

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Riociguat (Adempas[®])

MSD SHARP & DOHME GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.03.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Riociguat (vereinfacht nach (3)).....	7
Abbildung 2-2: Wirkmechanismen der zurzeit zugelassenen Wirkstoffgruppen in Deutschland (vereinfacht nach (5))	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Adenylatzyklase
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DDD	Defined Daily Dose
ECE-1	Endothelin-konvertierendes Enzym 1
eNOS	Endotheliale NO-Synthase
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ETA	Endothelin-Rezeptor Typ A
ETB	Endothelin-Rezeptor Typ B
FK	Funktionsklasse
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosintriphosphat
NO	Stickstoffmonoxid
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PDE-5	Phosphodiesterase-Typ-5
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PGIS	Prostaglandin I-Synthase
PZN	Pharmazentralnummer
sGC	Soluble guanylate cyclase (Lösliche Guanylatzyklase)
WHO	World Health Organisation

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Riociguat
Handelsname:	Adempas[®]
ATC-Code:	C02KX05

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10284240	EU/1/13/907/001	0,5 mg	42
10002833	EU/1/13/907/004	1,0 mg	42
10002856	EU/1/13/907/005	1,0 mg	84
10002862	EU/1/13/907/007	1,5 mg	42
10002879	EU/1/13/907/008	1,5 mg	84
10002885	EU/1/13/907/010	2,0 mg	42
10002891	EU/1/13/907/011	2,0 mg	84
10757247	EU/1/13/907/019	2,0 mg	294
10002916	EU/1/13/907/013	2,5 mg	42
10002922	EU/1/13/907/014	2,5 mg	84
10757276	EU/1/13/907/020	2,5 mg	294

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Riociguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC) und der erste Vertreter dieser neuen Substanzklasse. Bei der sGC handelt es sich um ein Schlüsselenzym im Stickstoffmonoxid (NO)-Signalweg in den Lungenarterien. NO wird aus Arginin durch NO-Synthasen gebildet und hat eine herausragende Rolle in der Steuerung vieler zellulärer Funktionen und Organfunktionen (1).

Die sGC ist der physiologische Rezeptor für NO. Durch die Bindung von NO an die sGC wird der Botenstoff zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) hergestellt, welches die Wirkung von NO in der Regulation vieler vaskulärer Prozesse im Herzkreislaufsystem vermittelt. Hierzu gehören die Vasodilatation durch Relaxation der glatten Muskelzellen der Gefäße, die Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen sowie die Hemmung von Fibrosierungs- und Entzündungsprozessen und der Plättchenaggregation. Bei Störungen im NO-sGC-cGMP-Signalweg kommt es daher zu einem pathologischen Gefäßumbau (1).

Zur Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie gehört die gestörte Funktion des NO-sGC-cGMP-Signalwegs. Der körpereigene Stimulator der sGC, das NO, liegt bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie in verminderter Konzentration vor. Außerdem kann die Funktion der sGC gestört sein und der Botenstoff cGMP kann vermehrt durch Phosphodiesterasen (PDE) abgebaut werden (1).

Riociguat kann die sGC direkt über einen zweifachen Wirkansatz stimulieren. Es bindet an einer anderen Stelle als das körpereigene NO an die sGC und kann so die sGC-Aktivität völlig unabhängig von NO stimulieren. Außerdem kann Riociguat auch synergistisch mit NO wirken, indem es den NO-sGC-Komplex in seiner aktiven Konformation stabilisiert und so die Wirkung von NO unterstützt. Die duale Wirkung resultiert daher in einem additiven Effekt auf die cGMP-Synthese (1).

Dieser einzigartige Wirkmechanismus von Riociguat wurde 2015 mit dem Deutschen Zukunftspreis – Preis des Bundespräsidenten für Technik und Innovation – ausgezeichnet (2).

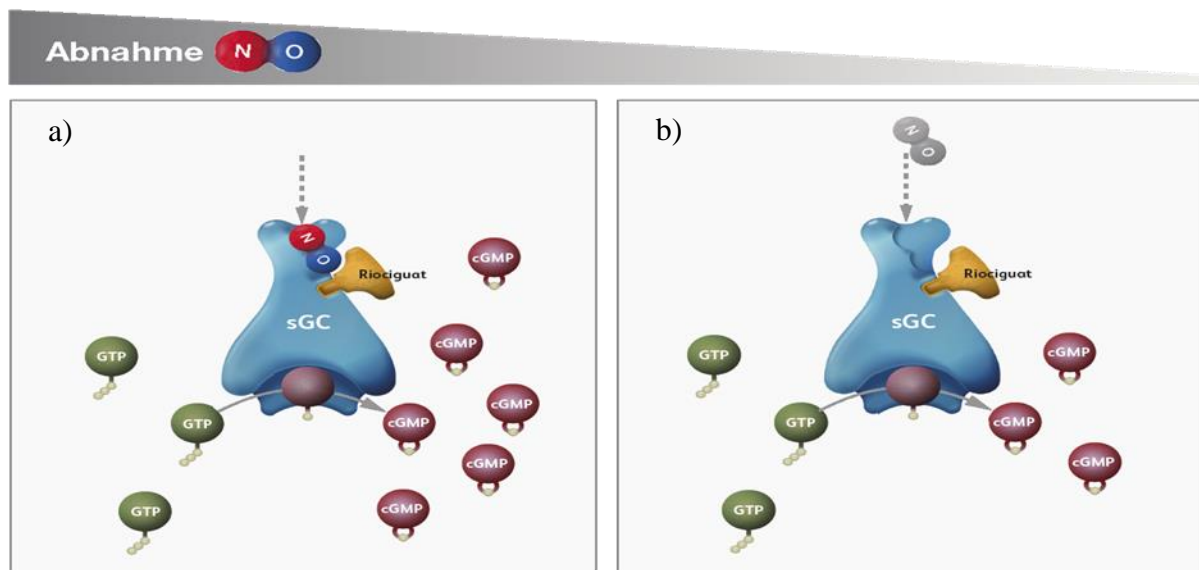


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Riociguat (vereinfacht nach (3))

a) Riociguat stimuliert direkt die sGC unabhängig von NO. b) Riociguat sensibilisiert sGC für endogenes NO, indem es die Bindung der Moleküle stabilisiert.

cGMP: zyklisches Guanosinmonophosphat; GTP: Guanosintriphosphat; NO: Stickstoffmonoxid; sGC: lösliche Guanylatzyklase

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

Die in Deutschland zurzeit zugelassenen Arzneimittel in der Indikation pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) gehören vier verschiedenen Wirkstoffklassen an, die im Folgenden beschrieben werden und deren Wirkmechanismen in Abbildung 2-2 dargestellt sind. In der Indikation chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) sind derzeit neben Riociguat keine weiteren Arzneimittel zugelassen.

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

Endothelin ist ein potenter pulmonaler Vasokonstriktor, der außerdem die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen stimuliert (4-6). Die bei PAH-Patienten erhöhte Konzentration von Endothelin in Gewebe und Plasma korreliert mit Schweregrad und Prognose der Erkrankung und legt somit eine pathogenetische Rolle dieses Neurohormons nahe (4, 6, 7). Endothelin kann an zwei unterschiedliche Rezeptoren (ETA und ETB) im Endothel und auf glatten Gefäßmuskelzellen binden, und in der Folge kommt es zur Vasokonstriktion und Zellproliferation. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) können entweder selektiv einen der beiden oder auch beide Rezeptoren gleichermaßen (duale Rezeptor-Antagonisten) blockieren (4-6). Die Blockade resultiert in einer verminderten Vasokonstriktion (Abnahme des pulmonalen Bluthochdrucks) und verringerter Zellproliferation (weniger Fibrosierung/Remodelling) und kann so die Symptome der PAH mindern (7).

Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE-5)-Inhibitoren: Sildenafil, Tadalafil

Wie bereits weiter oben beschrieben, ist die gestörte Funktion des NO-sGC-cGMP-Signalwegs ein Teil der Pathophysiologie der PAH (1). Verminderte NO-Level resultieren in einer geringen cGMP-Konzentration, wodurch wiederum eine physiologische Vasodilatation der Lungengefäße verhindert wird. In der Lunge wird cGMP hauptsächlich durch das Enzym PDE-5 abgebaut, daher kann eine Erhöhung der cGMP-Konzentration durch die Inhibition von PDE-5 erreicht werden. In der Folge werden die Relaxation glatter Muskelzellen und die Vasodilatation der Lungengefäße wieder ermöglicht (5, 8).

Prostazyklin-Analoga: Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil

In den Endothelzellen der pulmonalen Blutgefäße wird aus Arachidonsäure über die Prostaglandin I-Synthase (PGIS) Prostazyklin gebildet. Dieses bindet an den Prostazyklin-Rezeptor der glatten Muskulatur der Blutgefäße (IP-Rezeptor) und führt über eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) zu einer pulmonalen Vasodilatation sowie zu einer Hemmung der Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen (4-6). Bei PAH-Patienten wurden verringerte Level der PGIS und von Prostazyklin-Metaboliten beobachtet (5). Die Gabe von Prostazyklin-Analoga wirkt der bei diesen Patienten verstärkten Vasokonstriktion entgegen und führt so zu einer Senkung des pulmonalen Bluthochdrucks (9, 10).

Selektive Prostazyklin-Rezeptor Agonisten: Selexipag

Der Prostazyklin-Rezeptor-Agonist Selexipag bindet an den IP-Rezeptor und übt eine ähnliche hemmende Wirkung auf Vasokonstriktion und Zellproliferation wie Prostazyklin-Analoga aus. Selexipag besitzt eine höhere Selektivität für den IP-Rezeptor in Abgrenzung zu anderen Prostanoid-Rezeptoren. Dadurch werden unerwünschte Effekte vermieden, die durch eine Bindung an diese Rezeptoren vermittelt werden, wie z. B. kontraktile Wirkungen im Gastrointestinaltrakt und in den Blutgefäßen oder immunsuppressive Effekte (11).

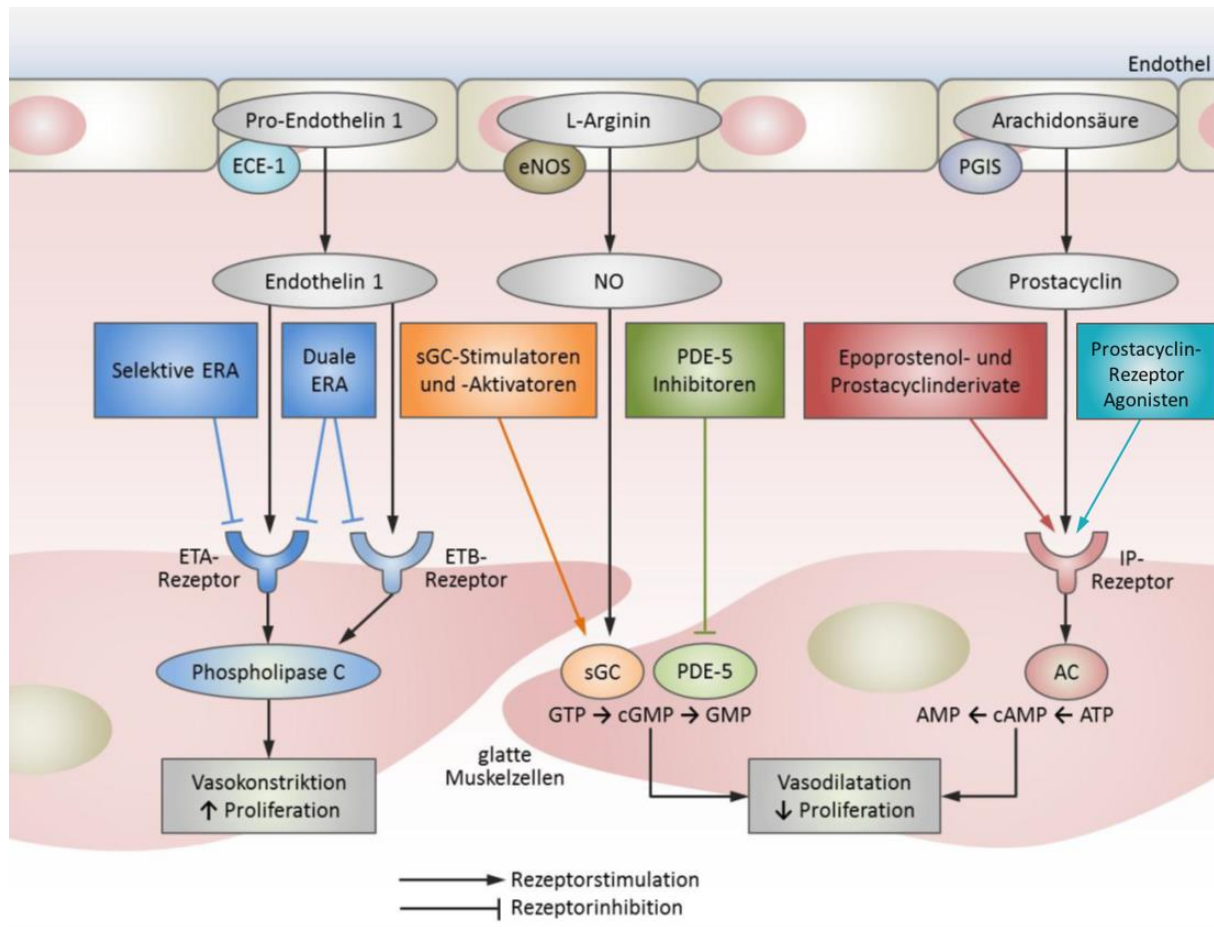


Abbildung 2-2: Wirkmechanismen der zurzeit zugelassenen Wirkstoffgruppen in Deutschland (vereinfacht nach (5))

AC: Adenylatzyklase; AMP: Adenosinmonophosphat; ATP: Adenosintri-phosphat; cAMP: zyklisches Adenosinmonophosphat; cGMP: zyklisches Guanosinmonophosphat; ECE-1: Endothelin-konvertierendes Enzym 1; eNOS: Endotheliale NO-Synthase; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; ETA: Endothelin-Rezeptor Typ A; ETB: Endothelin-Rezeptor Typ B; GMP: Guanosinmonophosphat; GTP: Guanosintri-phosphat; NO: Stickstoffmonoxid; PDE-5: Phosphodiesterase-Typ-5; PGIS: Prostaglandin I-Synthase; sGC: lösliche Guanylatzyklase

Unterschiede zwischen den Wirkmechanismen

Gemeinsames Ziel aller hier beschriebenen Wirkmechanismen ist die Wiederherstellung der bei PAH-Patienten gestörten Vasodilatation und somit die Senkung des pulmonalen Bluthochdrucks. Die Wirkstoffe greifen dabei jedoch in unterschiedliche Signalwege ein (Endothelin-Signalweg, Prostazyklin-Signalweg, NO-sGC-cGMP-Signalweg).

Die direkte Stimulation der sGC durch Riociguat hat gegenüber anderen Modulatoren des NO-sGC-cGMP-Signalwegs folgende Vorteile: Inhalierteres NO und oral verfügbare NO-Donatoren sind u. a. durch die Anwendung und durch die Toleranzentwicklung bei einem Teil der Patienten limitiert. Die Wirkung der PDE-5-Inhibitoren, die den Abbau von cGMP verhindern, ist von der Menge des verfügbaren cGMPs abhängig, während Riociguat direkt die Synthese

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

von cGMP stimuliert, und zwar unabhängig von NO, aber auch synergistisch mit NO. Die Stimulation der sGC und somit die Synthese von cGMP kann also unabhängig von der Verfügbarkeit von körpereigenem NO stattfinden. In NO-Mangelsituationen ist dies von entscheidendem Vorteil (1).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Adempas [®] ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit <ul style="list-style-type: none"> • inoperabler CTEPH, • persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	ja	27.03.2014	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Adempas[®], als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.</p> <p>Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1^b).</p>	ja	27.03.2014	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u></p> <p><i>Wirksamkeit bei Patienten mit CTEPH</i></p> <p>Eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie (CHEST-1) wurde mit 261 erwachsenen Patienten mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) (72 %) oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach pulmonaler Enderarteriektomie (PEA; 28 %) durchgeführt. (...)</p> <p><i>Wirksamkeit bei Patienten mit PAH</i></p> <p>Eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Phase III-Studie (PATENT-1) wurde mit 443 erwachsenen PAH-Patienten durchgeführt (individuelle Riociguat-Dosistitration bis zu 2,5 mg dreimal täglich: n=254, Placebo: n=126, Riociguat mit Dosisbegrenzung auf bis zu 1,5 mg dreimal täglich bei der Titration („capped titration“ (CT); exploratorischer Dosierungsarm, keine statistische Testung durchgeführt): n=63). Patienten waren entweder zuvor Therapie-naiv (50 %) oder hatten einen ERA (43 %) oder ein Prostacyclin-Analogon (inhalativ (Iloprost), oral (Beraprost) oder subkutan (Treprostinil); 7 %) erhalten, und es lagen bei ihnen folgende Diagnosen vor: idiopathische oder hereditäre PAH (63,4 %), PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (25,1 %) und angeborenen Herzfehlern (7,9 %). (...)</p> <p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Ergebnissen der zulassungsbegründeten Studien CHEST-1 und PATENT-1 sind der Fachinformation zu entnehmen (12).</p> <p>CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; PEA: Pulmonale Enderarteriektomie; WHO: World Health Organisation</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 gemachten Angaben entstammen der Fachinformation für Riociguat (12).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Entfällt	Entfällt

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Entfällt.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Der ATC-Code wurde der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 entnommen (13). Die Zulassungsnummern wurden dem Annex IIIA des EPAR für Riociguat entnommen (14). Der Wortlaut der Anwendungsgebiete wurde der Fachinformation für Riociguat entnommen (12).

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Riociguat basiert auf der Publikation von Stasch et al. (1). Die Wirkmechanismen der weiteren zugelassenen Arzneimittel wurden anhand von drei Publikationen (4-6) sowie den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe (7-11) beschrieben. Abbildung 2-2 basiert auf der Publikation von O’Callaghan et al.(5). Sie wurde übersetzt und um irrelevante Wirkmechanismen (da bisher nicht zugelassen) bereinigt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. Handb Exp Pharmacol 2013. S. 279-313.
2. Deutscher Zukunftspreis. Preisträger 2015: Entlastung für Herz und Lunge. Verfügbar unter: <https://www.deutscher-zukunftspreis.de/de/team-3-2015>. [Zugriff am: 04.02.2020]
3. Benza R, Raina A, Kanwar MK, Nathan SD, Mathai SC. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat: Evidence in pulmonary hypertension and beyond. Journal of Rare Diseases Research & Treatment. 2017;2(6):15-22.
4. Frumkin LR. The pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension. Pharmacol Rev. 2012;64(3):583-620.
5. O'Callaghan DS, Savale L, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. Nat Rev Cardiol. 2011;8(9):526-38.
6. Rosenkranz S. Pulmonale Hypertonie - Sonderdruck aus Erdmann, Klinische Kardiologie, 8. Auflage. 2011.
7. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tracleer® Filmtabletten. Stand September 2019.
8. Eli Lilly Nederland B.V., GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Adcirca® Filmtabletten. Stand März 2017.
9. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Fachinformation Velettri® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Februar 2019.
10. Bayer AG. Fachinformation Ventavis® Lösung für einen Vernebler. Stand September 2019.
11. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Uptravi® Filmtabletten. Stand Juli 2019.
12. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Adempas® Filmtabletten. Stand Februar 2019.
13. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. Verfügbar unter: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen/Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_amtl_atc-index_2020_1219.zip. [Zugriff am: 04.02.2020]
14. Bayer AG. Adempas: EPAR - Product Information. Last updated 29.04.2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adempas-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 04.02.2020]