prospective, multi-center, randomized, double blinded, placebo-controlled study for the evaluation of Iloprost in the early postoperative period after liver transplantation (2010-022660-12). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2010-022660-12	A1
2509	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2010): An open label, prospective multicenter study to assess the pharmacokinetics, tolerability, safety and efficacy of the pediatric formulation of bosentan two versus three times a day in children with pulmonary arterial hypertension (2010-021825-11). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2010-021825-11	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
2510	GlaxoSmithKline Research & Development, Ltd (2010): An open-label, long term extension study for treatment of pulmonary arterial hypertension in paediatric patients aged 8 years up to 18 years who have participated in AMB112529 and in whom continued treatment with ambrisentan is desired (2010-021572-29). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2010-021572-29	A1
2511	Eli Lilly and Company Limited (2010): A Phase 3b,randomized,double-blind,placebo-controlled parallel-design study to evaluate the efficacy and safety of tadalafil coadministered with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms(LUTS) and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia(BPH) (2010-020604-29). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2010-020604-29	A1
2512	Herz- & Diabeteszentrum NRW (2010): Pathophysiologie der Cheyne-Stokes Atmung: Senkung des pulmonalkapillären Wedge-Drucks als kausaler Therapieansatz (2010-018892-20). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2010-018892-20	A1
2513	Eli Lilly and Company Limited (2009): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect on Unassisted Erectile Function of the Early Use of Tadalafil 5 mg Once a Day and Tadalafil 20 mg On Demand Treatment for 9 Months in Subjects Undergoing Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy (2009-011850-17). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2009-011850-17	A1
2514	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2009): A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Crossover Study to Assess the Effects of a Single Dose of Iloprost Power 15 on Exercise Capacity in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (2009-010703-80). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2009-010703-80	A2/A3
2515	Gilead Sciences, Inc (2009): ARTEMIS-PH: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension (2009-011169-98). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2009-011169-98	A1
2516	GlaxoSmithKline R&D Ltd (2009): AMBITION: A Randomised, Multicenter Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (2009-011150-17). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2009-011150-17	A7

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
2517	Eli Lilly and Company (2009): A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Global Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil Once Daily Dosing for 12 Weeks in Men with Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia. (2009-010739-42). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2009-010739-42	A1
2518	MRN-Medical Research Network GmbH (2008): Double Blind Controlled Clinical Investigation into the Efficacy and Tolerability of subcutaneously administered Treprostinil Sodium in Patients with Severe (inoperable) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (2008-006441-10). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2008-006441-10	A1
2519	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2008): A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, parallel group study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of macitentan in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (2008-006054-17). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2008-006054-17	A1
2520	Gilead Sciences Incorporated (2008): A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group, Event-Driven Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects with Early Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (2008-004405-34). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2008-004405-34	A1
2521	Eli Lilly and Company Limited (2008): A Randomized, Double-Blind, PLacebo-Controlled, Parallel Study to Assess the Efficacy and Safety of Tadalafil (LY450190) Once a Day in Subjects With Erectile Dysfunction Who Are Naive to PDE5 Inhibitors (2008-004222-17). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2008-004222-17	A1
2522	Pfizer Ltd. (2008): A PHASE 2A, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY INVESTIGATING THE DOSE-RESPONSE OF PF-00489791 ON ACUTE HEMODYNAMICS IN SUBJECTS WITH IDIOPATHIC AND FAMILIAL PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (2008-003572-21). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2008-003572-21	A2/A3
2523	Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (2007): Influence of the selective endothelin receptor-blocker Ambrisetan on the portal pressure in patients with cirrhosis (2007-005679-33). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2007-005679-33	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
2524	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2007): SERAPHIN-OL: Study with an ERA in Pulmonary arterial Hypertension to Improve cliNical outcome (Open Label)Long-term single-arm open-label extension study of the SERAPHIN study, to assess the safety and tolerability of macitentan/ACT 064992 in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (2007-003694-27). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2007-003694-27	A5
2525	Deutsches Herzzentrum Berlin, Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (2007): Therapy of PAH - Treatment with Sildenafil in Eisenmenger Patients (2007-002774-64). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2007-002774-64	A1
2526	United Therapeutics Corporation (2006): An Open-Label Extension Trial of UT-15C SR in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (2006-000804-18). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2006-000804-18	A5
2527	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2005): Effects of combination of bosentan and sildenafil versus sildenafil monotherapy on morbidity and mortality in symptomatic patients with pulmonary arterial hypertension - A multicenter, double - blind, randomized, placebo - controlled, parallel group, prospective, event driven Phase IV study (2005-005068-97). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2005-005068-97	A2/A3
2528	Eli Lilly and Company (2008): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil 2.5 and 5 mg Once Daily Dosing for 12 Weeks for the Treatment of Erectile Dysfunction and Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia in Men with Both Erectile Dysfunction and Benign Prostatic Hyperplasia. (2008-004337-25). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2008-004337-25	A1
2529	University of Mainz (2006): Multicentric Prospective Study for Therapy of Erectile Dysfunction after Nerve Sparing Radical Prostatectomy: Sildenafil (50 mg daily dosing) versus intracorporeal injection of Alprostadil (2,5 µg to 10 µg 3/week) (2006-003317-40). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2006-003317-40	A1
2530	ACTELION PHARMACEUTICALS LTD (2006): Effects of bosentan on morbidity and mortality in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis - a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, group sequential, phase III study (2006-001183-24). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2006-001183-24	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
2531	United Therapeutics Corporation (2004): Double blind placebo controlled clinical investigation into the efficacy and tolerability of inhaled treprostinil in patients with severe pulmonary arterial hypertension. (2004-003236-59). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2004-003236-59	A2/A3
2532	Eli Lilly and Company (2008): A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Tadalafil for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (2008-002841-21). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2008-002841-21	A1
2533	Lilly Deutschland GmbH (2008): A Comparison of Psychosocial Outcomes Following Tadalafil Once a Day or PDE5 Inhibitor As Needed in Men With Erectile Dysfunction. (2008-001055-21). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2008-001055-21	A1
2534	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2007): Open-label extension study in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis who completed protocol AC-052-321 / BUILD 3 (2007-001741-18). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2007-001741-18	A1
2535	United Therapeutics Corporation (2006): A 16-Week International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Comparison of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Combination with an Endothelin Receptor Antagonist and/or a Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (2006-000800-17). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2006-000800-17	A6
2536	MEDA,A.B. (2005): Clinical study to evaluate the ability of MUSE to increase erectile function in post-radical prostatectomy patients - Randomised, controlled, open study with two parallel groups comparing MUSE 250 µg to Viagra 50 mg over a treatment period of 9 months (2005-003971-19). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2005-003971-19	A1
2537	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2005): An open-label, long-term, safety, and tolerability extension study using the pediatric formulation of bosentan in the treatment of children with idiopathic or familial pulmonary arterial hypertension who completed FUTURE 1 (2005-001967-70). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2005-001967-70	A1
2538	Pfizer Pharma GmbH (2005): A multi-center, parallel group flexible dose study with a double blind, randomized, placebo controlled phase and an open-label phase to evaluate the quality of erections in men with erectile dysfunction treated with Sildenafil citrate. (2005-000360-45). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	2005-000360-45	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	pruefungen/index.html		
2539	Prof. Sechtem, Department of Cardiology, Robert Bosch Hospital (2006): Application of Sildenafil in patients with documented coronary vasospasm in order to explore the pathophysiology of coronary vasospasm and the therapeutic effects of Sildenafil in patients suffering from coronary spasm (2006-003116-22). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2006-003116-22	A1
2540	Lilly ICOS LLC (2006): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, 5-Group, Multinational Study to Evaluate the Efficacy, Dose Response, and Safety of Tadalafil Once-a-Day Dosing for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia (2006-001958-27). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2006-001958-27	A1
2541	Lilly ICOS LLC (2005): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of the Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitor Tadalafil in the Treatment of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (2005-002692-33). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2005-002692-33	A2/A3
2542	ACTELION Pharmaceuticals Ltd. (2010): Long term, single-arm, open-label extension study of the MUSIC study to assess the safety and tolerability of macitentan in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (2010-024211-13). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2010-024211-13	A1
2543	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2010): Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of macitentan in patients with ischemic digital ulcers associated with systemic sclerosis (2010-022969-95). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2010-022969-95	A1
2544	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2010): Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of macitentan in patients with ischemic digital ulcers associated with systemic sclerosis (2010-022710-77). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2010-022710-77	A1
2545	Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2010): A prospective, multicenter, open-label extension of FUTURE 3 to assess the safety, tolerability and efficacy of the pediatric formulation of bosentan two versus three times a day in children with pulmonary arterial hypertension (2010-021793-12). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	2010-021793-12	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
	pruefungen/index.html		
2546	Bayer HealthCare,A.G. (2010): An interaction study to evaluate changes in blood pressure following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg riociguat tid (dose titration) compared to placebo treatment on the background of stable sildenafil pretreatment in subjects with symptomatic pulmonary arterial hypertension (2010-018863-40). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2010-018863-40	A2/A3
2547	Eli Lilly and Company Limited (2009): Impact of Tadalafil (LY450190) Once a Day or Tadalafil On Demand Compared to Sildenafil Citrate On Demand on Treatment Discontinuation in Patients with Erectile Dysfunction who are Naïve to PDE5 Inhibitors (2009-011318-22). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2009-011318-22	A1
2548	United Therapeutics Corporation (2009): A 16-Week, International, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Oral UT-15C Sustained Release Tablets in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (2009-009366-13). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2009-009366-13	A6
2549	Bayer,A.G. (2008): Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (2008-003610-94). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2008-003610-94	A5
2550	Bayer HealthCare,A.G. (2008): Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). (2008-003482-68). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2008-003482-68	A6
2551	Hospital of the university of munich (2008): Effect of Iloprost inhalation before and during extracorporeal circulation (ECC) on perioperative morbidity and outcome in high risk cardiac surgical patients (2008-002090-12). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2008-002090-12	A1
2552	Bayer,A.G. (2007): A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63-2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with interstitial lung disease (2007-003928-37). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2007-003928-37	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
2553	Bayer HealthCare,A.G. (2007): Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). (2007-000072-16). [Zugriff: 25.08.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2007-000072-16	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Angaben zum Ausschluss von Studien aus der Studienregistersuche für den indirekten Vergleich sind im vorherigen Anhang 4-D1 dargestellt, auf eine Wiederholung der Tabellen wurde aufgrund des Umfangs und der starken Überlappung der beiden Fragestellungen verzichtet.

Studien, die für den indirekten Vergleich für zumindest eine der beiden Interventionen (zu bewertendes Arzneimittel oder zweckmäßige Vergleichstherapie) infrage kämen sind in den Tabellen grau hinterlegt. Es handelt sich dabei um die Treffer 408, 1045 und 1216. Alle drei Einträge beschreiben die Studie SERAPHIN.

Studien, in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie PIT vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet ist, konnten wiederum in der Suche nicht identifiziert werden. Ein indirekter Vergleich ist damit nicht möglich.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-111 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-111 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AC-055-302 – SERAPHIN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war der Nachweis, dass beide mögliche Dosierungen (3 mg und 10 mg) von Macitentan das Risiko für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit symptomatischer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) reduzieren. Sekundäre Ziele waren: - Der Nachweis, dass beide möglichen Dosierungen (3 mg und 10 mg) die körperliche Leistungsfähigkeit, die funktionelle Klasse (*functional class*, FC) nach WHO/NYHA bis zum Ende der Behandlung (*end-of-treatment*, EOT) verbessern sowie das Risiko, aufgrund der PAH zu versterben oder stationär aufgenommen zu werden, bei Patienten mit symptomatischer PAH bis EOT vermindern. - Der Nachweis, dass beide mögliche Dosierungen (3 mg oder 10 mg) von Macitentan die Gesamtmortalität bis EOT und bis zum Ende der Studie (*end-of-study*, EOS) vermindern. - Die Evaluierung von Sicherheit und Verträglichkeit von Macitentan bei Patienten mit symptomatischer PAH.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, ereignisgetriebene Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patienten im 1:1:1-Verhältnis auf die drei Behandlungsgruppen (3 mg Macitentan, 10 mg Macitentan, Placebo) randomisiert wurden. Die Studie beinhaltete eine Screening-Phase (von bis zu 28 Tagen) sowie eine anschließende Behandlungsphase, die sich von der Randomisierung bis zur EOT-Untersuchung erstreckte. Das Ende der Studie (EOS) wurde erreicht, nachdem das Ziel von 285 durch das *Clinical Event Committee* (CEC) bestätigten Ereignissen erreicht wurde. Die EOT-Untersuchung fiel bei Patienten mit der EOS-Untersuchung zusammen, die zu diesem Zeitpunkt noch Studienmedikation erhielten, während sie bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, früher stattfand. Letztere Patienten wurden jedoch ermuntert, auch nach EOT bis zur EOS-Untersuchung in der Studie zu verbleiben. Der Vitalstatus wurde bei allen Patienten zu EOS erhoben, die nicht vorzeitig die Studie abgebrochen hatten (d. h. verstorben waren, die Einwilligungserklärung zurückgezogen hatten oder als *lost to follow-up* erklärt wurden). Patienten, deren (doppelblinde) Behandlung in der Studie vorzeitig aufgrund klinischer Verschlechterung der PAH abgebrochen wurde und die schriftliche Zustimmung von Actelion hierzu erhalten hatten, sowie Patienten, die die Studie wie geplant beendet hatten, konnten an der offenen Extensionsstudie, SERAPHIN OL, teilnehmen. Bei Patienten, die nicht geeignet waren, an der offenen Extensionsstudie SERAPHIN OL teilzunehmen, oder sich gegen eine Teilnahme entschieden hatten, wurde eine 28-tägige Sicherheitsnachbeobachtung nach EOT durchgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach	*Global Protocol Amendment 1 (18. Juli 2008)* - Ausschlusskriterien:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	Da für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine pharmakokinetischen Daten für ACT-064992 vorlagen, sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung von der Studie ausgeschlossen werden. Die Umwandlung zu ACT-132577, dem aktiven Metabolit von Macitentan, wird hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Isozym (CYP) 3A4 katalysiert. Aufgrund dessen wurde die Behandlung mit CYP3A-induzierender Therapie ab vier Wochen vor der Randomisierung und während der Studie untersagt. - Beobachtungsphase für die Wirksamkeitsanalyse: Aufgrund der Halbwertszeit (48 h) des aktiven Metaboliten ACT-132577 sollten Ereignisse, die in einer Zeit von bis zu vier Halbwertszeiten nach der letzten Verabreichung in der doppelblinden Behandlungsphase auftraten, in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen werden. *Global Protocol Amendment* (07. Mai 2009) - Einschlusskriterien: Mit dieser Protokolländerung wurde das Einschlusskriterium modifiziert, das die durch hämodynamische Untersuchungen zu bestätigende PAH-Diagnose beschreibt. Die zum Zeitpunkt der Änderung generell akzeptierte klinische Leitlinie definierte PAH als das Vorliegen eines mittleren PAP (*pulmonary artery pressure*) von > 25 mmHg im Ruhezustand oder von > 30 mmHg unter Anstrengung, eines PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*) ≤ 15 mmHg und einer PVR (*pulmonary vascular resistance*) > 240 dyn × sec/cm.^{5} In den seltenen Fällen, in denen der PCWP nicht zuverlässig bestimmt werden konnte, wurde eine Linksherz-Katheterisierung vorausgesetzt. Das Einschlusskriterium für den mittleren PAP und den PCWP wurden entsprechend aktualisiert, um diese Begebenheit abzubilden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose einen grenzwertigen PVR zeigten und mit der PAH-Therapie vor der Randomisierung angefangen hatten, konnten eine Verringerung des PVR in einem solchen Maße aufweisen, dass sie nicht mehr die Kriterien der PAH-Diagnose erfüllten. Die PVR wurde mit dieser Protokolländerung auf ≥ 320 dyn × sec/cm^5 erhöht. In Übereinkunft mit dem SERAPHIN-Steuerungskomitee wurde die Obergrenze des 6-MWD aus dem Protokoll entfernt, da viele junge Patienten mehr als 475 m in sechs Minuten gehen konnten und dennoch an symptomatischer PAH litten. - Erlaubte Begleitmedikation: Da die Dosierung oraler Diuretika bei PAH-Patienten nicht für einen längeren Zeitraum stabil gehalten werden konnte, wurde die Voraussetzung einer stabilen Dosierung oraler Diuretika für mindestens drei Monate vor Randomisierung auf einen Monat reduziert. Während der Behandlungsphase waren Veränderungen der Dosierung erlaubt. *Global Protocol Amendment 3 (22. September 2009)* - Vergrößerung der Stichprobengröße: Ausgehend von der Auswertung aller Morbiditäts- und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mortalitätsereignisse, die von Actelion verblindet durchgeführt wurde, wurde die Stichprobengröße auf 699 erhöht. *Global Protocol Amendment 4 (23. September 2011)* - Statistische Interpretation der Ergebnisse: Die statistische Inferenz der Ergebnisse wurde dahingehend verändert, dass die Studie dann als positiv gewertet wird, wenn beide Dosierungen sich gegenüber Placebo als überlegen zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nach der Herangehensweise von Bonferroni erweisen, um eine Kompensation für multiples Testen zu ermöglichen. Es wurden keine Änderungen an der abschließenden Analyse oder am zugehörigen *alpha spending* vorgenommen.
4	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	*Einschlusskriterien* Infrage kommende Patienten mussten alle der folgenden Einschlusskriterien vor Einleitung der Therapie erfüllen: - Unterschriebene Einverständniserklärung vor Durchführung jeglicher durch die Studie vorgeschriebener Prozeduren - Symptomatische PAH der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse II bis IV - PAH, die zu einer der Gruppen 1.1 bis 1.3 der Venediger Klassifikation zählt: o Idiopathisch o Familiär o Im Zusammenhang mit: ▪ Kollagenosen ▪ Einfachen (Vorhofseptumdefekte, Ventrikel-Septumdefekte, offener Ductus arteriosus) angeborenen Shunts des systemischem zum pulmonaren Kreislauf, mindestens ein Jahr nach ihrer chirurgischen Korrektur ▪ HIV-Infektionen ▪ Medikamenten und Toxinen - Bestätigung der PAH-Diagnose durch hämodynamische Untersuchungen vor der Randomisierung mit den folgenden Eigenschaften: o Mittlerer PAP > 25 mmHg o PCWP oder linksventrikulärer, enddiastolischer Druck (*left ventricular end diastolic pressure*, LVEDP) ≤ 15 mmHg o PVR im Ruhezustand von 320 dyn × sec/cm^5 Bei Patienten, die an der pharmakokinetischen/ pharmakodynamischen Substudie teilnehmen sollten, wurde vorausgesetzt, dass die hämodynamische Untersuchung höchstens drei Monate vor der Randomisierung stattgefunden hatte. Bei allen anderen Patienten sollte die hämodynamische Untersuchung nicht länger als ein Jahr vor Randomisierung stattgefunden haben. *Wie oben beschrieben wurden in der Protokolländerung 2 die Einschlusskriterien für mPAP, PCWP, PVR von ≥ 25 mmHg,*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		< 15 mmHg bzw. 240 dyn × sec/cm^5 zu > 25 mmHg, ≤ 15 mmHg bzw. 320 dyn × sec/cm^5 geändert. - 6-MWD ≥ 50 m zu Screening und Randomisierung *Aufgrund der Protokolländerung 2 wurde das obere Limit der 6-MWD (475 m) aus den Einschlusskriterien entfernt.* Der zu Screening und Randomisierung durchgeführte 6-MWT musste die folgenden Kriterien erfüllen: o Die 6-MWD musste > 50 m betragen, sonst wurde der Patient nicht in die Studie eingeschlossen. o Die zweite 6-MWD (6-MWD#2 zur Randomisierung) musste > 50 m betragen und innerhalb von 10 % von 6-MWD#1 liegen oder ein dritter Test (6-MWD#3) musste durchgeführt werden. o Die 6-MWD#3 (zur Randomisierung) musste > 50 m betragen und innerhalb von 10 % von 6-MWD#2 liegen oder der Patient wurde nicht eingeschlossen. - Männlich oder weiblich und 12 Jahre oder älter Gebärfähige Frauen* durften an der Studie teilnehmen, wenn sie einen negativen Schwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung besaßen und durchgehend sowie korrekt (vom Screening bis zu 28 Tage nach Abbruch der Studienmedikation) eine zuverlässige Verhütungsmethode mit einem Pearl-Index kleiner 1 % (orale hormonale Kontrazeptiva, Implantate, vaginale Hormonringe, intrauterine Systeme oder Tubenligaturen, jedoch nur in Kombination mit Kondomen) benutzten, sexuell abstinent waren oder einen vasektomierten Partner hatten. *Aufgrund der Protokolländerung 3 wurden die Voraussetzungen für Tubenligatur insofern näher erläutert, dass Tubenligaturen nur in Kombination mit Kondomen gezählt wurden.* *Frauen wurden dann als gebärfähig gesehen, sofern sie nicht eines der folgenden Kriterien erfüllten: • Vorangegangene bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie • Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, durch einen spezialisierten Gynäkologen bestätigt • Vor der Geschlechtsreife, XY-Genotyp, Turner-Syndrom, uterine Agenesis • Alter > 50 Jahre und ohne Hormonersatztherapie innerhalb der letzten zwei Jahre vor Screening, mit Amenorrhö für mindestens die letzten 24 Monate vor Screening und einem Serumspiegel an follikelstimulierendem Hormon von > 40 IU/l, sofern der Untersucher keine ausreichenden Nachweise besaß, um davon auszugehen, dass die Frau postmenopausal war. *Aufgrund von Protokolländerung 2 wurde eine Erläuterung zur Bestimmung des Serumspiegels an follikelstimulierendem Hormon hinzugefügt, die aussagte, dass die Bestimmung dann durchzuführen sei, wenn der Untersucher unzureichende Nachweise besaß, um den postmenopausalen Status der Frau zu bestimmen.*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien Infrage kommende Patienten durften keines der folgenden Ausschlusskriterien vor Einleitung der Therapie erfüllen: - PAH, die mit portalem Hochdruck, Schilddrüsenstörungen, Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher, angeborenen hämorrhagischen Teleangiektasien, Hämoglobinopathien, myoproliferativen Störungen oder Splenektomie assoziiert ist - PAH, die mit nicht korrigierten einfachen, kombinierten oder komplexen (korrigiert oder nicht korrigiert) Shunts des systemischen zum pulmonalen Kreislauf assoziiert ist - PAH, die mit signifikanten venösen oder kapillaren Einwirkungen (> 15 mmHg), bekannter Venenverschlusskrankheit und pulmonar-kapillarer Hämangiomatose assoziiert ist - Persistierender pulmonarer Bluthochdruck des Neugeborenen - Pulmonarer Bluthochdruck der Gruppen 2 bis 5 der Venediger Klassifikation - Moderate bis schwere obstruktive Lungenerkrankung: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde / forcierte Vitalkapazität (FEV1/FVC) < 70 % und FEV1 < 65 % des erwarteten Wertes nach Anwendung eines Bronchodilatators - Moderate bis schwere restriktive Lungenerkrankung: gesamte Lungenkapazität < 60 % des normalerweise zu erwartenden Wertes - Moderate bis schwere Leberstörungen, z. B. Child-Pugh-Klasse B oder C - Geschätzte Kreatinin-Ausscheidung < 30 ml/min (*dieses Kriterium wurde aufgrund der Protokolländerung 1 hinzugefügt*) - Serumspiegel von Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 1,5 × höher als Obergrenze des Normbereiches (*upper limit of normal*, ULN) - Hämoglobin < 75 % unter der Untergrenze des Normbereiches - Systolischer Blutdruck < 100 mmHg - Akute oder chronische Einschränkungen (mit Ausnahme von Dyspnoe), die die Fähigkeiten limitieren, die Erfordernisse der Studie zu erfüllen. - Schwanger oder stillend - Bekannte, gleichzeitige lebensbedrohende Erkrankung mit einer Lebenserwartung < 12 Monate - Körpergewicht < 40 kg - Jeglicher Zustand, der die Einhaltung des Protokolls oder die Adhärenz zur Therapie beeinträchtigt - Kürzlich (< 8 Wochen vor Randomisierung) begonnenes oder geplantes kardiopulmonares Rehabilitationsprogramm, das auf Bewegung basiert - Behandlung mit Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERA) innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung - Systemische Behandlung innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung mit Immunsupressiva: Calcineurin oder mTOR-Inhibitoren (z. B. Cyclosporin A und Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus) - Behandlung mit CYP3A-induzierenden Therapien innerhalb von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vier Wochen vor Randomisierung (*dieses Kriterium wurde aufgrund von Protokolländerung 1 hinzugefügt*) - Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln der gleichen Klasse wie das Studienmedikament oder einem seiner Inhaltsstoffe - Geplante Behandlung oder Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat innerhalb eines Monats vor Randomisierung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Indien, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Weißrussland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Intervention* Macitentan 3 mg *Formulierung* Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 3 mg Wirkstoff *Anwendung* Einmal täglich *Intervention* Macitentan10 mg *Formulierung* Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 10 mg Wirkstoff *Anwendung* Einmal täglich *Intervention* Placebo *Formulierung* Filmtabletten zur oralen Aufnahme, identisch im Aussehen zu Macitentan *Anwendung* Einmal täglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	*Primärer Wirksamkeitsendpunkt* Das primäre Ziel der Reduktion des Risikos für ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis wurde untersucht als Zeit vom Beginn der Behandlungsphase bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis bis zu EOT, definiert als: - Tod oder Auftreten eines therapiebedingten unerwünschten Ereignisses (UE) mit tödlichem Ausgang, dass innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Studienmedikation auftrat *oder* - Atriale Septostomie oder Hospitalisierung für eine atriale Septostomie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder - Lungentransplantation oder Hospitalisierung für eine Lungentransplantation *oder* - Initiierung einer intravenösen (i. v.) oder subkutanen (s. c.) Prostanoid-Gabe (z. B. Epoprostenol, Treprostinil) oder Hospitalisierung zur Initiierung einer i. v. oder s. c. Prostanoid-Gabe *oder* - Andere Verschlechterung der PAH Andere Verschlechterung der PAH war definiert als das kombinierte Auftreten der folgenden drei Ereignisse bei einem Patienten: o Eine Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert, bestätigt durch zwei 6-MWTs, die an unterschiedlichen Tagen innerhalb von zwei Wochen durchgeführt wurden *und* o Verschlechterung der PAH-Symptome, die mindestens eines der beiden folgenden einschloss: ▪ Anstieg der FC nach WHO oder keine Veränderung bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse IV zum Basiswert ▪ Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens, die nicht auf optimierte Therapie mit oralen Diuretika ansprachen *und* o Notwendigkeit neuer PAH-Behandlung (jedoch nur nach Beendigung der Studienmedikation) inklusive: ▪ Orale oder inhalierte Prostanoide (z. B. Iloprost) ▪ Orale Phosphodiesterase-Inhibitoren (z. B. Sildenafil) ▪ ERAs (z. B. Bosentan, Ambrisentan) ▪ Intravenöse Diuretika Die Ereignisse zur Analyse des primären Endpunktes wurden in verblindeter Weise von einem CEC begutachtet und bewertet. *Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte* - Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6 - Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT, einschließlich: o Tod wegen PAH (nach Beurteilung des CEC) bis EOT + sieben Tage oder Auftreten eines therapiebedingten UEs mit tödlichem Ausgang wegen PAH, der bis zu vier Wochen nach EOT auftritt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder ○ Hospitalisierung wegen PAH bis EOT + sieben Tage - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT + sieben Tage oder Auftreten eines therapiebedingten UEs mit tödlichem Ausgang, das bis zu vier Wochen nach EOT auftritt - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS *Explorative Wirksamkeitsendpunkte* - Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten - Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten - Erreichen oder Erhalten einer 6-MWD von ≥ 380 m - Veränderung des *N-terminal pro-B type natriuretic peptide* (NT-pro-BNP) vom Basiswert bis Monat 6 - Veränderung der Lebensqualität (Quality of Life, QoL) vom Basiswert zu allen Untersuchungszeitpunkten, gemessen mit dem SF-36-Fragebogen bei allen Patienten mit einem Alter ≥ 14 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung *Sicherheitsendpunkte* - UEs bis zu 28 Tage nach EOT - Schwerwiegende UEs (SUEs) bis zu 28 Tage nach EOT - UEs, die zu vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation führen - UEs von gesondertem Interesse (Leberstörungen und abnormale Leberfunktion, Senkung des Hämoglobins, Ödeme und Hypotonie) bis zu 28 Tage nach EOT - Deutliche Auffälligkeiten der Laborwerte bis zu 28 Tage nach EOT Pharmakoökonomische Endpunkte - Anzahl pro Jahr an Hospitalisierungen jeglicher Ursache und wegen PAH vom Basiswert bis EOT - Anzahl pro Jahr an Tagen mit stationärem Aufenthalt jeglicher Ursache und wegen PAH vom Basiswert bis EOT *Imputationsmethoden des primären Wirksamkeitsendpunkts* Der primäre Endpunkt wurde bestimmt als Differenz zwischen Datum des Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis und dem Datum des Starts der Behandlungsphase. Bei Patienten, die randomisiert wurden, aber nie die Intervention erhielten, wurde das fehlende Datum der Behandlungsinitiation durch das Datum der Randomisierung ersetzt. Aufgrund seiner Anlage wurde keine Imputation für den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt. Patienten ohne CEC-bestätigtes Ereignis für den primären Endpunkt wurden rechtszensiert zum frühsten Zeitpunkt zwischen Beendigung der Intervention + sieben Tage und dem EOS-Datum. Ergebnisse randomisierter Patienten, deren Wirksamkeitsergebnisse wegen Protokollverletzungen in Bezug auf die Einverständniserklärung nicht verwendbar waren, wurden zum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Starttag der Behandlung zensiert. Fehlte eine Untersuchung zur Bestätigung der klinischen Verschlechterung der PAH (z. B. der konfirmatorische zweite 6-MWT), wurde die Qualifikation dieses Ereignisses zum Einschluss in die Analyse des primären Endpunktes dem klinischen Urteil des CEC überlassen. *Imputationsmethoden der sekundären Wirksamkeitsendpunkte* Zur Minimierung fehlender Werte und um die Daten zu den relevanten geplanten Untersuchungen zu analysieren, wurden alle aufgezeichneten Erhebungen bis zu EOT + sieben Tage der am meisten geeigneten Untersuchung anhand des am besten passenden Zeitfensters für diese Untersuchung zugeordnet. Die Fenster basierten auf der Anzahl der Tage der Behandlung (Studientage), wie in der untenstehenden Tabelle gezeigt. Zum Beispiel wenn eine als EOT gekennzeichnete Erhebung 200 Tage nach Start der Behandlung stattfand, dann wurde diese Erhebung der Untersuchung zu Monat 6 zugerechnet. Ohne die Festlegung dieser Zeitfenster wäre die Erhebung nicht der Analyse zu Monat 6 zugerechnet worden. **Table 1 Time-windows for all assessments up to EOT + 7 days** Mapping of all visits to: / Study day (nominal value) / Lower limit study day / Upper limit study day Month 3: 90 / 2 / 135 Month 6: 180 / 136 / 270 Month 12: 360 / 271 / 450 Month 18: 540 / 451 / 630 Month 24: 720 / 631 / 810 Month 30: 900 / 811 / 990 Month 36: 1080 / 991 / 1170 Month 42: 1260 / 1171 / 1350 Month 48: 1440 / 1351 / 1530 Month 54: 1620 / 1531 / 1710 Source: SAP [Appendix 16.1.9.1] The time-window for each visit was calculated as follows: upper limit of the visit + mid-point of the interval between two visits. Quelle: Studienbericht SERAPHIN Wenn mehr als eine Erhebung in dasselbe Zeitfenster fiel, wurde der Wert, der am nächsten zum geplanten Zeitpunkt erhoben wurde, verwendet. Bei Werten, die äquidistant zu dem geplanten Zeitpunkt waren, wurde die letzte Erhebung in die Analyse eingeschlossen. Wenn mehr als ein Wert am selben Tag erhoben wurde, wurde der schwerste Wert verwendet (z. B. bei der 6-MWD der niedrigste Wert. <u>Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6</u> Als Basiswert der 6-MWD wurde die Distanz des letzten zu Screening (6-MWD#1) und Randomisierung (6-MWD#2, 6-MWD#3) vor Therapiebeginn durchgeführten 6-MWTs verwendet. Die Daten eines Patienten wurden als auswertbar betrachtet, wenn der Patient einen Basiswert und einen Wert zu Monat 6 aufwies. Fehlten Daten, so wurden diese mithilfe der folgenden Imputationsregeln ersetzt: Der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswert, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage) wurde zur Ersetzung des fehlenden Wertes fortgeschrieben, sofern keines der folgenden Kriterien zutraf: - Wenn der Patient vor oder am letzten Tag des Monat-6-Fensters verstarb, wurde der fehlende Wert durch eine Distanz von 0 m ersetzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Wenn der Patient ein CEC-bestätigtes Ereignis erlebt hatte und bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters am Leben war und keinen 6-MWD-Wert zwischen Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag (inklusive) des Monat-6-Fensters besaß, wurde eine *Worst case*-Imputation vorgenommen. Der imputierte Wert war das 25. Perzentil der geordneten Verteilung aller verfügbaren Werte im gleichen Analysesatz. Die verfügbaren Werte wurden in Monat 6 aus den Daten der Patienten entnommen, die für dieses Zeitfenster 6-MWD-Ergebnisse aufwiesen. Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode immer noch keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt. <u>Veränderung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6</u> Die Daten eines Patienten wurden als auswertbar betrachtet, wenn der Patient einen Basiswert und einen Wert zu Monat 6 aufwies. Wenn Werte fehlten, wurde der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswert, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage) fortgeschrieben. Wenn der Patient ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis erlebt hatte oder verstorben war und keinen WHO-/NYHA-Klasse-Wert zwischen Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag des Monat-6-Fensters besaß, wurde der Wert durch WHO-/NYHA-Klasse IV ersetzt. Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode immer noch keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt. <u>Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT</u> Die Zeit bis zum Tod wegen PAH oder zur Hospitalisierung wegen PAH wurde bestimmt als Zeit zwischen Beginn der Intervention und dem ersten Auftreten des Todes wegen PAH oder der Hospitalisierung wegen PAH bis zu EOT + sieben Tage. Patienten ohne Ereignis wurden zum frühsten Datum zwischen Datum der Beendigung der Studienmedikation + sieben Tage und dem EOS-Datum rechtszensiert, sofern sie nicht zuvor aus anderen Gründen als der PAH verstorben waren. In diesem Falle wurden sie zum Datum des Todes zensiert. <u>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT</u> Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT wurde bestimmt als Zeit zwischen Beginn der Intervention + sieben Tage und Tod bis zu EOT + sieben Tage. Patienten ohne Ereignis wurden zum frühesten Datum zwischen Datum der Beendigung der Studienmedikation + sieben Tage und dem EOS-Datum rechtszensiert. <u>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT</u> Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT wurde bestimmt als Zeit zwischen Beginn der Intervention und Tod bis zu EOS. Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ohne Ereignis wurden zum EOS-Datum rechtszensiert. *Imputationsmethoden der explorativen Endpunkte* Borg-Dyspnoe-Index Der Basiswert des Borg-Dyspnoe-Index war der Wert, der bei der gleichen Erhebung bestimmt wurde wie der Basiswert der 6-MWD. Ein Patient wurde als auswertbar angesehen, wenn er eine Erhebung zum Basiswert und Monat 6 besaß. Wenn Werte für die Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6 fehlten, wurde der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswerts, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage) zur Ersetzung des fehlenden Wertes fortgeschrieben. Wenn der Patient ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis erlebt hatte oder verstorben war und keine Erhebung des Borg-Dyspnoe-Index zwischen Auftreten des Ereignisses und dem betreffenden Zeitpunkt besaß, wurde der fehlende Wert durch den Wert „10“ ersetzt. Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode immer noch keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt. SF-36-Score Für die Auswertung des SF-36-Scores wurden Patienten als auswertbar angesehen, wenn sie eine Erhebung zum Basiswert und zu Monat 6 besaßen. Wenn Werte für die Veränderung des SF-36-Scores vom Basiswert bis Monat 6 fehlten, wurde der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswert, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage) zur Ersetzung des fehlenden Wertes fortgeschrieben. Wenn der Patient ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis erlebt hatte oder verstorben war und keine Erhebung des SF-36-Scores zwischen Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag des Monat-6-Fensters besaß, wurde der fehlende Wert wie in der folgenden Tabelle beschrieben ersetzt: **Table 2 Worst case imputation rule for SF-36 scores** Direction of worsening (increase/decrease) / Type of worst value[1] for absolute change (minimum/maximum) SF-36 (health transition): increase / maximum SF-36 (8 domain scores): decrease / minimum SF-36 (component summary scores): decrease / minimum Source: SAP [Appendix 16.1.9.1] [1] Observed in all patients of the same treatment group in the analysis set. Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode immer noch keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt. NT-pro-BNP Die fehlenden Werte für NT-pro-BNP wurden ersetzt durch den letzten Wert der nach der Basiswertbestimmung bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS Die Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS wurde bestimmt als Zeit zwischen Beginn der Intervention und Tod bis zu EOS. Patienten ohne Ereignis wurden zum EOS-Datum zensiert, sofern sie nicht zuvor aus anderen Gründen als der PAH verstorben waren. In diesem Falle wurden sie zum Datum des Todes zensiert. *Imputationsmethoden der Sicherheitsendpunkte* Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Erhöhung der ALT oder AST von > 3 × ULN wurden Patienten, die eine therapiebedingte Unregelmäßigkeit aufwiesen, zum frühestmöglichen Zeitpunkt zwischen Datum des Todes (falls vorhanden) und Datum des EOT + 28 Tage zensiert. Wiesen Patienten eine Unregelmäßigkeit auf, wurde die Zeit bis zum Auftreten berechnet durch das Datum des ersten Auftretens der therapiebedingten Unregelmäßigkeit im Leberfunktionstest – Datum der ersten Dosis der Studienmedikation +1. Für die zusätzliche Analyse der Zeit bis zur Erholung von einer Erhöhung der ALT oder AST von > 3 × ULN wurden nur Patienten mit therapiebedingten Unregelmäßigkeiten im Leberfunktionstest berücksichtigt. Die Zeit bis zur Auflösung wurde berechnet als Datum der Erholung von der therapiebedingten Unregelmäßigkeit im Leberfunktionstest – dem Startdatum +1. Wenn das Ereignis einer therapiebedingten Unregelmäßigkeit im Leberfunktionstest noch anhielt, wurde als Zensier-Datum das Datum des letzten Leberfunktionstests – Datum des Auftretens + 1 verwendet. Gab es keine nachfolgenden Bestimmungen der Leberfunktion, wurde das letzte verfügbare Follow-up-Datum (der Studie) oder das Datum des Todes als Zensier-Datum verwendet. Die Zeitfenster zur Zuordnung Leberfunktionsstörungen zu Untersuchungen ist im SAP berichtet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	*Wirksamkeitsendpunkte* Vor dem Aufheben der Verblindung wurden die folgenden Veränderungen gegenüber den im Protokoll definierten Endpunkten im statistischen Analyseplan (SAP) beschrieben: - Der im Protokoll beschriebene sekundäre Endpunkt der „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse von Basiswert bis Monat 6“ wurde klargestellt zu „Anteil der Patienten, die eine Veränderung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6 zeigten“. - Der im Protokoll beschriebene sekundäre Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT, der die Kriterien Tod wegen PAH oder Auftreten eines therapiebedingten UEs, das zur permanenten Beendigung der Studienmedikation mit tödlichem Ausgang wegen PAH führt und innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Studienmedikation auftritt oder Hospitalisierung wegen PAH, einschloss“ wurde klargestellt zu „Tod wegen PAH (nach Beurteilung des CEC) bis EOT + sieben Tage oder Auftreten eines therapiebedingten UEs mit tödlichem Ausgang wegen PAH, der bis zu vier Wochen nach EOT auftritt oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT + sieben Tage“. - Der im Protokoll beschriebene sekundäre Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Zeit bis zum Auftreten eines therapiebedingten UEs, das zur permanenten Beendigung der Studienmedikation mit tödlichem Ausgang wegen PAH führt und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Studienmedikation auftritt“ wurde klargestellt zu „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT + sieben Tage oder Auftreten eines therapiebedingten UEs mit tödlichem Ausgang, das bis zu vier Wochen nach EOT auftritt“. - Der im Protokoll beschriebene explorative Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ wurde zum sekundären Endpunkt geändert. - Die Regel zur Zensierung der Zeit bis Tod jeglicher Ursache bis EOS wurde hinzugefügt. - Der Basiswert der 6-MWD wurde dahingehend verändert, dass die Screening-Erhebung der 6-MWD (6-MWD#1) neben den 6-MWD-Werten zur Randomisierung (6-MWD#2 und 6-MWD#3) ebenfalls eingeschlossen wurde. Dadurch wurde der Einschluss von Patienten ermöglicht, die keinen 6-MWD#2 oder 6-MWD#3 vor Beginn der Studienmedikation aufwiesen. Für die numerischen sekundären und explorativen Wirksamkeitsendpunkte, wurde die Definition der Veränderung von Basiswert zu Monat 6 klargestellt durch die Festlegung geeigneter Zeitfenster. - Die Scores, die in der Untersuchung der Lebensqualität mithilfe des SF-36-Fragenbogens betrachtet werden sollten, wurden folgendermaßen näher erläutert: o Die acht Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden o Die Summenskalen: körperliche und psychische Summenskala o Das Zusatzitem Veränderung der Gesundheit - Die Veränderung im Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6 wurde mit Ersetzungsregeln zusätzlich zum explorativen Endpunkt der Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten versehen. - Subgruppen zur Wirksamkeitsanalyse wurden spezifiziert, um die Konsistenz des Behandlungseffektes zwischen Patienten mit Unterschieden der Charakteristik zum Basiswert zu untersuchen. - Der Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS“ wurde im SAP definiert. *Sicherheitsendpunkte* Die folgenden Veränderungen an Sicherheitsendpunkten wurden in SAP beschrieben: - Die EKG-Variablen HR, PR (PQ), QRS und QT wurden spezifiziert und das QT-Intervall wurde nach Herzfrequenz mithilfe der Fridericia-Formel auf Basis der ICH-E14-Leitlinien korrigiert (QTc). - Die Vitalzeichen wurden als systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Pulszahl spezifiziert. Das Gewicht wurde als zusätzliches Vitalzeichen hinzugefügt. - Subgruppen für die Sicherheitsevaluation wurden spezifiziert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Imputationsmethoden der Wirksamkeitsparameter Die folgenden Veränderungen an den Imputationsregeln wurden in den SAP eingeführt: - Bei Patienten, die randomisiert wurden und keine Studienmedikation erhielten, wurde das Randomisierungsdatum als Startdatum für die Berechnung aller Endpunkte verwendet. Das Datum wurde außerdem zur Identifikation des Basiswertes bei diesen Patienten verwendet. - Die Imputationsregeln, wie sie im Protokoll für die 6-MWD-Daten beschrieben wurden, wurden im SAP modifiziert. - Die Imputationsregel für die hämodynamischen Endpunkte wurde beschrieben als Imputation des schlechtesten Wertes, der bei allen Patienten in derselben Behandlungsgruppe und demselben Analysesatz beobachtet wurde.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die ursprünglich geplante Fallzahl der Studie betrug 525 Patienten (175 Patienten pro Behandlungsgruppe bei einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1). Ziel der Studie war die Detektion einer Hazard Ratio von 0,5472 für Macitentan gegenüber Placebo in der Zeit bis zum ersten Morbiditäts- und Mortalitätsereignis in mindestens einer Dosis-Gruppe. Insgesamt 285 Ereignisse wurden benötigt, um eine Differenz mit einem nominalen α-Fehler von 0,005 (zweiseitig) je Macitentan-Dosierung (3 mg und 10 mg) und einer statistischen Power von 90 % unter Verwendung des Log-Rank-Tests zu erhalten. Die Fallzahlbestimmung wurde mit der aktuellsten verfügbaren Version von East™ durchgeführt. Es wurde davon ausgegangen, dass die Zielzahl an Ereignissen (285) innerhalb eines Maximums von 4,1 Jahren erreicht würde, wenn: - die jährliche Ereignisrate in der Placebo-Gruppe 35 % betrüge (Hazard Ratio von 0,5472); - die Zensurrate 5 % in allen Behandlungsarmen betrüge (Hazard-Rate der Abbrüche 0,0513; Patienten sollten zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruches plus eine Woche zensiert werden); - 525 Patienten (200 pro Jahr) über einen Zeitraum von 2,65 Jahren in die Studie aufgenommen würden. Am 9. Juni 2009 stellte Actelion fest, dass die verblindete Gesamtrate für Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisse etwa 19,6 % betrug, und somit unter der zur Anfang geschätzten Rate von 25,6 % lag. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Anzahl an Patienten, die benötigt würden, um das Ziel von 285 Patienten zu erreichen, auf 699 erhöht, um somit der geplanten Studiendauer zu genügen. Daher wurde die Fallzahlplanung im Studienprotokoll durch Protokolländerung 3 folgendermaßen geändert: 285 Ereignisse sollten innerhalb eines Maximums von 4,5 Jahren beobachten werden, vorausgesetzt: - die jährliche Ereignisrate in der Placebo-Gruppe betrüge 24,8 % (Hazard-Rate von 0,2847); - die Verringerung der Ereignisrate durch die aktive Behandlung betrüge 41,8 % (Hazard Ratio von 0,5472); - die Zensurrate betrüge 5 % in allen Behandlungsarmen (Hazard-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Rate der Abbrüche 0,0513; Patienten sollten zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruches plus eine Woche zensiert werden); - 699 Patienten (200 pro Jahr) würden innerhalb eines Zeitraums von 3,5 Jahren in die Studie aufgenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen zur Wirksamkeitsanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes Randomisierungssystem mithilfe von Interactive Voice Response (IVR) oder Interactive Web Response (IWR). Das genannte Randomisierungssystem wurde durch einen unabhängigen Dienstleister, ClinPhone Plc. (Vereinigtes Königreich), bereitgestellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die Behandlungsgruppen mit 3 bzw. 10 mg Macitentan oder Placebo verteilt. Die Randomisierung wurde nach Zentren stratifiziert, die verwendete Blockgröße war eine Kombination von 3 und 6. Der ursprüngliche Block, der einem Zentrum zugeteilt wurde, enthielt drei Einträge, alle weiteren Blöcke enthielten sechs Einträge.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Jedem Patienten wurde ein einzigartiger vierstelliger Randomisierungscode zugeteilt. Dieser Randomisierungscode wurde strikt vertraulich behandelt. Die folgenden autorisierten Personen erhielten von ClinPhone den Randomisierungscode als passwortgeschützte Datei auf CD-ROM und als Ausdruck in einem versiegelten Umschlag: die Global-Quality-Management(GQM)-Abteilung von Actelion, Catalent Pharma Solutions (das auch für die Erstellung des Notfallumschlags verantwortlich war) und das Statistical Data Analysis Center. Um auf die CD-ROM zuzugreifen, musste das IVRS kontaktiert und das Passwort angefordert werden. Das Passwort wurde nur an autorisierte Personen ausgegeben. Der Autorisierungscode sollte durch die Global-Quality-Management-Abteilung von Actelion erst dann gebrochen/entblindet und für die Datenanalyse zugänglich gemacht werden, wenn die Studie geschlossen wäre, d. h. die Studie vollständig, die Protokollverletzungen bestimmt und der klinische Datensatz als vollständig, korrekt und festgesetzt bestimmt wäre.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes Randomisierungssystem mithilfe von Interactive Voice Response (IVR) oder Interactive Web Response (IWR). Das genannte Randomisierungssystem wurde durch einen unabhängigen Dienstleister, ClinPhone Plc. (Vereinigtes Königreich), bereitgestellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die	a + b) Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet. c) Das CEC bewertete alle Mortalitäts- und Morbiditätsereignisse in verblindeter Art und urteilte (zustimmend oder ablehnend), ob diese Ereignisse in die Analyse des primären Endpunktes aufgenommen werden sollten. Zusätzlich urteilte das CEC darüber, ob Todesfälle, die für den primären Endpunkt gewertet wurden, durch PAH ursächlich ausgelöst wurden. Untersucher und Studienmitarbeiter sollten verblindet bleiben, auch wenn der Patient sich weigerte, an den Studienprozeduren teilzunehmen, ein unerwünschtes Ereignis auftrat oder er starb. Lediglich wenn der Patient einen medizinischen Notfall erlebte, dessen Behandlung durch die Kenntnis der Studienmedikation verbessert werden konnte, wurde die Verblindung aufgehoben. Im Falle einer Notfallentblindung wurde die Studienmedikation des Patienten mithilfe des IVRS-/IWRS-Entblindungsprozesses und anhand seiner Randomisierungsnummer identifiziert. Die Durchführung einer Entblindung während der Studie musste durch den Untersucher klar begründet und erklärt werden. In jedem Fall musste Actelion so schnell wie möglich von der Entblindung informiert werden. War eine Entblindung über das IVRS nicht möglich, musste der Klinische Projektleiter bei Actelion den GQM-Assistenten kontaktieren, um den Entblindungsprozess zu initiieren. Der GQM-Assistent war angewiesen, die Entblindung zu überwachen und sie in einem Logbuch zu vermerken, das nur ihm zugänglich war. Entblindungen mussten detailliert mit Datum und Zeit der Entblindung sowie der Unterschrift des Untersuchers berichtet werden. Dieser Bericht wurde dem Fallberichtsformular angehängt. Am Ende der Studie wurden diese Informationen bei Actelion archiviert. Von Actelion berichtete unerwartete schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen, wurden systematisch entblindet und den verantwortlichen Gesundheitsbehörden, internationalen Ethikkomitees, institutionellen Review-Boards sowie den Untersuchern in Übereinstimmung mit geltenden Regularien übermittelt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Nullhypothese war unabhängig von der getesteten Dosierung Macitentan (3 mg oder 10 mg), sodass kein Unterschied zwischen Macitentan und Placebo im Risiko für das erste Auftreten eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis bis EOT (dem primären Endpunkt) besteht. Um den studienübergeordneten α-Fehler auf einem zweiseitigen, „beweiskräftigen“ (und statistisch hoch signifikanten) Niveau von 0,01 zu kontrollieren, wurde jeder Vergleich zwischen aktiver Medikation und Placebo zu einem nominalen α-Fehler-Niveau von 0,005

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(zweiseitig) nach Bonferroni, ausgehend vom primären Endpunkt, getestet. Alternativ konnte die Studie „positiv“ zu einem globalen Signifikanzniveau von 0,05 (statistisch signifikant) erklärt werden. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen nach Bonferroni, wurde der Vergleich zwischen aktiver Medikation und Placebo zu einem nominalen α-Fehler-Niveau von 0,025 (zweiseitig), ausgehend vom primären Endpunkt, getestet. Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch für jede Dosierungsgruppe in der Reihenfolge der Endpunkte 6-MWD (Wilcoxon Rangsummentest), WHO-/NYHA-Klasse (nach Fishers exaktem Test), Zeit bis zu Tod oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT und Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT und EOS (jeweils Log-Rank-Test). Statistische Signifikanz wurde nur angenommen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: - Das vordefinierte nominale Signifikanzniveau ($p < \alpha/2$, zweiseitig) wurde für den primären Endpunkt der gleichen Dosierungsgruppe erreicht. - Das vordefinierte nominale Signifikanzniveau ($p < \alpha/2$, zweiseitig) wurde für alle in der Sequenz vorrangigen Endpunkte der gleichen Dosierungsgruppe erreicht. Je Dosierungsgruppe war α zweiseitig 0,01 für eine beweiskräftige und 0,05 für eine positive Studie. p-Werte, die außerhalb der vordefinierten kontrollierten Sequenz berechnet wurden, besitzen eine rein deskriptive Bedeutung. Aufgrund der hierarchisierten Testprozedur war keine weitere Adjustierung des α-Fehlers notwendig. Konfirmatorische Ansprüche können nicht aufgrund von Variablen getroffen werden, die in der Reihenfolge niedriger oder gleich der Variablen sind, für die die Nullhypothese als erstes nicht abgelehnt werden konnte. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der All-randomized-Population (alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie Studienmedikation erhalten hatten oder nicht) analysiert. Um den Behandlungseffekt durch Macitentan gegenüber Placebo im primären Endpunkt zu bestimmen, wurde der Log-Rank-Test ohne Adjustierung für Kovariate angewandt. Der Behandlungseffekt wurde mithilfe des Cox-proportional-hazard-Modells abgeschätzt. Alle Zeit-bis-zum-Ereignis-Variablen wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt. Die explorativen Endpunkte wurden deskriptiv analysiert. Für die Sicherheitsdaten wurde die All-treated-Population (alle randomisierten Patienten, die Medikation erhielten) ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden Subgruppenanalysen wurden für die Wirksamkeits- und die Sicherheitsendpunkte durchgeführt: - PAH-Therapie(n) zur Basiswertbestimmung: Patienten mit oder ohne begleitende PAH-Therapie(n), d. h. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Iloprost, Beraprost, Epoprostenol oder Treprostinil zum Zeitpunkt der Basiswertbestimmung - Geschlecht - Rasse: weiß, asiatisch oder andere (einschließlich schwarz, hispanisch oder irgendeine andere Rasse) - PAH-Ätiologie zum Zeitpunkt der Basiswertbestimmung:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		idiopathisch, familiär, mit HIV-Infektion, Arzneimitteln und Toxinen, Bindegewebserkrankungen oder angeborenem einfachen Herzfehler assoziierte PAH - Geographische Region: Nordamerika, Westeuropa/Israel, Osteuropa/Türkei, Asien oder Lateinamerika
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 742 Patienten wurden randomisiert, 250 auf Placebo, 250 auf 3 mg Macitentan und 242 auf 10 mg Macitentan. b) 741 Patienten erhielten die geplante Intervention, 249 Placebo, 250 3 mg Macitentan 242 10 mg Macitentan. c) In der Analyse des primären Zielkriteriums wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt (siehe Punkt a).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-39)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, erste Untersuchung: 25. Mai 2008 Letzter Patient, letzte Untersuchung: 15. März 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

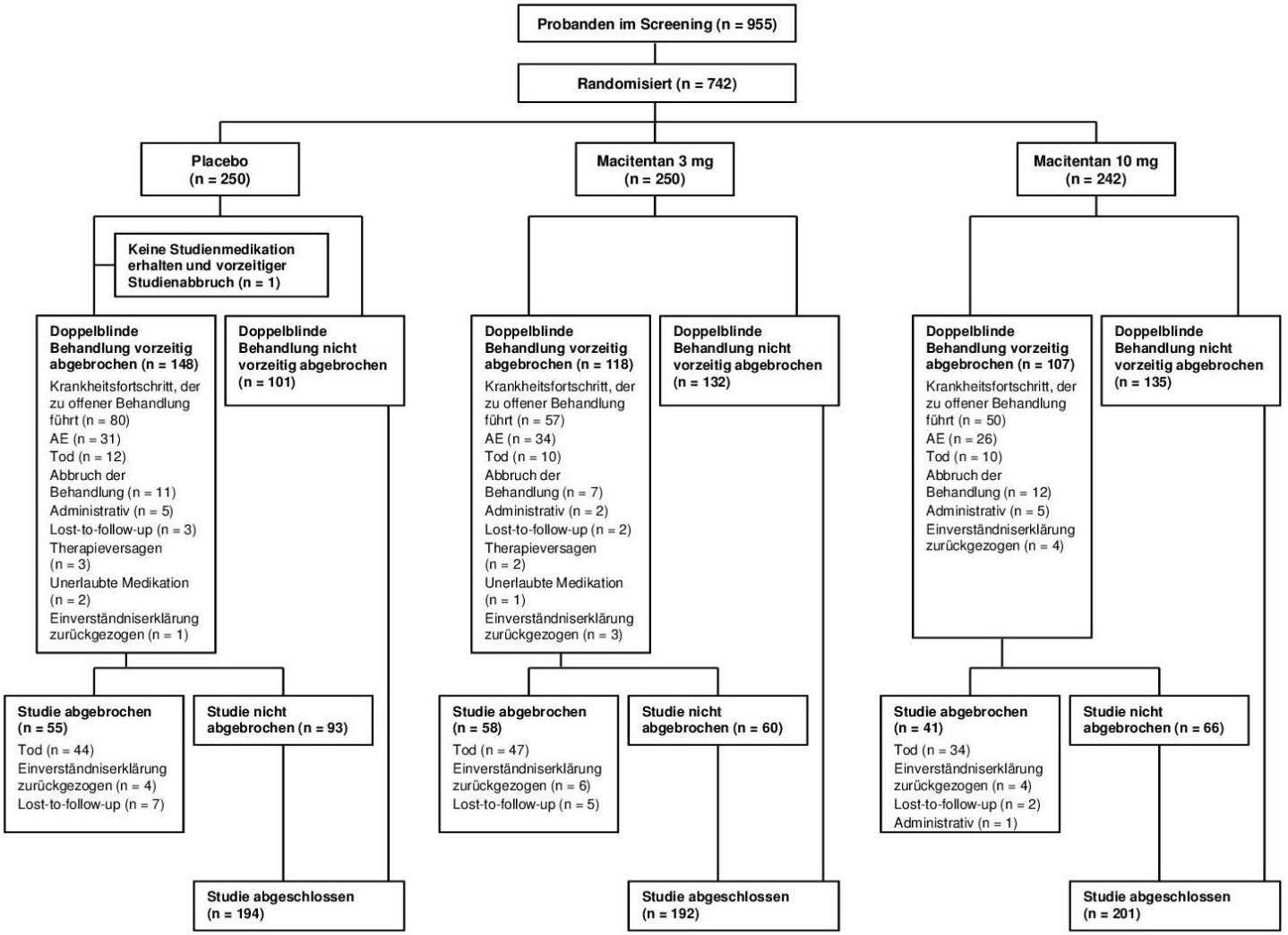


Abbildung 4-39: Patientenfluss in SERAPHIN

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AC-055-A302 – SERAPHIN

Studie: AC-055-A302 – SERAPHIN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht einschließlich Appendices [88]	A
Für das Nutzendossier durchgeführte Post-Hoc-Analysen [89]	B
Registereintrag EU-CTR [85]	C
Registereintrag Clinicaltrials.gov [84]	D
Registereintrag WHO ICTRP [86]	E
Registereintrag PharmNet.Bund [87]	F
Publikation Pulido et al. 2013 [57]	G
Publikation Channick et al. 2015 [90]	H
Publikation Simonneau et al. 2015 [91]	I
Publikation Mehta et al. 2016 [92]	J

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Laut Studientitel und Beschreibung im Studienbericht handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. (A)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in SERAPHIN adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei SERAPHIN handelt es sich um eine doppelt verblindete Studie, d. h. sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet. Die Ereignisse des primären Endpunkts wurden zudem durch ein verblindetes Critical Event Committee dahin gehend begutachtet, ob ein direkter/unmittelbarer Zusammenhang zur PAH besteht.
Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten, und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.
Das Verzerrungspotential in der dargestellten Studie ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Tod wegen PAH oder bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Tod (EOT)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei PAH-Patienten tritt in aller Regel erst ein Morbiditätsereignis auf bevor sie dann im weiteren Verlauf der Krankheit versterben. In der Studiensituation von SERAPHIN bedeutet dies, dass Todesfälle, die sich nach Auftreten eines Morbiditätsereignisses ergeben und dadurch die randomisierte Behandlungsphase für den Patienten beenden, in Auswertungen bis EOT nicht erfasst werden. Diese informative Zensierung führt letztlich zu einer Unterschätzung des Sterberisikos in beiden Behandlungsgruppen und kann damit zu einer substanziellen Verzerrung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts wurden nicht beobachtet, jedoch besteht durch die informative Zensierung zum Ende der Behandlungsphase ein bedeutendes Verzerrungspotential. Tendenziell ist aufgrund dessen jedoch nur mit einer Verzerrung des Therapieeffekts zuungunsten von Macitentan zu rechnen.
Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als hoch anzusehen

Endpunkt: Zeit bis zum Tod (EOS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten im Placebo-Arm, bei denen ein nicht-tödliches Ereignis des primären Endpunkts aufgetreten war, konnten die doppelblinde Behandlung mit der Studienmedikation beenden (EOT) und anschließend mit Macitentan oder einem anderen PAH-spezifischen Arzneimittel weiter behandelt werden. Aufgrund dieses erlaubten Therapiewechsels stellen die Ergebnisse bis zum Ende nicht mehr den "reinen" Placebo-Effekt dar. Es ist jedoch höchstens mit einer Verzerrung der Studienergebnisse zuungunsten von Macitentan zu rechnen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts wurden nicht beobachtet, jedoch besteht durch den erlaubten Therapiewechsel im Placebo-Arm ein bedeutendes Verzerrungspotential. Dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Therapieeffekts von Macitentan.
Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als hoch anzusehen

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptome der PAH

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden, es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. So setzt die Auswertung der Ereignisse des Endpunkts als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios, Odds Ratios und absoluter Risikodifferenz samt zugehöriger Konfidenzintervalle gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Zeitpunkt ausgewertet werden. In die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurden jedoch sämtliche UE eingeschlossen, die vom Zeitpunkt der Basiswerterhebung bis zum Ende der Behandlung plus 28 Tage aufgetreten waren, d. h. es fand eben nicht eine Auswertung zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt statt.
Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts wurden nicht beobachtet, jedoch besteht durch die Auswertung als naive Raten in Verbindung mit der ungleichen medianen Behandlungsdauer in den Studienarmen ein bedeutendes Verzerrungspotential. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer im Macitentan-Arm ist tendenziell jedoch von einer Unterschätzung des tatsächlichen Therapieeffekts von Macitentan auszugehen.
Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als hoch anzusehen

Endpunkt: Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der 6-MWD

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der allgemeinen Lebensqualität (SF-36)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden, es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. So setzt die Auswertung der Ereignisse des Endpunkts als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios, Odds Ratios und absoluter Risikodifferenz samt zugehöriger Konfidenzintervalle gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Zeitpunkt ausgewertet werden. In die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurden jedoch sämtliche UE eingeschlossen, die vom Zeitpunkt der Basiswerterhebung bis zum Ende der Behandlung plus 28 Tage aufgetreten waren, d. h. es fand eben nicht eine Auswertung zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt statt.
Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts wurden nicht beobachtet, jedoch besteht durch die Auswertung als naive Raten in Verbindung mit der ungleichen medianen Behandlungsdauer in den Studienarmen ein bedeutendes Verzerrungspotential. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer im Macitentan-Arm ist tendenziell jedoch von einer Unterschätzung des tatsächlichen Therapieeffekts von Macitentan auszugehen.
Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als hoch anzusehen

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden, es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. So setzt die Auswertung der Ereignisse des Endpunkts als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios, Odds Ratios und absoluter Risikodifferenz samt zugehöriger Konfidenzintervalle gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Zeitpunkt ausgewertet werden. In die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurden jedoch sämtliche UE eingeschlossen, die vom Zeitpunkt der Basiswerterhebung bis zum Ende der Behandlung plus 28 Tage aufgetreten waren, d. h. es fand eben nicht eine Auswertung zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt statt.
Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts wurden nicht beobachtet, jedoch besteht durch die Auswertung als naive Raten in Verbindung mit der ungleichen medianen Behandlungsdauer in den Studienarmen ein bedeutendes Verzerrungspotential. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer im Macitentan-Arm ist tendenziell jedoch von einer Unterschätzung des tatsächlichen Therapieeffekts von Macitentan auszugehen.
Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als hoch anzusehen

Endpunkt: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden, es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. So setzt die Auswertung der Ereignisse des Endpunkts als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios, Odds Ratios und absoluter Risikodifferenz samt zugehöriger Konfidenzintervalle gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Zeitpunkt ausgewertet werden. In die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurden jedoch sämtliche UE eingeschlossen, die vom Zeitpunkt der Basiswerterhebung bis zum Ende der Behandlung plus 28 Tage aufgetreten waren, d. h. es fand eben nicht eine Auswertung zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt statt.
Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts wurden nicht beobachtet, jedoch besteht durch die Auswertung als naive Raten in Verbindung mit der ungleichen medianen Behandlungsdauer in den Studienarmen ein bedeutendes Verzerrungspotential. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer im Macitentan-Arm ist tendenziell jedoch von einer Unterschätzung des tatsächlichen Therapieeffekts von Macitentan auszugehen.
Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als hoch anzusehen

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden, es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. So setzt die Auswertung der Ereignisse des Endpunkts als naive Raten, d. h. in Form von Risk Ratios, Odds Ratios und absoluter Risikodifferenz samt zugehöriger Konfidenzintervalle gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Zeitpunkt ausgewertet werden. In die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurden jedoch sämtliche UE eingeschlossen, die vom Zeitpunkt der Basiswerterhebung bis zum Ende der Behandlung plus 28 Tage aufgetreten waren, d. h. es fand eben nicht eine Auswertung zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt statt.
Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch anzusehen. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts wurden nicht beobachtet, jedoch besteht durch die Auswertung als naive Raten in Verbindung mit der ungleichen medianen Behandlungsdauer in den Studienarmen ein bedeutendes Verzerrungspotential. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer im Macitentan-Arm ist tendenziell jedoch von einer Unterschätzung des tatsächlichen Therapieeffekts von Macitentan auszugehen.
Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als hoch anzusehen

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: