

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

*Macitentan (Opsumit<sup>®</sup>)*

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.01.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	17
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	19
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	19

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Auflistung in Deutschland erhältlicher Arzneimittel zur Behandlung der PAH.....	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	17
Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international .....	18

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Überblick über Signaltransduktionswege, die an der Pathophysiologie der PAH beteiligt sind .....	8
Abbildung 2-2: Therapieschema in der PAH .....	10
Abbildung 2-3: Verteilungskoeffizienten der verschiedenen ERAs .....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
APAH	Assoziierte PAH (associated PAH)
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
BAS	Ballonseptostomie (balloon atrial septostomy)
BSEP	Bile salt export pump
cAMP	Zyklisches Adenosin-Monophosphat (cyclic adenosin monophosphate)
CCB	Kalziumkanalantagonist (calcium channel blocker)
cGMP	Zyklisches Guanosin-Monophosphat (cyclic guanosin monophosphate)
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
ET	Endothelin
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HPAH	Hereditäre/angeborene PAH (hereditary PAH)
i. v.	intravenös
IPAH	Idiopathische PAH (idiopathic PAH)
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PDE-5	Phosphodiesterase-5
PDE-5-I	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
s. c.	subkutan
SERAPHIN	Study with endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension to improve clinical outcome
US-PI	US Prescribing Information
WHO	World Health Organization

## 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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 0 (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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

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

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

In diesem oben genannten zielgerichteten Entwicklungsprogramm wurde Macitentan aus einer großen Anzahl weiterer Substanzen aufgrund seiner günstigen Eigenschaften selektiert, die im Folgenden dargestellt sind. Als dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist ist Macitentan in der Lage, beide ET-Rezeptoren (ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub>) mit hoher Potenz zu blockieren, und führt somit zu einer vollständigeren Inhibition der schädlichen Wirkung des ET-1 auf Fibrose, Vasokonstriktion, Zellhypertrophie und Inflammation, als sie durch selektive Blockade nur einer der beiden ET-Rezeptorsubtypen erreicht werden kann [3, 4, 10-12]. Aufgrund seiner einzigartigen Bindungskinetik mit hoher Affinität zu beiden ET-Rezeptorsubtypen und einer

langsamen Dissoziationskinetik erhält Macitentan auch in Anwesenheit hoher ET-1-Konzentrationen eine starke Rezeptorblockade aufrecht [9, 13, 14].

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

*In vivo* wird Macitentan hauptsächlich zu einem pharmakologisch wirksamen Metaboliten, dem ACT-132577, verstoffwechselt. Sowohl durch Macitentan als auch durch seinen Metaboliten konnte in antagonistischer Weise die spezifische Bindung von ET-1 an die Zellmembran ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptor-überexprimierender Zellen verhindert und die ET-1-induzierte Calcium-Mobilisierung in verschiedenen natürlichen Zelllinien unterbunden werden. Die inhibitorischen Konstanten lagen hierbei im nanomolaren Bereich [13]. Weiterhin konnten in funktionalen Versuchsanordnungen die ET-1-induzierte Kontraktion in isolierten und von Endothel befreiten Ratten-Aorten (ET<sub>A</sub>-Rezeptoren) sowie die Sarafotoxin-S6c-induzierte Kontraktion in isolierten Ratten-Tracheen (ET<sub>B</sub>-Rezeptoren) durch Macitentan und ACT-132577 inhibiert werden [13]. Schließlich verhinderte in Rattenmodellen der Einsatz von Macitentan bei pulmonalem Bluthochdruck sowohl den Anstieg des pulmonalen Blutdrucks als auch die rechtsventrikuläre Hypertrophie und steigerte die Überlebensraten erheblich [13].

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

### **Bestimmung der möglichen Therapiealternativen aus Leitlinien**

Macitentan ist zugelassen zur Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie [1]. In dieser Indikation kommen laut Empfehlungen der aktuellen europäischen Leitlinienkonferenz und der deutschen Kommentierung dieser Leitlinie [15-17] Arzneimittel der folgenden drei Wirkstoffgruppen zum Einsatz:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs)
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I)
- Prostanoid

Wie in Abbildung 2-1 gezeigt ist, wirken die verschiedenen Wirkstoffgruppen auf unterschiedliche Signaltransduktionswege der Zellen des Endothels und des umliegenden Gewebes der Lunge (nähere Informationen zur Pathophysiologie finden sich in Abschnitt 3.2.1). ERAs

(z. B. Macitentan) blockieren die Aktivierung des Endothelin-Rezeptor-Signalweges, der wie bereits oben erwähnt Vasokonstriktion, verstärkte Proliferation der glatten Muskelzellen, Inflammation und Fibrose induziert [1, 5]. Die PDE-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil) wiederum führen zu einer Verstärkung des vasodilatatorischen, antiproliferativen und antikoagulativen Effekts des Signalmoleküls Stickstoffmonoxid (NO), indem sie die Phosphodiesterase-5-vermittelte Degradation eines entscheidenden Second-Messenger-Moleküls dieses Signalweges, des zyklischen Guanosin-Monophosphats (cGMP), inhibieren [18]. Ein weiterer beschriebener Signaltransduktionsweg, der Prostacyclin-Weg, lässt sich durch Prostacycline wie z. B. Epoprostenol oder Prostacyclin-Analoga aktivieren und führt durch Induktion der Produktion des Second Messengers zyklisches Adenosin-Monophosphat (cAMP) zur Entspannung der glatten Muskulatur, Inhibition der Zellproliferation der glatten Muskulatur und Hemmung der Plättchenaggregation [18].

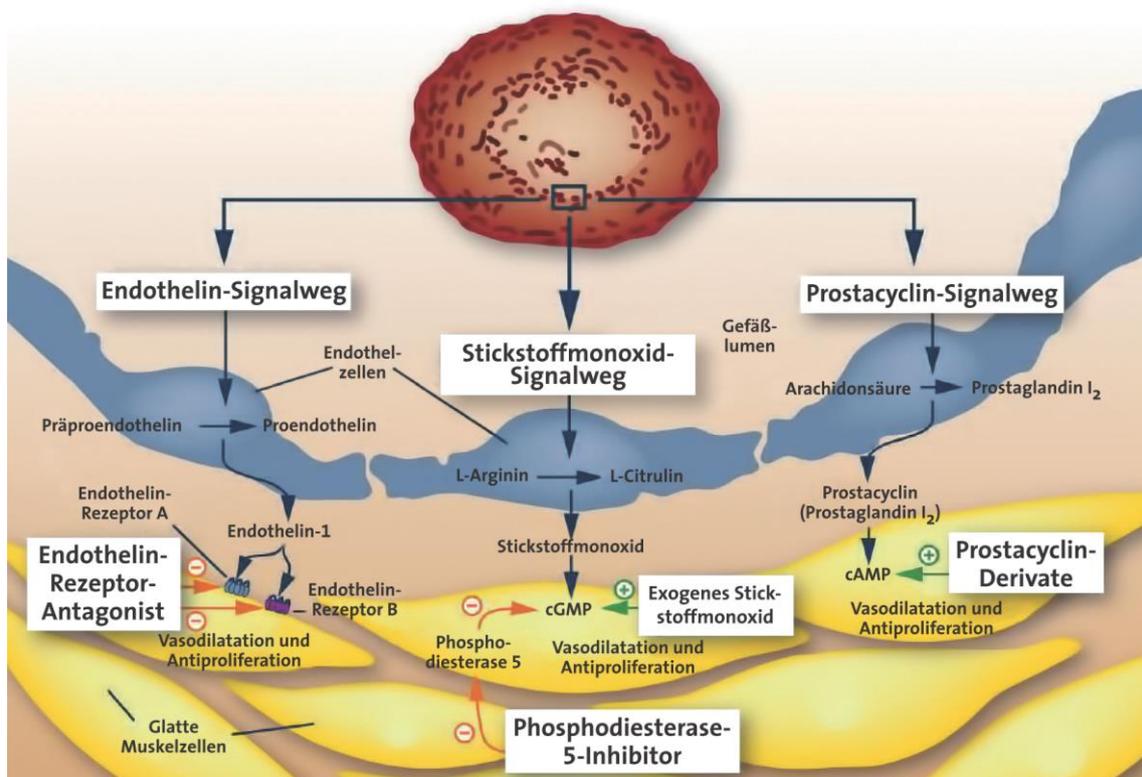


Abbildung 2-1: Überblick über Signaltransduktionswege, die an der Pathophysiologie der PAH beteiligt sind

Pluszeichen bedeuten einen aktivierenden Effekt, Minuszeichen einen inhibierenden Effekt.  
Quelle: Nach Humbert et al. [19]

cAMP – zyklisches Adenosin-Monophosphat, cGMP – zyklisches Guanosin-Monophosphat

Zum jetzigen Zeitpunkt besteht kein klares evidenzbasiertes Schema dahingehend, wie diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen in einer definierten Standardtherapie oder Therapeutika-Abfolge zur Behandlung der PAH eingesetzt werden sollten. Vielmehr wird eine komplexe, patientenorientierte Therapiestrategie verfolgt, die sich einer gezielten Diagnostik zur

Bestimmung des Schweregrades und der Ätiologie der Erkrankung anschließt und von supportiven Maßnahmen begleitet wird (dargestellt in Abbildung 2-2).

Sofern der Patient zuvor erfolgreich auf eine Testung mit kurzwirksamen Vasodilatoren reagiert hat, wird die gezielte Therapie der mittleren Schweregrade WHO-/NYHA-Klasse II und III i. d. R. mit einem Therapieversuch mit Kalziumkanalantagonisten begonnen. Von den ohnehin wenigen Patienten, die positiv auf diese Testung ansprechen, bleibt jedoch bei etwa der Hälfte ein Langzeiteffekt aus. Dies führt dazu, dass nur ein geringer Anteil der PAH-Patienten langfristig mit Kalziumkanalantagonisten erfolgreich behandelt werden kann (laut einer Studie von Sitbon und Kollegen etwa nur 7 % aller Patienten mit idiopathischer PAH [20]). Zudem ist anzumerken, dass die eingesetzten Kalziumkanalantagonisten, wie z. B. Nifedipin, Diltiazem oder Amlodipin, keine Zulassung für die PAH besitzen und daher *off label* verwendet werden [15-17, 21].

Bei Nicht-Ansprechen im akuten Vasoreagibilitätstest im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgt die Therapieinitiierung für Patienten der WHO-/NYHA-Klassen II und III (teilweise auch IV) mit oralen ERAs (Bosentan, Ambrisentan) oder PDE-5-I (Sildenafil, Tadalafil). In der WHO-/NYHA-Klasse III und mit teilweise geringerem Empfehlungsgrad und geringerer Evidenz im schwereren Stadium IV sind inhalative, intravenöse oder subkutane Prostanoid-Arzneimittel wie z. B. Iloprost oder Prostacycline wie Epoprostenol indiziert. Kommt es zu keiner zufriedenstellenden Verbesserung des Patientenstatus unter Monotherapie – die Empfehlungen der Dana-Point-Konferenz sehen hier die Verbesserung der Patienten aus den WHO-/NYHA-Klassen III und IV in die Klassen I und II bzw. aus WHO-/NYHA-Klasse II in Klasse I (oder zumindest eine Stabilisierung in Klasse II) als Therapieziele in der PAH an [22] –, wird eine sequentielle Kombinationstherapie von Arzneimitteln aus zwei oder drei der oben aufgeführten Wirkstoffgruppen empfohlen [15-17].

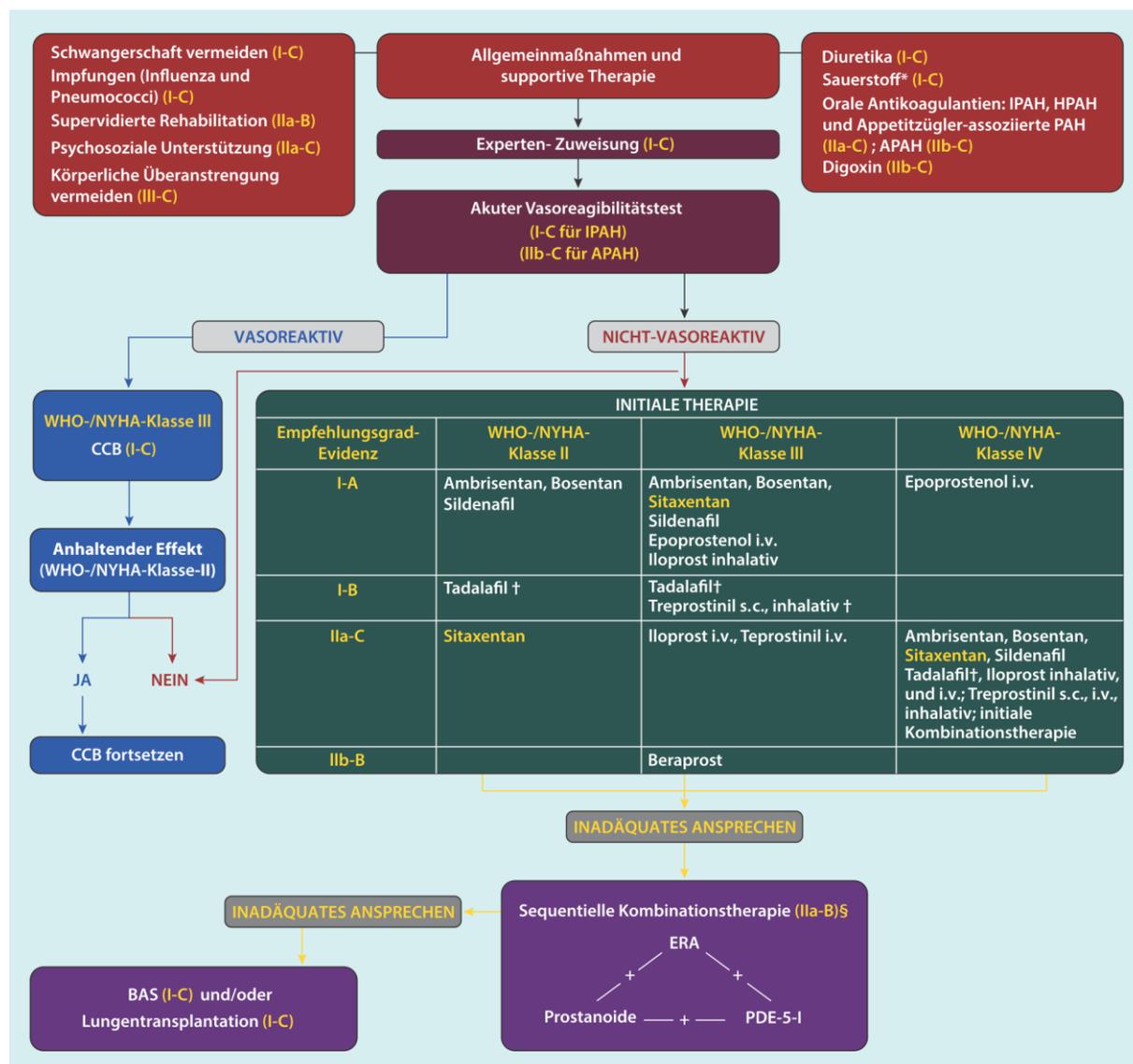


Abbildung 2-2: Therapieschema in der PAH

Quelle: S3-Leitlinie der European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC/ERS) und deutsche Kommentierung durch die Kölner Konsensus-Konferenz [15-17]. Sitaxentan wird seit Dezember 2010 nicht mehr vermarktet, Beraprost ist in Deutschland nicht zugelassen.

### In Deutschland zugelassene Therapiealternativen

Die folgende Tabelle 2-3 enthält die in Deutschland vermarkteten Arzneimittel, die zur Behandlung der PAH zugelassen sind. Im Vergleich zu den in Abbildung 2-2 aufgeführten Empfehlungen aus den Leitlinien ergeben sich gewisse Unterschiede. So wurde der ERA Sitaxentan aufgrund von Sicherheitsbedenken im Dezember 2010 vom Hersteller weltweit vom Markt zurückgezogen, während das Prostanoid Beraprost in Deutschland (und auch in Europa) allgemein nicht zugelassen ist [16].

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

Markenname	Hersteller	Wirkstoff
<i>Endothelin-Rezeptor-Antagonisten</i>		
Tracleer®	Actelion	Bosentan
Volibris®	GlaxoSmithKline	Ambrisentan
<i>Phosphodiesterase-5-Inhibitoren</i>		
Revatio®	Pfizer	Sildenafil
Adcirca®	Lilly	Tadalafil
<i>Prostanoide</i>		
Ventavis®	Bayer Vital	Iloprost zur Inhalation
Remodulin®	United Therapeutics/OMT	Treprostinil s. c. / i. v. <sup>1</sup>
Epoprostenol-Rotexmed®	Rotexmedica	Epoprostenol i. v.

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

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

Neben Macitentan sind aus der Klasse der ERAs noch zwei weitere Arzneimittel zur Therapie der PAH zugelassen: Ambrisentan und Bosentan.

Ambrisentan ist ein oral wirksamer, zur Klasse der Propionsäure gehörender ERA [23], bei dem es sich im Gegensatz zu Macitentan (und auch zu Bosentan) jedoch nicht um einen dualen ET-Rezeptorantagonisten handelt. Vielmehr ist Ambrisentan hochselektiv für den ET<sub>A</sub>-Rezeptorsubtyp (4.000-fach selektiver für ET<sub>A</sub> verglichen mit ET<sub>B</sub>, bei gleichzeitig nanomolarer Dissoziationskonstante), der vorwiegend auf den glatten Muskelzellen der Gefäße und den Myozyten des Herzens lokalisiert ist [23]. Durch Blockade dieses Rezeptorsubtyps wird laut Fachinformation von Volibris® die endothelinvermittelte Aktivierung der entsprechenden Second-Messenger-Systeme und damit die Vasokonstriktion und Proliferation der glatten Muskulatur verhindert. Untersuchungen von Opitz et al. und Gegan et al. haben jedoch gezeigt, dass die beiden Rezeptorsubtypen, obwohl sie grundsätzlich gegensätzliche Funktionen erfüllen (ET<sub>A</sub>: Vasokonstriktion, ET<sub>B</sub>: Vasodilatation), auf der Oberfläche der Endothelzellen konstitutive Heterodimere bilden können und dass beide, ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub>, auf diese Weise einen vasokonstriktiven Effekt

<sup>1</sup> Laut Fachinformation sind beide Formulierungen zugelassen, die subkutane Formulierung ist jedoch zu bevorzugen.

hervorrufen [8, 24]. Wie außerdem gezeigt werden konnte, findet zwischen ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptor ein Crosstalk statt, wodurch die selektive Inhibition eines Rezeptorsubtyps durch den jeweils anderen ausgeglichen werden kann [5, 11, 12, 25]. Folglich ist die selektive Antagonisierung nur einer der beiden Subtypen, wie sie bei Ambrisentan erreicht wird, nicht ausreichend, um die negativen Effekte von ET-1 auf Fibrose, Proliferation, Inflammation und Vasokonstriktion vollständig zu vermeiden [3, 4, 10-12].

Im Gegensatz zu Ambrisentan handelt es sich bei Bosentan – ebenso wie bei Macitentan – um einen dualen ERA, der die Bindung von ET-1 an die beiden Rezeptorsubtypen ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub> verhindert [26]. Die Affinität von Bosentan für den ET<sub>A</sub>-Rezeptor ist hierbei leicht höher als für den ET<sub>B</sub>-Rezeptor; dennoch befinden sich beide Dissoziationskonstanten im nanomolaren Bereich (ET<sub>A</sub>: K<sub>i</sub> = 4,1–43 nM, ET<sub>B</sub>: K<sub>i</sub> = 38–730 nM) und unterscheiden sich nicht so stark voneinander, wie dies beim ET<sub>A</sub>-selektiven Rezeptor-Antagonisten Ambrisentan der Fall ist [26].

Im Vergleich zu Bosentan und Ambrisentan besitzt Macitentan eine mindestens 15-fach längere Rezeptorbindung. Aufgrund dieser vorteilhaften Dissoziationskinetik mit verzögerter Dissoziation wird unter *In-vivo*-Bedingungen, d. h. unter ständig schwankenden ET-1-Konzentrationen, eine sehr viel effizientere Blockierung der ET-1-Bindung erreicht, als es durch Bosentan oder Ambrisentan möglich ist [14].

Darüber hinaus verursacht Macitentan – anders als z. B. Bosentan, das den Gallensäure-Exporter BSEP hemmt – keine Inhibition des Gallensalzexports, wodurch eine schädliche Wirkung auf die Gallensalzhomöostase und die Leber möglicherweise vermieden wird. Wie auch die Ergebnisse der SERAPHIN-Studie (siehe Modul 4) bestätigen, ist daher nach derzeitigem Kenntnisstand davon auszugehen, dass Macitentan im Gegensatz zu anderen ERAs keinerlei toxischen Effekte auf die Leber hat [27, 28].

Weiterhin wird durch die modifizierten physikochemischen Eigenschaften von Macitentan, insbesondere durch die verbesserte Lipophilie eine gegenüber Ambrisentan und Bosentan weitaus bessere Penetration des Zielgewebes erreicht [9, 13]. Der Verteilungskoeffizient, ein Parameter, der die lipophilen Eigenschaften eines Moleküls anhand seiner Verteilung zwischen wässriger und organischer Phase beschreibt, ermöglicht es, die optimierte Durchdringung des Zielgewebes im Vergleich zu den beiden anderen ERAs zu charakterisieren. Wie in Abbildung 2-3 dargestellt, ist der Verteilungskoeffizient von Macitentan 40-fach höher als der von Bosentan und sogar 2.000-fach höher als der von Ambrisentan [13].

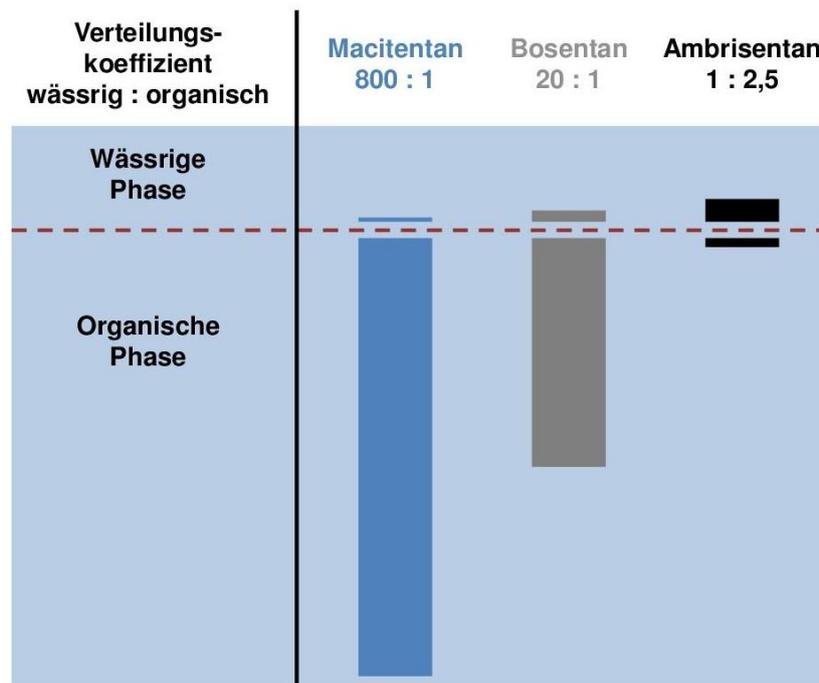


Abbildung 2-3: Verteilungskoeffizienten der verschiedenen ERAs

Quelle: Nach Iglarz *et al.* 2008 [13]

Eine weitere wichtige Eigenschaft, die die Gewebspenetration entscheidend begünstigen kann, wird beschrieben durch den Anteil der Substanz, der in wässriger Lösung und bei physiologischem pH (d. h. pH 7,4) in nicht-ionisierter Form vorliegt. Dies liegt darin begründet, dass geladene Moleküle nicht oder nur sehr schwer die Zellmembranen der Endothelzellen überqueren können. Im Falle von Macitentan ist der Anteil des Moleküls, der bei pH 7,4 in ungeladener Form vorliegt, 6-fach höher als für Bosentan und sogar 600-fach höher als bei Ambrisentan [13].

Dass die beschriebenen Modifikationen der physikochemischen Eigenschaften von Macitentan auch tatsächlich zu einer Verbesserung der Durchdringung des Zielgewebes führen, demonstrieren In-vivo-Experimente, in denen die Lokalisation von radioaktiv markiertem  $^{14}\text{C}$ -Macitentan mit  $^{14}\text{C}$ -Bosentan in einem Rattenmodell der PAH verglichen wurde [29]. Hierbei zeigte sich, dass Macitentan sehr viel stärker im Lungenparenchym angereichert wurde als Bosentan.

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

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

Ähnlich wie bei den ERAs ist der Ansatzpunkt für die pharmakologische Wirkung der Phosphodiesterase-5-Hemmer bei der PAH in den Signaltransduktionswegen der glatten Muskulatur zu finden. Beide Wirkstoffgruppen unterscheiden sich jedoch in der spezifischen Signalkaskade, auf die sie einwirken. Während die ERAs in den ET-1-Signalweg eingreifen und somit letztlich u. a. die Vasokonstriktion verhindern, sind Sildenafil und Tadalafil starke und selektive Inhibitoren der Phosphodiesterase-5, die wiederum in spezifischer Weise für die Degradation des Second Messengers cGMP verantwortlich ist [30, 31]. Ein auf diese Art verminderter Abbau von cGMP führt letztlich zu einer Verlängerung der Wirkung der NO-induzierten Signalkaskade, was wiederum eine Relaxation der glatten Muskulatur und damit eine verstärkte Vasodilatation zur Folge hat (vergleiche auch Abbildung 2-1). PDE-5 wird im Körper neben den glatten Muskelzellen des *Corpus cavernosum* des Penis überwiegend von den glatten Muskelzellen der Lungengefäße exprimiert.

**Prostanoide (Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol)**

Bei Iloprost zur Inhalation, Treprostinil s. c. und Epoprostenol i. v. handelt es sich um die einzigen Wirkstoffe aus der Wirkstoffgruppe der Prostanoide, die in Deutschland zur Behandlung der PAH zugelassen sind, im Gegensatz zu Macitentan jedoch nicht für die Behandlung von PAH-Patienten in der WHO-/NYHA-Klasse II. Ähnlich wie auch die PDE-5-Inhibitoren führen die Prostanoide u. a. aktiv zu einer Vasodilatation im pulmonalen Kreislauf [32-34], im Unterschied zu diesen jedoch über die Aktivierung des Prostacyclin-Signalweges (vergleiche Abbildung 2-1). Weitere neben der Vasodilatation beobachtete pharmakologische Wirkungen der Prostacycline und synthetischer Prostacyclin-Analoga sind die Hemmung der Aggregation, Adhäsion und Freisetzungsreaktion der Thrombozyten [32, 33]. Da die Wirkung der Prostanoide nicht auf den pulmonalen Kreislauf beschränkt ist und darüber hinaus mit dem Risiko zum Teil lebensbedrohlicher Nebenwirkungen (wie z. B. Katheterinfektionen) behaftet ist, spielen sie in der deutschen Praxis nur eine sehr untergeordnete Rolle [16, 17, 32]. Dieser Umstand trifft im Speziellen auf i. v. appliziertes Epoprostenol zu, auch wenn es in den ESC-/ERS-Leitlinien als einziges Arzneimittel mit dem höchsten Empfehlungsgrad<sup>2</sup> zur Behandlung der PAH in der WHO-/NYHA-Klasse IV ausgewiesen wird. Aus historischer Perspektive lässt sich der seltene Einsatz in Deutschland dadurch erklären, dass Epoprostenol erst kürzlich zugelassen wurde, jedoch zu einem sehr großen Teil auch durch den geringen bzw. zweifelhaften Evidenzgrad der i. v. Therapie<sup>3</sup> sowie die vorangegangenen Erfahrungen deutscher Spezialisten in der Behandlung der PAH, nach denen Patienten dieser FC auch sehr gut auf nicht-parenterale Therapien (üblicherweise Kombinationstherapien) ansprechen [16, 17].

---

<sup>2</sup> Der Empfehlungsgrad der Epoprostenoltherapie stützt sich überwiegend auf die Ergebnisse früher Studien in der PAH, die zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurden, zu dem noch keine effektiven Arzneimittel zur Verfügung standen und bei denen folglich eine höhere Wahrscheinlichkeit bestand, aufgrund des weniger stark ausgeprägten Ceiling-Effektes auf die Therapie in relevanten Ausmaß anzusprechen. Es ist zweifelhaft, ob die Ergebnisse der damals durchgeführten Studien in der aktuellen Versorgungssituation, in der mehrere effektive Arzneimittel zur Behandlung der PAH zur Verfügung stehen, reproduziert werden könnten.

<sup>3</sup> Siehe Fußnote 2

**Kombinationstherapie**

Bei der PAH handelt es sich genau genommen um einen Krankheitskomplex aus verschiedenen Ätiologien, die zwar ein ähnliches klinisches Profil und nahezu identische pathologische Veränderungen der distalen pulmonalen Arterien aufweisen, jedoch durch eine Vielzahl unterschiedlicher genetischer oder umweltbedingter Risikofaktoren sowie durch Defekte in unterschiedlichen Signalwegen gekennzeichnet sind (vgl. Abschnitt 3.2.1) [35]. Es erscheint daher als logische Konsequenz, die Wirksamkeit der PAH-Behandlung durch die Kombination verschiedener Wirkstoffe zu steigern, die jeweils auf unterschiedliche Signalwege abzielen [36]. Insbesondere empfiehlt sich eine Kombinationstherapie bei denjenigen Patienten, bei denen eine Verbesserung in die WHO-/NYHA-Klassen I oder II (oder eine Stabilisierung) – das allgemeine Ziel der PAH-Therapie – durch eine Monotherapie nicht erreicht wird [22]. Für den Einsatz einer solchen Kombinationstherapie besteht eine fundierte klinische Ratio, die zudem durch erste Hinweise aus Kurzzeitstudien und der klinischen Praxis gestützt wird.

Beispielsweise ist von einem synergistischen Effekt durch die Kombination eines ERAs mit einem PDE-5-Inhibitor auszugehen, da durch die antagonistische Wirkung eines ERAs wie Macitentan u. a. auch die suppressive Wirkung von ET-1 auf die NO-Produktion inhibiert und somit die analoge Wirkung eines gleichzeitig eingesetzten PDE-5-Inhibitor verstärkt wird [36].

Ebenso ist die Kombinationstherapie z. B. bei Patienten mit Tachyphylaxie (Wirkungsminderung eines Arzneimittels im Sinne einer Toleranz) in der Langzeitbehandlung mit Epoprostenol eine Behandlungsmöglichkeit, da hier eine wiederholte Dosis-Eskalation durch das Auftreten schwerer Nebenwirkungen bei hohen Dosen zunehmend problematisch wird [37]. Bei diesen Patienten kann durch die Anwendung einer Kombinationstherapie eine Verbesserung der Wirksamkeit der Gesamtbehandlung bei gleichzeitiger Minimierung der mit Prostacyclin assoziierten Nebenwirkungen erreicht werden.

Für keine der bisher zugelassenen PAH-Arzneimittel bestehen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Kombinationstherapie. Durch die Ergebnisse in SERAPHIN, in der die Patienten im Gegensatz zu früheren Studien über einen sehr langen Zeitraum beobachtet wurden und dabei ihre bisherige PAH-Therapie zusätzlich zu Macitentan oder Placebo weiterführen konnten, hat ausschließlich Macitentan seine langfristige Wirksamkeit und Sicherheit in der Kombination mit anderen Wirkstoffen unter Beweis gestellt.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation von Opsumit<sup>®</sup> mit Stand vom Februar 2013 entnommen [1].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-4). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
USA	<p>OPSUMIT<sup>®</sup> is an endothelin receptor antagonist (ERA) indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group I) to delay disease progression. Disease progression included: death, initiation of intravenous (IV) or subcutaneous prostanoids, or clinical worsening of PAH (decreased 6-minute walk distance, worsened PAH symptoms and need for additional PAH treatment). OPSUMIT also reduced hospitalization for PAH.</p> <p><i>Opsumit<sup>®</sup> ist ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA), der in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH, WHO-Gruppe I) zur Vermeidung des Krankheitsfortschrittes angezeigt ist.</i></p> <p><i>Krankheitsfortschritt beinhaltet: Tod, Initiierung intravenöser oder subkutaner Prostanoiden, klinische Verschlechterung der PAH (verminderte 6-Minuten-Gehdistanz, Verschlechterung der PAH-Symptome und Notwendigkeit zusätzlicher PAH-Medikation). Opsumit<sup>®</sup> reduziert zudem Hospitalisierungen wegen PAH.</i></p>	24. Oktober 2013	A
Kanada	<p>OPSUMIT<sup>®</sup> (macitentan) is indicated for the long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group I) to reduce morbidity in patients of WHO Functional Class II or III whose PAH is either idiopathic or heritable, or associated with connective tissue disease or congenital heart disease. OPSUMIT is effective when used as monotherapy or in combination with phosphodiesterase-5 inhibitors.</p> <p><i>Opsumit<sup>®</sup> (Macitentan) ist zugelassen zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH, WHO-Gruppe I) zur Morbiditätsreduktion bei Patienten der WHO-/NYHA-Klasse II oder III, deren PAH entweder idiopathisch, hereditär oder mit Bindegewebserkrankungen oder angeborenen Herzkrankheiten assoziiert ist. Opsumit ist als Monotherapie oder in Kombination mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren wirksam.</i></p>	12. November 2013	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-5; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen zur Zulassung in den USA wurden der US Prescribing Information (US-PI) entnommen [38].

Die Informationen zur Zulassung in Kanada wurden der Notice of Compliance entnommen [39].

### **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.*

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurde die Fachinformation von Opsumit<sup>®</sup> herangezogen [1]. Auf dieselbe Fachinformation wurde auch bei der Beschreibung des Wirkmechanismus von Macitentan Bezug genommen, hier wurden jedoch ergänzend verschiedene Fachartikel hinzugezogen [2-14].

Weitere im Anwendungsgebiet von Opsumit<sup>®</sup> verwendete Arzneimittel wurden aus der europäischen Leitlinie zur Behandlung der PAH und der deutschen Kommentierung dieser Leitlinie bestimmt [15-17] und anschließend auf die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel reduziert. Zur ergänzenden Beschreibung der allgemeinen Wirkweise der verschiedenen Wirkstoffgruppen bzw. ihrer Ansatzpunkte in den pulmonalen Arterien wurden mehrere Fachartikel [5, 18-20], ein Fachbuch [21], eine Leitlinie [22] und die Fachinformation von Opsumit<sup>®</sup> [1] verwendet.

Zur Beschreibung der Wirkmechanismen von Ambrisentan und Bosentan wurden die entsprechenden Fachinformationen [23, 26] herangezogen. Die Abgrenzung von Macitentan gegenüber den übrigen ERAs erfolgte anhand verschiedener Fachartikel [3-5, 8-14, 24, 25, 27-29].

Die Wirkmechanismen der PDE-5-Inhibitoren und der Prostanoiden wurden mithilfe der jeweiligen Fachinformationen beschrieben [30-34], zur Erklärung der aktuellen Behandlungssituation in Deutschland wurde ergänzend die deutsche Kommentierung der ESC-/ERS-Leitlinie durch die Kölner Konsensus-Konferenz herangezogen [16, 17].

Die Beschreibung des Wirkmechanismus der Kombinationstherapie erfolgte anhand verschiedener Fachartikel [22, 35-37].

Die Informationen zur Zulassung in den USA wurden der US-PI [38] entnommen, die Informationen zur Zulassung in Kanada der Note of Compliance [39].

### **2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Fachinformation Opsumit<sup>®</sup> 10 mg Filmtabletten - Stand Dezember 2013.

2. Dupuis J. (2007): Endothelin: setting the scene in PAH. *Eur Respir Rev*; 16(102):3-7.
3. Davie N., Haleen S. J., Upton P. D., Polak J. M., Yacoub M. H., Morrell N. W., et al. (2002): ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 165(3):398-405.
4. Cardillo C., Kilcoyne C. M., Waclawiw M., Cannon R. O., 3rd, Panza J. A. (1999): Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension*; 33(2):753-8.
5. Dupuis J., Hoepfer M. M. (2008): Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 31(2):407-15.
6. Clozel M., Gray G. A., Breu V., Loffler B. M., Osterwalder R. (1992): The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*; 186(2):867-73.
7. Filep J. G., Fournier A., Foldes-Filep E. (1995): Acute pro-inflammatory actions of endothelin-1 in the guinea-pig lung: involvement of ETA and ETB receptors. *British journal of pharmacology*; 115(2):227-36.
8. Gregan B., Schaefer M., Rosenthal W., Oksche A. (2004): Fluorescence resonance energy transfer analysis reveals the existence of endothelin-A and endothelin-B receptor homodimers. *Journal of cardiovascular pharmacology*; 44 Suppl 1:S30-3.
9. Bolli M. H., Boss C., Binkert C., Buchmann S., Bur D., Hess P., et al. (2012): The discovery of N-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-p ropylsulfamide (Macitentan), an orally active, potent dual endothelin receptor antagonist. *Journal of medicinal chemistry*; 55(17):7849-61.
10. Shi-Wen X., Denton C. P., Dashwood M. R., Holmes A. M., Bou-Gharios G., Pearson J. D., et al. (2001): Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *The Journal of investigative dermatology*; 116(3):417-25.
11. Sauvageau S., Thorin E., Caron A., Dupuis J. (2007): Endothelin-1-induced pulmonary vasoreactivity is regulated by ET(A) and ET(B) receptor interactions. *Journal of vascular research*; 44(5):375-81.
12. Clozel M., Gray G. A. (1995): Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? *Journal of cardiovascular pharmacology*; 26 Suppl 3:S262-4.
13. Iglarz M., Binkert C., Morrison K., Fischli W., Gatfield J., Treiber A., et al. (2008): Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*; 327(3):736-45.
14. Gatfield J., Mueller Grandjean C., Sasse T., Clozel M., Nayler O. (2012): Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PloS one*; 7(10):e47662.
15. Galie N., Hoepfer M. M., Humbert M., Torbicki A., Vachiery J. L., Barbera J. A., et al. (2009): Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*; 30(20):2493-537.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Ghofrani H. A., Distler O., Gerhardt F., Gorenflo M., Grunig E., Haefeli W. E., et al. (2011): Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International journal of cardiology*; 154 Suppl 1:S20-33.
17. Ghofrani H. A., Distler O., Gerhardt F., Gorenflo M., Grunig E., Haefeli W. E., et al. (2010): [Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. (Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH): Empfehlungen der Kolner Konsensus-Konferenz 2010.). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*; 135 Suppl 3:S87-101.
18. Agarwal R., Gomberg-Maitland M. (2011): Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension. *American heart journal*; 162(2):201-13.
19. Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. (2004): Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*; 351(14):1425-36.
20. Sitbon O., Humbert M., Jais X., Ios V., Hamid A. M., Provencher S., et al. (2005): Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*; 111(23):3105-11.
21. Schwabe Ulrich, Paffrath Dieter (2011): *Arzneiverordnungs-Report 2011 : Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
22. Barst R. J., Gibbs J. S., Ghofrani H. A., Hoeper M. M., McLaughlin V. V., Rubin L. J., et al. (2009): Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 54(1 Suppl):S78-84.
23. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Volibris® 5 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Opitz C. F., Ewert R., Kirch W., Pittrow D. (2008): Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *European heart journal*; 29(16):1936-48.
25. Clozel Martine, Flores Susan (2006): Endothelin receptors as drug targets in chronic cardiovascular diseases: the rationale for dual antagonism. *Drug Development Research*; 67(11):825-34.
26. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2002): Tracleer® 62,5 mg / 125 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Sidharta P. N., van Giersbergen P. L., Halabi A., Dingemans J. (2011): Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist. *European journal of clinical pharmacology*; 67(10):977-84.
28. Fattinger K., Funk C., Pantze M., Weber C., Reichen J., Stieger B., et al. (2001): The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics*; 69(4):223-31.
29. Iglarz M., Landskroner K., Rey M., Wanner D., Hess P., Clozel M. (2011): Optimization of tissue-targeting properties of macitentan, a new dual endothelin receptor antagonist, improves its efficacy in a model of pulmonary fibrosis associated with pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 183:A6445.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30. Lilly Deutschland GmbH (2008): ADCIRCA<sup>®</sup> 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Pfizer Pharma GmbH (2005): Revatio<sup>®</sup> 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. OMT Med GmbH & Co KG (2012): REMODULIN<sup>®</sup> 1 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung; Fachinformation. Stand: Januar 2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Bayer Pharma AG (2003): Ventavis<sup>®</sup> 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: April 2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Rotexmedica (2011): Epoprostenol-Rotexmedica 1,5 mg; Fachinformation. Stand: März 2011.
35. Galie N., Palazzini M., Manes A. (2010): Pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a clarification is needed. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 36(5):986-90.
36. Benza R. L., Park M. H., Keogh A., Girgis R. E. (2007): Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation; 26(5):437-46.
37. National Pulmonary Hypertension Centres of the U. K., Ireland (2008): Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. Heart; 94 Suppl 1:i1-41.
38. Actelion Pharmaceuticals US Inc. (2013): Opsumit US Prescribing Information (US-PI). [Zugriff: 12.11.2013]. URL: <http://opsumit.com/splash/pdf/OPSUMIT-Full-Prescribing-Information.pdf>.
39. Health Canada (2013): Opsumit - Notice of Compliance - VERTRAULICH.