

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2015-B-141 Macitentan

Stand: Oktober 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Macitentan zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo/AM-NutzenV

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen grundsätzlich infrage: <ul style="list-style-type: none">• Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none">• Regelung der Verordnung besonderer Arzneimittel in Anlage XI zum Abschnitt N der Arzneimittel-Richtlinie (Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel nach § 73d SGB V). Die letzte Änderung der Anlage XI trat am 20. Mai 2010 in Kraft. <i>Mit Wirkung vom 1. Januar 2011 ist Anlage XI außer Kraft getreten.</i><ul style="list-style-type: none">– Aufnahme von Bosentan, Iloprost zur Inhalation, Sildenafil und Sitaxentan in Anlage XI mit Beschluss vom 16. Oktober 2008 / 22. Januar 2009.– Aufnahme von Ambrisentan und Treprostinil in Anlage XI mit Beschluss vom Beschluss vom 19. Februar 2009. <p>Macitentan (Orphan Drug < 50 Mio. Euro Umsatz mit der GKV in letzten 12 Kalendermonaten) Beschluss des G-BA vom 17. Juli 2014 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII: Für erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II bis III liegt für Macitentan als Monotherapie oder in Kombination ein geringer Zusatznutzen vor.</p> <p>Riociguat (Orphan Drug < 50 Mio. Euro Umsatz mit der GKV in letzten 12 Kalendermonaten) Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2014 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII: Für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit liegt für Riociguat ein geringer Zusatznutzen vor.</p>

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Macitentan C02KX04 Opsumit®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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. 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. (FI Opsumit® 2013-12)
Weitere Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA):	
Bosentan C02KX01 Tracleer®	Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptomen bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III. Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei: <ul style="list-style-type: none"> – Primärer (idiopathischer und erblicher) pulmonal arterieller Hypertonie – Sekundärer pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung – Pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie. Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit PAH der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt. (FI Tracleer® 2013-12)
Ambrisentan C02KX02 Volibris®	Volibris® ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit. Die Wirksamkeit wurde bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung nachgewiesen. (FI Volibris® 2014-09)

Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5)-Hemmer:

Sildenafil C02KX04 Revatio®	Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden bei primärer PAH und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit. (FI Revatio® 2014-05)
Tadalafil C02KX05 Adcirca®	Adcirca® ist angezeigt zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen. Die Wirksamkeit wurde gezeigt bei idiopathischer PAH (IPAH) und bei PAH aufgrund einer Kollagenose. (FI Adcirca® 2013-03)

Lösliche Guanylatcyclase-Stimulatoren

Riociguat C02KX05 Adempas®	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. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen. (FI Adempas® 2014-03)
----------------------------------	---

Prostazyklin-Analoga:

Iloprost B01AC11 Ventavis®	Behandlung erwachsener Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik. (FI Ventavis® 2014-10)
Treprostinil B01AC21 Remodulin®	Behandlung von idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association(NYHA)-Funktionsklasse III. (FI Remodulin® 2012-01)
Epoprostenol B01AC09 generisch	Primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA ist außerdem indiziert zur intravenösen Langzeitbehandlung von primärer pulmonaler Hypertonie (PPH) bei Patienten der Stadien III und IV gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), die nicht ausreichend auf eine konventionelle Therapie ansprechen, sowie von sekundärer pulmonaler Hypertonie (SPH) im Rahmen von Erkrankungen aus dem Formenkreis der Sklerodermie (SDD) aufgrund intrinsischer präkapillarer Lungengefäßkrankheiten bei Patienten in den NYHA-Stadien III und IV. Zur Langzeitanwendung stehen nur begrenzte Daten zur Verfügung. (FI Epoprostenol-Rotexmedica® 2011-03)

Quelle: Fachinformation; Lauer Fischer-Taxe

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Macitentan.....	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	6
Systematische Recherche	6
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	7
Cochrane Reviews	13
Systematische Reviews.....	16
Leitlinien.....	45
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	53
Literatur	54

Indikation für die Recherche bei Macitentan

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. 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

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

siehe Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Pulmonale arterielle Hypertonie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.10.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, AKdÄ, Clinical Evidence, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **557** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **111** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 25 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

6MWD	6-Minuten-Gehstrecke
AM	Arzneimittel
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CT	Kombinationstherapie
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
FDA	(US) Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MD	Mean difference
MT	Monotherapie
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio

OS	Gesamtüberleben
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonararterieller Druck
PDE-5	Phosphodiesterase Typ 5
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
RR	Risk Ratio
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2008 [5]</p>	<p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnung besonderer Arzneimittel</p> <p>In Anlage 13 werden folgende Wirkstoffe aufgenommen: Bosentan Iloprost zur Inhalation Sildenafil (zur Anwendung bei PAH) Sitaxentan</p> <p>1) Bosentan: Das Anwendungsgebiet bosentanhaltiger Arzneimittel ist die Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III bei primärer (idiopathischer und familiärer) PAH, sekundärer PAH in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung und bei PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittel-rechtlichen Zulassung für die Anwendung von Bosentan. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von bosentan-haltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft. <p>2) Iloprost: Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zulassung von Iloprost zur Inhalation wurde von der EMEA unter „exceptional circumstances“ (außergewöhnlichen Umständen) erteilt. Dies ist der Fall, wenn ein Antragsteller nachweisen kann, dass er aus
----------------------------------	---

bestimmten Gründen in Bezug auf bestimmte Heilanzeigen keine vollständigen Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann (vgl. Richtlinie 2001/83/EG Anhang I Teil 4 Abschnitt G). In diesen Fällen muss der Antragsteller insbesondere bezüglich der Sicherheit des Arzneimittels Auflagen erfüllen. Die Aufrechterhaltung der Zulassung ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Auflagen abhängig. Daraus wird deutlich, dass dem Zulassungsstatus von Ventavis „allein aus statistischen Gründen [...] die Gefahr der nachträglichen Entdeckung seltener, schwerwiegender Nebenwirkungen“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115) innewohnt. Mithin ist die Einstufung von iloprosthaltigen Arzneimitteln als besondere Arzneimittel im Sinne des § 73d Abs. 1 SGB V sachgerecht. Laut Fachinformation sollte die Anwendung von Ventavis nur von einem in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Zur Verbesserung der Qualität der Anwendung von iloprosthaltigen Arzneimitteln zur Inhalation sind demnach besondere Fachkenntnisse erforderlich, die über das Übliche hinausgehen.

- Für die Beurteilung und Verordnung von iloprosthaltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.

3) **Sildenafil:**

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Sildenafil werden zur Behandlung von Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklasse III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (bei primärer PAH und pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit) als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen.

- Die Zulassung von Revatio® wurde von der EMEA unter „exceptional circumstances“ (außergewöhnlichen Umständen) erteilt. Dies ist der Fall, wenn ein Antragsteller nachweisen kann, dass er aus bestimmten Gründen in Bezug auf bestimmte Heilanzeigen keine vollständigen Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann (vgl. Richtlinie 2001/83/EG Anhang I Teil 4 Abschnitt G). In diesen Fällen muss der Antragsteller insbesondere bezüglich der Sicherheit des Arzneimittels Auflagen erfüllen. Die Aufrechterhaltung der Zulassung ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Auflagen abhängig. Daraus wird deutlich, dass dem Zulassungsstatus von Sildenafil „allein aus statistischen

	<p>Gründen [...] die Gefahr der nachträglichen Entdeckung seltener, schwerwiegender Nebenwirkungen“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115) innewohnt. Mithin ist die Einstufung von sildenafilhaltigen Arzneimitteln als besondere Arzneimittel in der o.g. Indikation im Sinne des § 73d Abs. 1 SGB V sachgerecht. Laut Fachinformation sollte die Anwendung von Sildenafil nur von einem in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Zur Verbesserung der Qualität der Anwendung von sildenafilhaltigen Arzneimitteln sind demnach besondere Fachkenntnisse erforderlich, die über das Übliche hinausgehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Beurteilung und Verordnung von sildenafilhaltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.
<p>G-BA, 2009 [6].</p>	<p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 13: Verordnung besonderer Arzneimittel</p> <p>1) Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ambrisentan (z. B. Volibris®) werden als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen. Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittel-rechtlichen Zulassung für die Anwendung Ambrisentan-haltigen Arzneimittel. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der PAH erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde

	<p>liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.</p> <p>2) Arzneimittel mit dem Wirkstoff Treprostinil (z. B. Remodulin) werden als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen. Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit primärer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit NYHA-Klasse III.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittel-rechtlichen Zulassung für die Anwendung von Remodulin. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der PAH erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.
<p>G-BA, 2010 [7].</p>	<p>Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI – Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V Sildenafil bei der pulmonal arteriellen Hypertonie</p> <p>Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) geprüft, bewertet und ist zu der Entscheidung gekommen, in Anlage XI den Text zu Sildenafil als besonderem Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie zu ändern. Die einzelnen Änderungen finden sich im Beschlussentwurf. An dieser Stelle sind die Änderungen sowie die Literaturverweise zur Klarstellung in den Text eingearbeitet.</p> <p>Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung</p> <p>Der Einfluss von Sildenafil auf die Mortalität ist nicht bekannt.</p> <p>Ursprünglich wurde Sildenafil nur für die Behandlung von Patienten der WHO-Funktionsklasse III zugelassen. Im Rahmen einer Neubewertung der Daten der beiden Studien, die zur Zulassung geführt haben, wurde die Zulassung für WHO-Funktionsklasse II beantragt und anschließend durch die EMEA genehmigt.</p> <p>Der Zulassung zugrunde lag eine Studie (randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert) bei 278 Patienten mit primärer PAH, PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und PAH nach chirurgischer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die Studienpopulation umfasste 68 (25 %) Männer</p>

und 209 (75 %) Frauen mit einem mittleren Alter von 49 Jahren (Altersbereich: 18 bis 81 Jahre) und einer 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) zwischen 100 und 450 m (Mittelwert 344 m) bei Studienbeginn. 175 Patienten (63 %) hatten eine Diagnose mit primärer pulmonaler Hypertonie, 84 (30 %) eine Diagnose mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und 18 (7 %) eine Diagnose mit PAH nach einer chirurgischen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die meisten Patienten gehörten bei Studienbeginn in die WHO-Funktionsklasse II (107/277; 39 %) oder III (160/277; 58 %) und wiesen eine durchschnittliche 6-MWD von 378 m bzw. 326 m auf, weniger Patienten in die Funktionsklasse I (1/277; 0,4 %) oder IV (9/277; 3 %). Patienten mit einer linksventrikulären Auswurf-fraktion < 45 % oder mit linksventrikulärer Verkürzungsfraction < 0,2 waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-MWD in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Die relative Erhöhung der Gehstrecke gegenüber Placebo betrug 45 m ($p < 0,0001$), 46 m ($p < 0,0001$) bzw. 50 m ($p < 0,001$) für Sildenafil 20 mg, 40 mg und 80 mg. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung zwischen den einzelnen Dosen von Sildenafil. Die Verbesserung der Gehstrecke war bereits nach 4 Wochen Behandlung eindeutig feststellbar und konnte auch über 8 und 12 Wochen aufrechterhalten werden.

Bei allen Dosierungen von Sildenafil zeigten die Patienten eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) im Vergleich zu denen mit Placebo. Die für Placebo berichtigten Behandlungseffekte betrugen $-2,7$ mmHg ($p = 0,04$) für dreimal täglich 20 mg Sildenafil. Es gab keinen Nachweis für einen Unterschied in der Wirkung zwischen Sildenafil 20 mg und den höheren geprüften Dosierungen. Die mittlere Veränderung für den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) gegenüber dem Ausgangswert betrug -122 dyn \cdot s 2 \cdot cm $^{-5}$ mit dreimal täglich 20 mg Sildenafil. Nach 12 Wochen mit 20 mg Sildenafil war die prozentuale Senkung des PVR proportional größer (11,2 %) als die Reduktion für den systemischen Gefäßwiderstand (7,2 %).

Zusätzlich wurde eine Studie (randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind) durchgeführt, in der 212 Patienten mit primärer PAH sowie 55 Patienten mit einer PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit behandelt wurden. Die Patienten waren auf intravenös verabreichtes Epoprostenol (welches in Deutschland nicht zugelassen ist) eingestellt. Die meisten Patienten entfielen zu Studienbeginn auf die WHO-Funktionsklassen II (68/267; 26 %) und III (175/267; 66 %), weniger Patienten waren der Funktionsklasse I (3/267; 1 %) oder IV (16/267; 6 %) zugeordnet und bei einigen Patienten (5/267; 2 %) war die WHO-Funktionsklasse unbekannt.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-MWD in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert. Mit Sildenafil zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Erhöhung der 6-MWD. Die mittlere placebokorrigierte Verlängerung der Gehstrecke unter Sildenafil

	<p>betrug 26 m (95 % KI 10,8 bis 41,2; p = 0,0009). Bei Patienten mit einer Gehstrecke von ≥ 325 m zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 38,4 m zugunsten von Sildenafil; bei Patienten mit einer Gehstrecke von < 325 m zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 2,3 m zugunsten von Placebo. Bei Patienten mit Primärer PAH war der Behandlungseffekt 31,1 m im Vergleich zu 7,7 m bei Patienten mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit.</p> <p>Im Vergleich zu Placebo wurde bei den Patienten unter Sildenafil eine statistisch signifikante Senkung des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) erreicht. Dabei war Sildenafil überlegen mit einer mittleren placebokorrigierten Senkung von $-3,9$ mmHg (95 % KI $-5,7$ bis $-2,1$; p = 0,0003).</p>
<p>G-BA, 2014 [8]</p>	<p>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</p> <p><u>Zugelassene Anwendungsgebiete:</u></p> <p>1) Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</p> <p>Riociguat (Adempas®) ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO Funktionsklassen (FK) II bis III mit</p> <ul style="list-style-type: none"> – inoperabler CTEPH, – persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. <p><u>Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</u></p> <p>Riociguat (Adempas®) als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pul-monal 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens:</p> <p>a) Erwachsene Patienten mit CTEPH: gering</p> <p>b) Erwachsene Patienten mit PAH: gering</p>
<p>G-BA, 2014 [9].</p>	<p>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</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>Opsumit®, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei</p>

	<p>erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/ NYHA-Klasse II bis III. 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: gering</p>
--	--

Cochrane Reviews

<p>Liu, 2013 [15]. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy of endothelin receptor antagonists (ERAs) in the treatment of patients with PAH</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults and children (≥ 12 years) with PAH who required medical treatment for their condition and who were anticoagulated. Intervention: ERA alone or in combination Komparator: Any comparator Endpunkt: <i>Primary outcomes</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Exercise capacity (as measured by a six-minute walk test (6MWD)). 2. World Health Organization (WHO) functional class or New York Heart Association (NYHA) functional class (WHO/ NYHA). 3. Borg dyspnoea scores and dyspnoea-fatigue ratings. 4. Mortality. <p><i>Secondary outcomes</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cardiopulmonary haemodynamics including mean pulmonary artery pressure (PAP); pulmonary vascular resistance (PVR), cardiac index (CI), cardiac output (CO), systemic arterial oxygen saturation and systemic oxygen transport. 2. Pulmonary function tests. 3. Adverse events (for example, hepatic toxicity). <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=1471) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p>

3. Ergebnisdarstellung

Risk of Bias:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ARIES-1	+	+	?	+	+	?
ARIES-2	+	+	?	+	+	?
ASSET-1	+	+	?	-	-	?
BREATHE-1	+	+	?	+	?	?
BREATHE-2	+	+	?	+	?	?
BREATHE-5	+	+	?	+	?	?
Channick 2001	+	+	?	+	?	?
EARLY	+	+	?	+	+	?
Oaliè 2003	+	+	?	+	?	?
SERAPH	+	+	?	+	?	?
STRIDE-1	+	+	?	+	?	?
STRIDE-1 (100mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-1 (300mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-2	+	+	?	+	?	?
STRIDE-2 (100mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-2 (50mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-4	+	+	?	+	?	?
STRIDE-4 (100mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-4 (50mg)	+	+	?	+	?	?

1) ERA vs placebo

6MWD (10 Studien; n=1356) (siehe Abbildung): statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von ERA im Vgl. zu Placebo; $I^2=0\%$

Analysis 1.1. Comparison 1 Endothelin receptor antagonists versus placebo, Outcome 1 Change from baseline in six-minute walk.

Review: Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension

Comparison: 1 Endothelin receptor antagonists versus placebo

Outcome: 1 Change from baseline in six-minute walk

Study or subgroup	ERAs		Placebo		Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)			
1 Non-selective ERA							
BREATHE-1	144	36.4 (69.5)	69	-7.8 (96.1)		12.1 %	44.20 [18.84, 69.56]
BREATHE-5	37	43.4 (49.3)	17	-9.7 (91.9)		3.6 %	53.10 [6.62, 99.58]
Channick 2001	21	70.1 (56.2)	11	-5.8 (120.5)		1.4 %	75.90 [0.74, 151.06]
EARLY	86	11.2 (74.76)	91	-7.9 (79.82)		15.0 %	19.10 [-3.67, 41.87]
Subtotal (95% CI)	288		188			32.0 %	34.82 [19.25, 50.40]
Heterogeneity: $Chi^2 = 4.10$, $df = 3$ ($P = 0.25$); $I^2 = 27\%$ Test for overall effect: $Z = 4.38$ ($P = 0.000012$)							
2 Selective ERA							
ARIES-1	134	33.2 (75.37)	67	-7.8 (78.88)		14.9 %	41.00 [18.21, 63.79]
ARIES-2	127	35.7 (79.99)	65	-10.1 (93.79)		10.9 %	45.80 [19.09, 72.51]
STRIDE-1	115	20.7 (59)	60	-13.44 (62.76)		21.0 %	34.14 [14.94, 53.34]
STRIDE-2 (100mg)	60	24.91 (57.5)	31	-6.49 (84.37)		7.1 %	31.40 [-1.67, 64.47]
STRIDE-2 (50mg)	60	17.76 (58.27)	30	-6.49 (84.37)		6.9 %	24.25 [-9.35, 57.85]

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Endothelin receptor antagonists can increase exercise capacity, improve WHO/NYHA functional class, prevent WHO/NYHA functional class deterioration, reduce dyspnoea and improve cardiopulmonary haemodynamic variables in patients with pulmonary arterial hypertension with WHO/NYHA functional class II and III. However, there was only a trend towards endothelin receptor antagonists reducing mortality in patients with pulmonary arterial hypertension.

The head-to-head study conducted by SERAPH did not show that there was a significant difference between bosentan and sildenafil but because of the small sample size in this study, the results should be interpreted with caution.

1. Hinweise durch FB Med

- Einschluss einer kleinen Studie (n=33) in die Analysen zu Bosentan vs placebo, welche die Effekte von Bosentan in Kombination mit IV Prostacyclin vs Placebo + IV Prostacyclin untersuchte (keine sign. Unterschiede gezeigt)
- Es ist unklar, warum im Review angegeben wird, dass kein statistisch signifikanter Vorteil von Sildenafil vs. ERA in Bezug auf 6MWD gefunden wurde. Die Ergebnisse der Studie (MD -55.00; 95% CI -109.92 to -0.08) sprechen für einen statistisch signifikanten Vorteil von Sildenafil

Systematische Reviews

Fox et al., 2011 [4].

Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension

Siehe auch: Bai et al., 2011 [1] und Zhu et al., 2012 [25].

1. Fragestellung

Effekt der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie bei Patienten mit PAH

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: Kombinationstherapie

Komparator: Monotherapie plus Placebo

Endpunkte: 6MWD, OS, klinische Verschlechterung (bestehend aus Tod, Hospitalisierung aufgrund von PAH, Lungentransplantation, Ausweitung des Therapieregimes mit einem weiteren PAH spezifischen Arzneimittel).

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1980-2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 Studien, 729 Patienten

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score

3. Ergebnisdarstellung

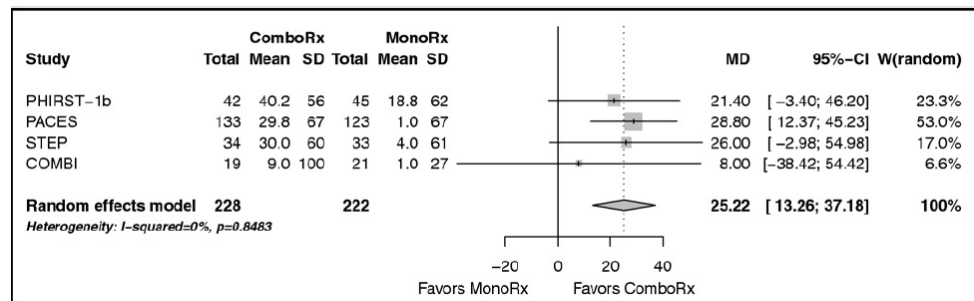
Jadad Score aller Studien ≥ 3 , alles RCTs, bis auf eine Studie alle doppelblind

Study-level characteristics of randomized controlled trials comparing dual combination therapy to monotherapy/placebo

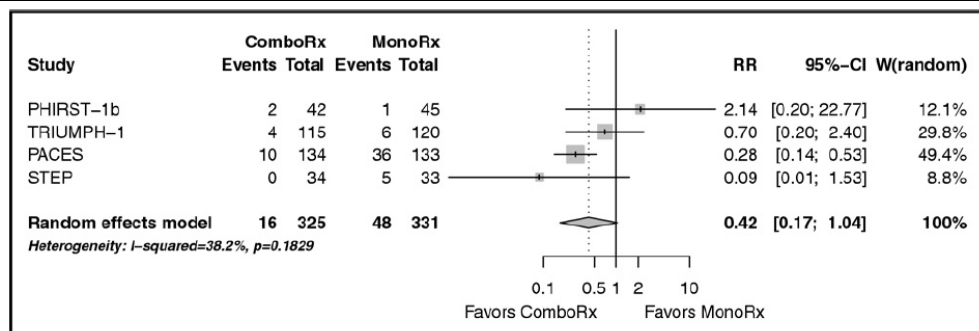
Study	Year	Follow-up (weeks)	Baseline Therapy	Active Therapy Arm	Jadad Score
PHIRST-1b ¹⁶	2011	16	Bosentan PO	Tadalafil 40 mg/day PO	5 (excellent)
TRIUMPH-1 ⁸	2010	12	Bosentan (70%) or sildenafil (30%) PO	INH treprostinil 18–54 μg 4 \times /day	3 (good)
PACES ⁷	2008	16	Epoprostenol IV	Sildenafil 20–80 mg 3 \times /day PO	5 (excellent)
STEP ¹⁷	2006	12	Bosentan PO	INH iloprost 5 μg 6–9 \times /day	4 (very good)
COMBI ¹⁸	2006	12	Bosentan PO	INH iloprost 5 μg 6 \times /day	3 (good)
BREATHE-2 ¹⁹	2004	16	Epoprostenol IV	Bosentan 125 mg 2 \times /day PO	3 (good)

INH = inhaled; IV = intravenously; PO = orally.

- **6MWD (4 Studien):** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie



- **Mortalität (4 Studien):** kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,42; 95 % KI 0,08-2,26; I²=21%)
- **Klinische Verschlechterung (4 Studien):** kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,42; 95 % KI 0,17-1,04; I²=38%)



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our meta-analysis shows only modest advantages of CT over MT. More studies are required to define the efficacy of CT in this population. Investigators and industry should publish all data on CT in PAH irrespective of study results to enable a future meta-analysis to reach firmer conclusions and help finalize guidelines.

5. Hinweise durch FB Med

Zhu schloss eine weitere kleine Studie mit 39 Teilnehmern in die Auswertung ein, ansonsten wurden in den Reviews von Zhu und Bai die gleichen Studien eingeschlossen wie bei Fox. Es ergaben sich für 6MWD und Mortalität vergleichbare Ergebnisse. Bei Zhu und Bai war der Endpunkt klinische Verschlechterung statistisch signifikant Unterschied (Zhu: RR 0,43; 95 % KI 0,26-0,72; I²=0%; Bai: RR 0,48; 95 % KI 0,26-0,91; I²=10%) zugunsten der Kombinationstherapie. Eine Definition der klinischen Verschlechterung ist beiden Reviews nicht zu entnehmen, so dass der Grund für die leichte Abweichung zum Review von Fox nicht nachvollzogen werden kann.

Zheng et al., 2014 [24].

Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical

1. Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit oraler PAH-zielgerichteter Therapien

2. Methodik

Population: erwachsene Patienten mit PAH

Intervention: any study on oral targeted therapies including oral prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, prostacyclin receptor agonists, and soluble guanylate cyclase stimulators (sGCS)

Komparator: Placebo

Endpunkt: Mortalität, klinische Verschlechterung (death, lung transplantation, interatrial fistulization, hospitalization due to decompensated PAH, the initiation of a new therapy, or worsening WHO functional class)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 Studien

trials
 Siehe auch
 Kuwana et
 al., 2013
 [12].

(RCTs), 4363 Patienten
Qualitätsbewertung der Studien: Jadad

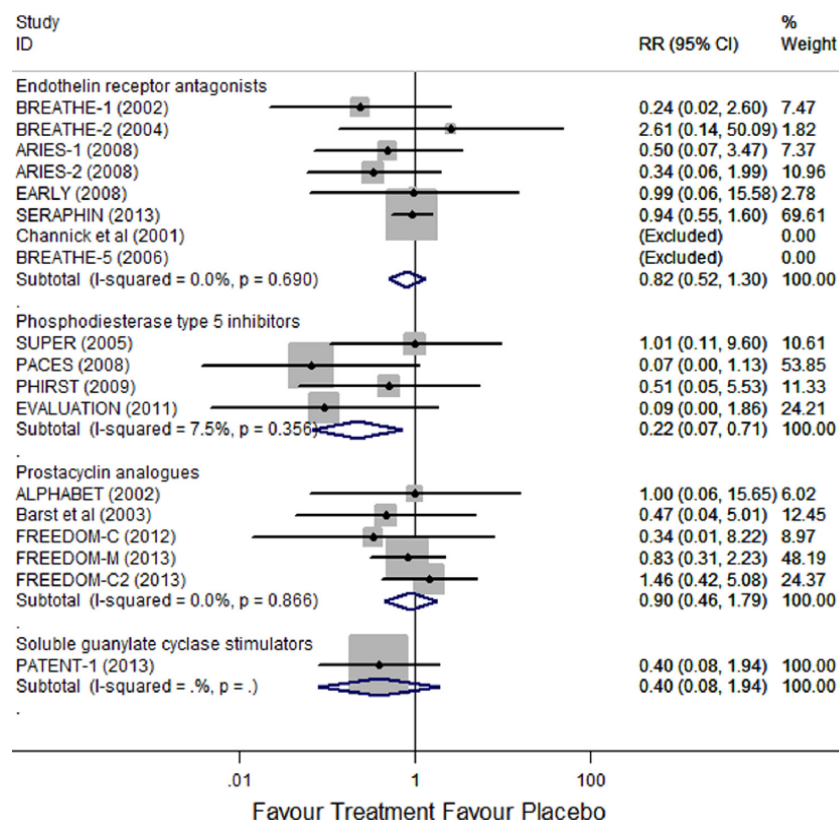
3. Ergebnisdarstellung

18 RCTs were included. Among them, eight RCTs assessed the effects of endothelin receptor antagonists (bosentan, ambrisentan and Macitentan), four RCTs assessed the effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors (sildenafil, tadalafil and vardenafil), five RCTs assessed the effects of prostacyclin analogs (beraprost and treprostinil), and one RCT assessed the effects of soluble guanylate cyclase stimulators (riociguat).

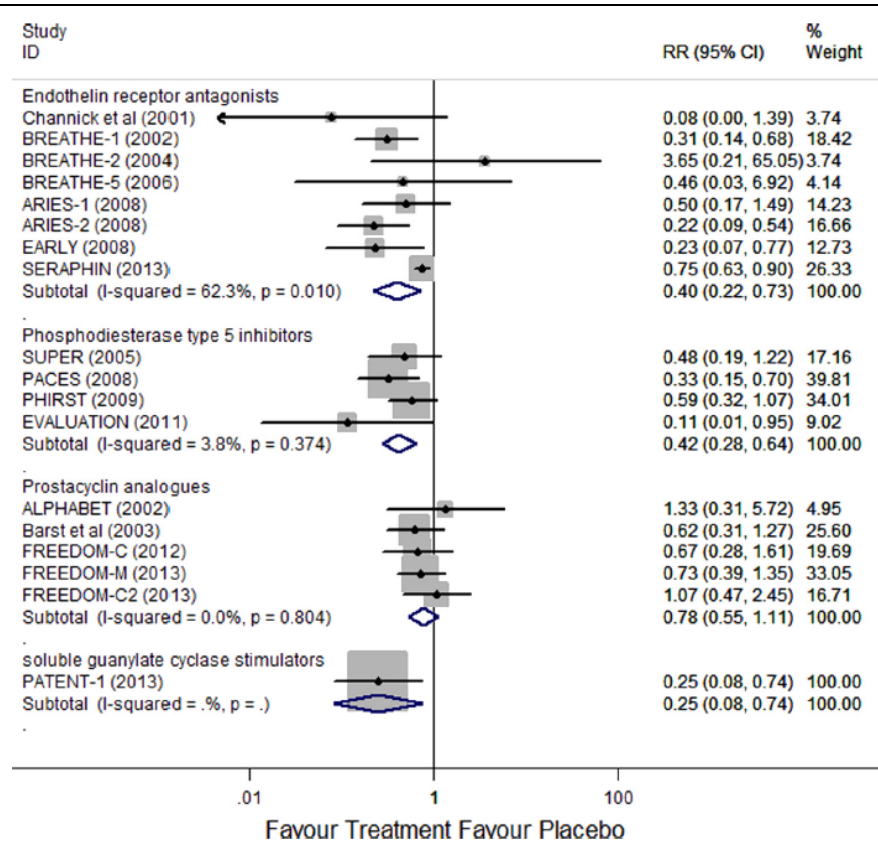
Jadad Score aller Studien zwischen 3 und 4, eine Studie (Bosentan vs. Placebo) erreichte 5.

Mortalität (siehe Abbildung):

- Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PDE-5 Hemmern im Vergleich zu Placebo
- Kein statistisch signifikanter Unterschied von ERA oder Prostanoiden
- Keine der 18 Einzelstudien zeigte signifikanten Unterschied

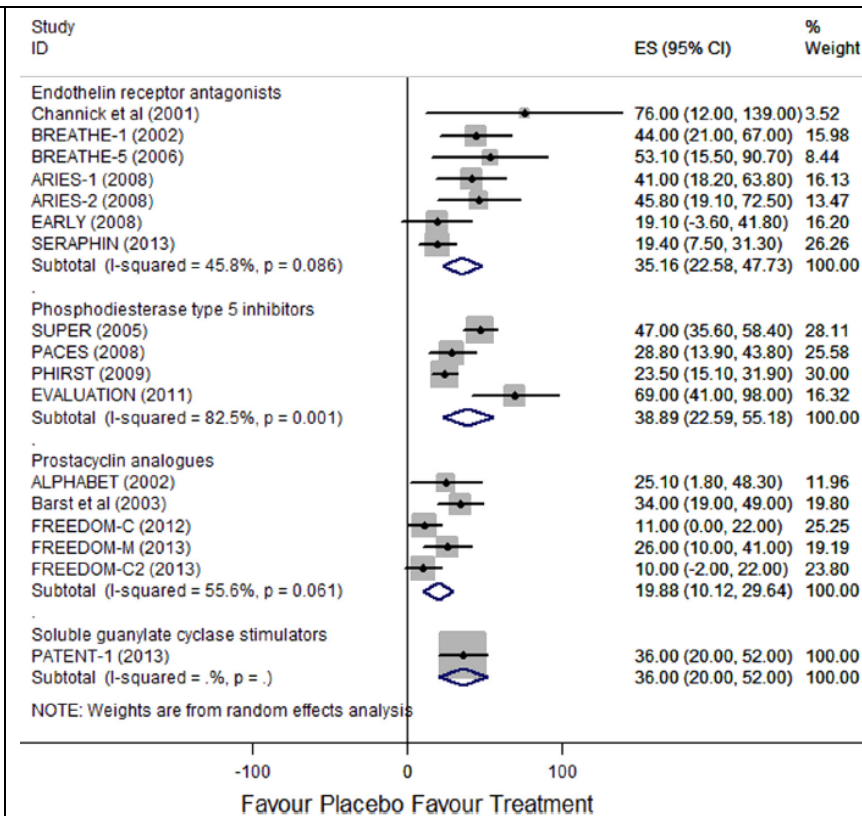


Klinische Verschlechterung: siehe Abbildung



- Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von ERA und PDE-5 Hemmern im Vergleich zu Placebo
- Kein statistisch signifikanter Unterschied von Prostanoiden

6MWD (siehe Abbildung): Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PDE-5 Hemmern, ERA und Prostanoiden im Vergleich zu Placebo



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In this meta-analysis, we included three new oral agents available for PAH treatment in recent years. Our study suggested that phosphodiesterase type 5 inhibitors significantly improved mortality in patients with PAH. Endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors and riociguat significantly reduced clinical worsening, ameliorated WHO function class, and increased the 6-min walk distance. However, oral prostanoids only showed a mild effect on 6-min walk distance, and significantly increased the incidence of withdrawal due to adverse effects.

In this study, we found that PDE-5Is were associated with a statically significant reduction in mortality. However, in a previous meta-analysis, [Ryerson et al.](#) did not find any favorable effects of PDE-5Is on survival. This difference may be explained by a larger sample size in our study. We included a new RCT and had a larger number of studies and patients. However, in [Coeytaux et al.](#)'s meta-analysis, they analyzed the same data, but got different results. This discrepancy was caused by different model which was adopted in the meta-analysis. In Coeytaux et al.'s study, they used random-effects model to calculate summary estimates. However, we chose the fixed-effect model according to the heterogeneity test ($I^2=3.8\%$; $p=0.374$). Random-effect model was more inclined to give less significant p values than fixed-effect model and draw a conservative conclusion. Therefore, we got a statistically significant result, while they got a non-significant result. The discrepancy also reflected that the mortality reduction of PDE-5I in this metaanalysis was unstable. This could be explained by small sample size, short duration and few end-point events in the four trials

	<p>of PDE-5I. We also found that ERAs and oral prostanoids were not associated with a change in mortality. The results are in accordance with previous studies.</p> <p>Notably, this study suggested that oral prostanoids only showed a mild effect on 6 MWD, and did not have any effect on mortality, clinical worsening, and WHO functional class amelioration. Moreover, they obviously increased the incidence of withdrawal. These results suggested that among the three classes of oral drugs, oral prostanoids might have the weakest therapeutic effects and most adverse effects. Therefore, although FDA has approved beraprost and treprostinil for the treatment of PAH, we think they should be less recommended in clinical practice.</p> <p>In conclusion, our meta-analysis suggests that all oral agents confer a therapeutic benefit. Of these, only PDE-5Is has a proven survival benefit. ERAs and riociguat are efficient in reducing clinical worsening, and ameliorating exercise capacity. These observations support the use of oral targeted therapies in the treatment of PAH. However, among the four classes of drugs, oral prostanoids should be less recommended as the adverse effects and weak therapeutic effects.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Kuwana et al. (2013) untersuchten nur Auswirkungen auf 6MWD und fanden vergleichbare Ergebnisse. Für alle Substanzklassen wurde ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo aufgezeigt und auch für alle Wirkstoffe innerhalb dieser Substanzklassen, bis auf inhaliertes Iloprost.</p> <p>Zusätzlich wurde in dieser Studie die Subgruppe der Patienten mit PAH, die mit Bindegewebserkrankungen assoziiert ist, untersucht. Hier zeigte sich für Sildenafil, Tadalafil, Ambrisentan, Epoprostenol und Beraprost ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo aber nicht für Bosentan und Treprostinil.</p>
<p>He CJ et al., 2015 [11].</p> <p>Efficacy and safety of phosphodiesterase type-5 inhibitors for pulmonary arterial</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit von PDE-5 Hemmern bei PAH mit Fokus auf 6MWD</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PAH Intervention: PDE-5 Hemmer Komparator: k.A. Endpunkte: 6MWD, NYHA Funktionsklasse, klinische Verschlechterung, Mortalität Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 08/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs, 1056 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: We used the Jadad scale modified by Gummesson for assessment of the study quality. The quality scale</p>

hypertension: A meta-analysis focusing on 6MWD

ranges from 0 to 5 points with a report of score <3 as low quality and report of score ≥4 as high quality.

Erfassung der Heterogenität: A fixed-effect model was used for consistent studies, whereas a random-effect model was used for heterogeneous studies. Statistic value I² was used to quantify the degree of inconsistency with a score of 25, 50, and 75% representing low, moderate, and high levels of inconsistency. P < 0.05 was regarded as statistically significant.

3. Ergebnisdarstellung

729 patients in the PDE-5 inhibitors treatment group and 327 patients in the placebo group. The mean follow-up duration ranged from 6 weeks to 16 weeks. The majority etiology was idiopathic PAH or associated PAH. Iversen's study only enrolled Eisenmenger syndrome (ES) patients, and half participants in Singh's studies were ES patients, others were idiopathic PAH. All six studies predominantly included NYHA class II or III patients.

Table 1
The baseline characteristics and Jadad score of six studies included in meta-analysis.

Study/publish year	Sample size (n)	Etiology (%)	Mean age (y)	Female (%)	NYHA II/III/IV (%)	Treatment group	Control group	Follow-up duration (weeks)	Jadad score
Singh 2006	20	IPAH(50) PAH-ES(50)	25	75	40/55/5	Sildenafil 100 mg tid	placebo	6	4
Iversen 2010	21	PAH-ES(100)	42	67	43/48/5	Sildenafil 50 mg tid	placebo + bosentan	12	4
Galiè 2005	278	IPAH(63), APAH(37)	49	75	27/58/3	Sildenafil 20 mg, 40 mg, 80 mg tid	placebo	12	5
Simonneau 2008	267	IPAH(79), APAH(21)	48	80	25/66/6	Sildenafil 80 mg tid	placebo + epoprostenol	16	5
Galiè 2009	405	IPAH(61), APAH(39)	54	78	32/65/3	Tadalafil 2.5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg qd	Placebo + bosentan	16	5
Jing 2011	66	IPAH(59), APAH(29)	31	80	45/54/0	Vardenafil 5 mg bid	placebo	12	4

6MWD (6 RCTs)

Statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Placebo in 5 von 6 Studien. Mittlere Verbesserung von 40,17 Metern (95% KI: 22,56 bis 57,78; p<0,0001, I²=74%)

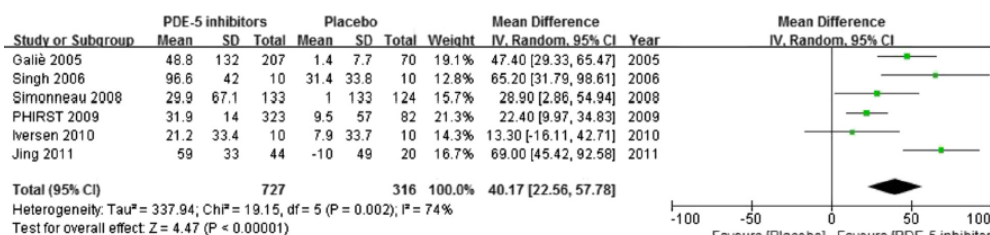


Fig. 2. Mean change from baseline in 6MWD for PDE-5 inhibitors versus placebo.

Subgruppenanalyse bezüglich Monotherapie und Kombinationstherapie zeigte bessere Ergebnisse für Patienten mit Monotherapie (Verbesserung um 49 Meter) im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Bosentan oder Epoprostenol erhielten (Verbesserung um 22 Meter).

Gesamtmortalität (4 RCTs, 1016 Patienten): kein stat. signifikanter Unterschied.

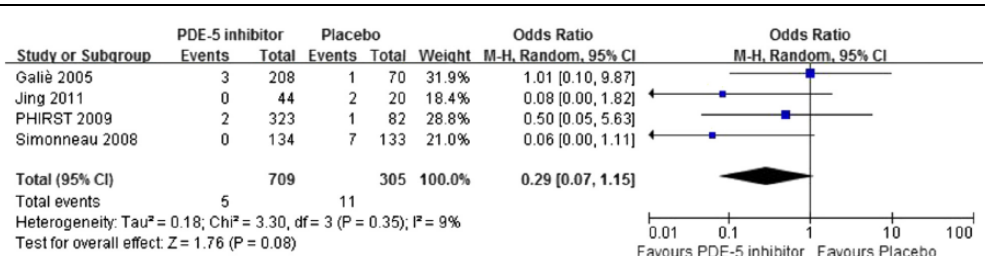


Fig. 5. All-cause mortality for PDE-5 inhibitor versus placebo.

Klinische Verschlechterung (4 RCTs, 853 Patienten): stat. signifikanter Unterschied zugunsten PDE-5 Hemmern (OR=0,34, 95% KI: 0,21 bis 0,56; p<0,0001; I²=0%)

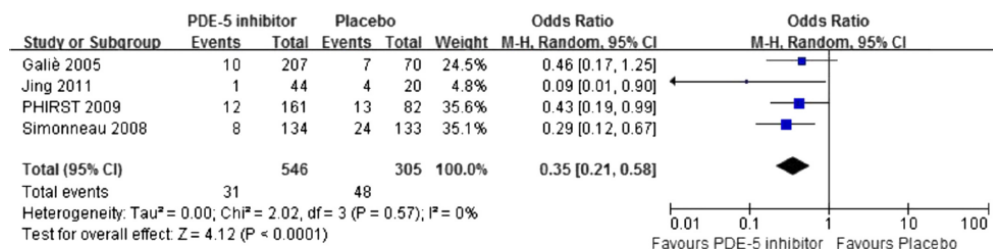


Fig. 6. Incidence of clinical worsening for PDE-5 inhibitor versus placebo.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, PDE-5 inhibitors improve 6MWD, clinical symptoms, hemodynamic parameters and have a tendency of survival benefits of patients with PAH. As for monotherapy, it can substantially increase 6MWD compared with combination therapy. Further large, well-designed randomized controlled trials focusing on long-term efficacy is necessary.

Coeytaux et al., 2014 [3].

Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung

Effekt einzelner Arzneimittelgruppen gegenüber Placebo bei Patienten mit PAH

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: pharmacotherapy with calcium channel blockers, prostanoids (epoprostenol, treprostinil, iloprost), endothelin antagonists (bosentan, ambrisentan), or phosphodiesterase inhibitors (sildenafil, tadalafil)

Komparator: comparison of one pharmacotherapy vs another (or vs placebo or standard therapy) or monotherapy vs combination therapy
Endpunkte: Kurz- oder Langzeiteffekte, UE

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1995-2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 37 Studien, davon 28 RCTs.

Qualitätsbewertung der Studien: We evaluated the quality of individual studies using the general approach described in the US Agency for Healthcare Research and Quality's "Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews."

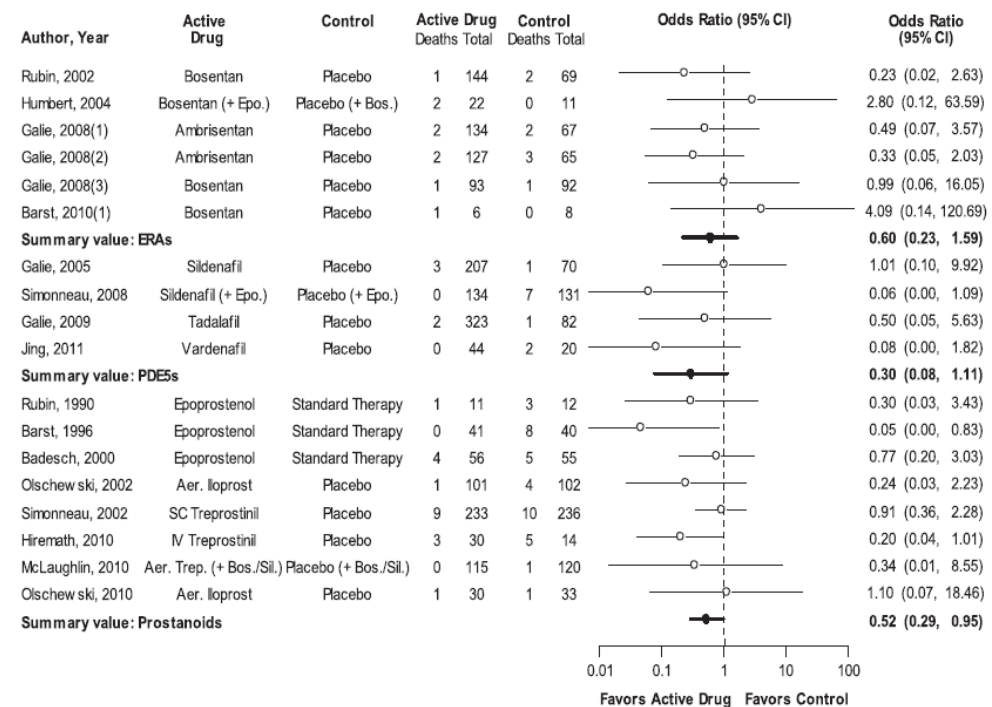
Siehe auch: McCrory et al., 2013 [16].

3. Ergebnisdarstellung

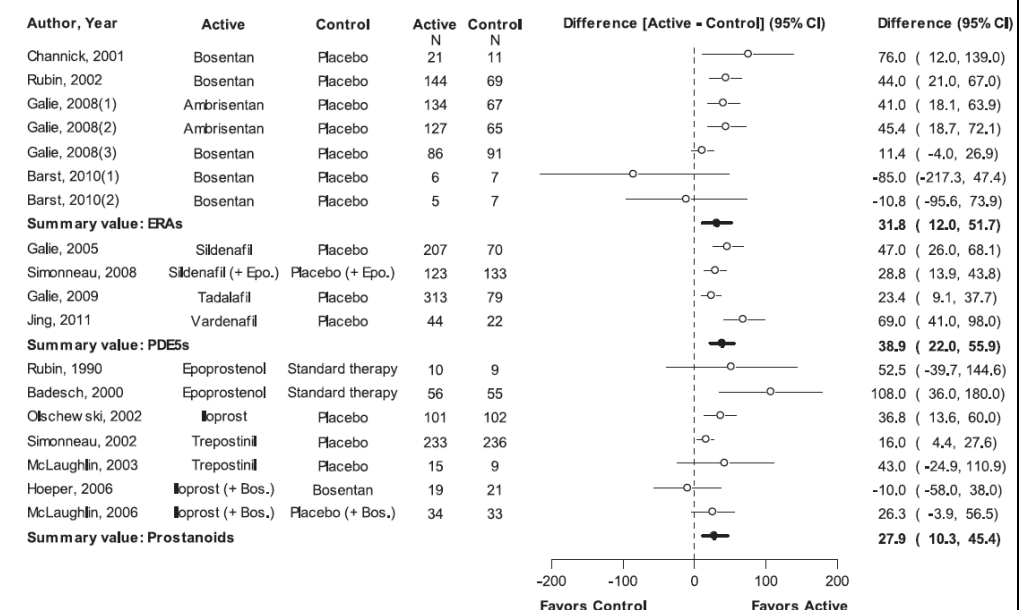
Es werden nur die Ergebnisse aus den 28 RCTs dargestellt.

Of the 28 included RCTs, 18 (64%) were rated good quality, nine (32%) fair quality, and one (4%) was poor quality

- **Mortalität (18 Studien):** kein statistisch signifikanter Unterschied der aktiven Substanzen vs. Placebo bzw. zwischen Kombinations- und Monotherapie

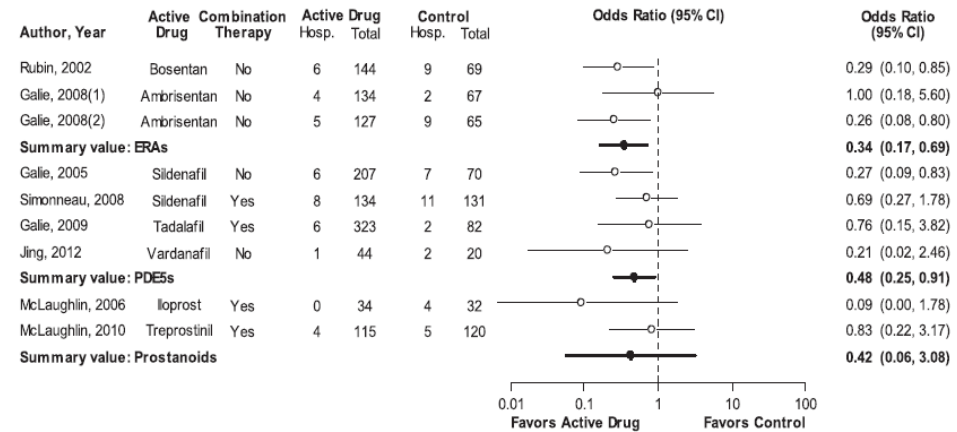


- **6MWD (18 Studien):** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten aller aktiver Therapien vs. Placebo (siehe Abbildung) und zugunsten der Kombinationstherapie (3 Studien, Differenz 23,9 m (95 % KI 8,0-39,9).



Hospitalisierung (9 Studien, 1918 Patienten):

- statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der aktiven Therapien ERA und PDE5 vs. Placebo (siehe Abbildung),
- kein statistisch signifikanter Unterschied für Prostanoides vs. Placebo



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our findings also suggest an improvement in 6MWD when a second drug is added to monotherapy. These findings are generally consistent with current guideline recommendations for monotherapy as initial treatment, with combination treatment reserved for patients who have an inadequate clinical response to monotherapy.

5. Hinweise durch FB Med

Keine Berechnung von Heterogenität.

Die Ergebnisse von Coeytaux (2013) fassen die Ergebnisse der Studie von McCrory et al. (2013) zur Wirksamkeit von PAH-spezifischer Therapien zusammen.

Ryerson et al., 2010 [18].

Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung

Einfluss unterschiedlicher PAH-zielgerichteter Therapien auf Mortalität

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: PAH-zielgerichtete Therapien

Komparator: nicht präspezifiziert

Endpunkte: Mortalität

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2009

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 RCTs

Qualitätsbewertung der Studien: We used the Jadad score and the Cochrane Collaboration's tool for assessing methodologic quality and risk of bias, and accepted only those trials with a score of three or greater (two or greater for trials of intravenous agents) using these scales.

3. Ergebnisdarstellung

Prostanoide (siehe Abbildung):

- Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Epoprostenol und i.v. Trepostinil
- Kein statistisch signifikanter Unterschied für Iloprost und Trepostinil (subkutan)

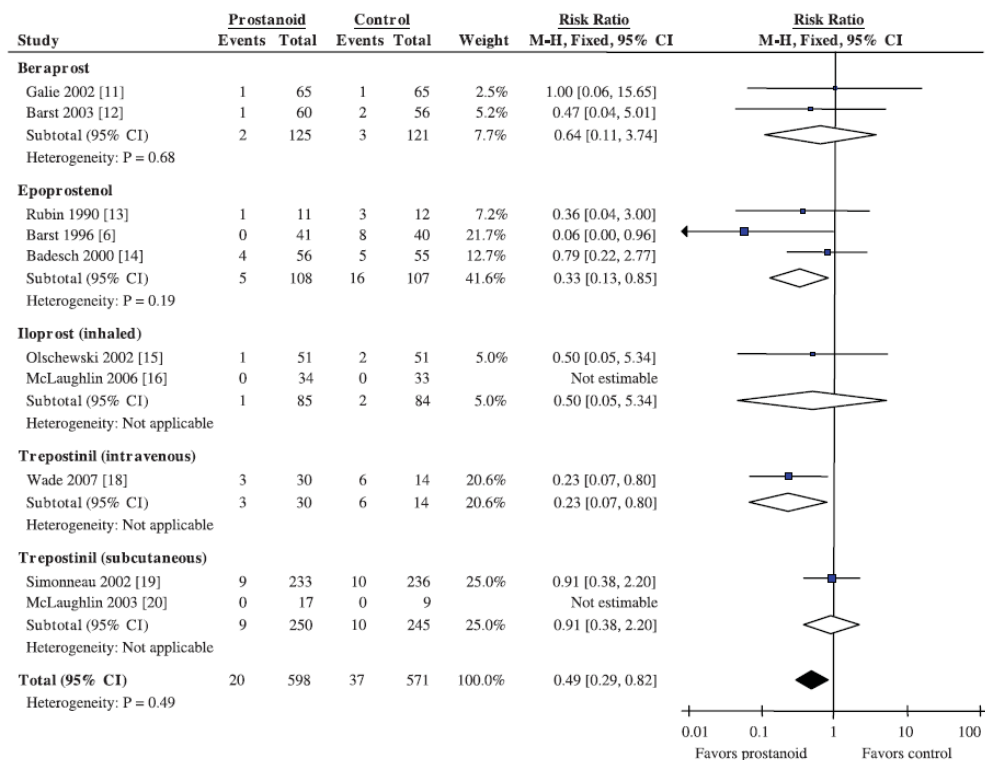


Figure 2 Effects of prostanoids on mortality during treatment of PAH. CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel method.

ERA (8 Studien, 1273 Patienten): Kein statistisch signifikanter Unterschied insgesamt und für keine der jeweiligen Substanzen (Ambrisentan, Bosentan, Sitaxsentan)

PDE-5 Hemmer (3 Studien, 950 Patienten): Kein statistisch signifikanter Unterschied insgesamt und für keine der jeweiligen Substanzen (Sildenafil, Tadalafil)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The present robust meta-analysis suggests that prostanoids, ERAs, and PDE5 inhibitors all confer a therapeutic benefit. Of these, only intravenous prostacyclins has a proven survival benefit, particularly in patients with severe disease. Non-intravenous prostanoids, ERAs, and PDE5 inhibitors have not been shown to improve mortality, however these agents have not been adequately studied in patients with the most severe disease. Additional studies will be required to determine the optimal dose and duration of these therapies in exacting the best possible outcomes at the lowest cost and risk of adverse events for patients.

Lee et al., 2013 [13].

Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension.

Siehe auch Ergebnisse zu Bosentan He et al., 2010 [10].

1. Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit von Bosentan bei Patienten mit PAH

2. Methodik

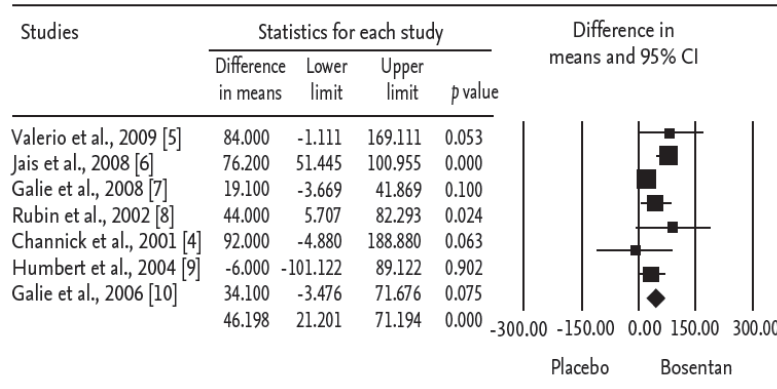
Population: Patienten mit PAH
Intervention: orales Bosentan
Komparator: Placebo
Endpunkte: 6MWD, klinische Verschlechterung (Hospitalisierung aufgrund von PAH, Notwendigkeit des Abbruchs der Studie weil Therapieregime gewechselt werden muss, interatriale Fisteln, Lungentransplantation, Tod), WHO-Funktionsklasse, UE, Mortalität
Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2012
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 Studien (RCTs), 706 Patienten
Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score, Funnel plot

3. Ergebnisdarstellung

Eine Studie hatte einen Jadad Score von 1, alle anderen lagen zwischen 3 und 5. Kein Hinweis auf Publikationsbias

Heterogenität für 6MWD gefunden, aber nicht für die anderen Wirksamkeitsendpunkte

- **6MWD (7 Studien):** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bosentan vs. Placebo (siehe Abbildung und Tabelle).



- **Funktionsklasse:** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bosentan vs. Placebo (siehe Tabelle).
- **Klinische Verschlechterung (7 Studien):** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bosentan vs. Placebo (siehe Tabelle).

Table 2. Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan in pulmonary hypertension								
Study type	Outcome	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity		
			WMD or OR	95% CI	p value	Model	p value	I ²
Efficacy	6-MWD	7	46.19	21.20–71.19	2.9 × 10 ⁻⁵	R	0.027	57.7
	mPAP	5	-6.026	-8.785– -3.268	1.8 × 10 ⁻⁶	F	0.995	0
	Clinical worsening	6	0.252	0.140–0.454	4.6 × 10 ⁻⁷	F	0.252	24.2
	Functional class amelioration	5	1.650	1.047–2.601	0.031	F	0.489	0
Safety	SAE	5	0.948	0.556–1.614	0.843	F	0.806	6
	Abnormal LFT	5	2.312	1.020–5.241	0.045	F	0.470	0
All-cause mortality	Death	4	0.842	0.215–3.300	0.805	F	0.541	0

WMD, weighted mean difference; OR, odds ratio; CI, confidence interval; 6-MWD, 6-minute work distance; R, random effects model; mPAP, mean pulmonary arterial hypertension; F, fixed effects model; SAE, serious adverse events; LFT, liver function test.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis showed that bosentan therapy efficiently improved symptoms and hemodynamics in patients with PAH. In addition, bosentan therapy was safe and well tolerated. Although the long-term efficacy and safety of the medication must be more fully established, bosentan confers therapeutic benefits in patients with PAH. Further long-term studies are needed to adequately assess its efficacy and safety.

5. Hinweise durch FB Med

Im Review von He et al. waren 2 Studien weniger eingeschlossen, die noch nicht zur Verfügung standen. Die Ergebnisse von He et al. sind mit den Ergebnissen von Lee et al. vergleichbar.

Li et al., 2013 [14].

Prostacyclin and its analogues in pulmonary artery hypertension: a meta-analysis.

Siehe auch Zheng et al., 2014 [23] und Xing et al., 2011 [21]

1. Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit von Prostazyklin und Prostazyklin-Analoga in der Therapie der PAH

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: Prostazyklin, Iloprost, Treprostinil, Beraprost. Als Monotherapie oder in Kombination

Komparator: Placebo als Monotherapie oder in Kombination oder konventionelle Therapie

Endpunkte: 6MWD, NYHA-Funktionsklasse, Mortalität

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 Studien (RCTs), 1606 Patienten. 5 RCTs mit Iloprost, 3 RCTs mit Treprostinil

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scale

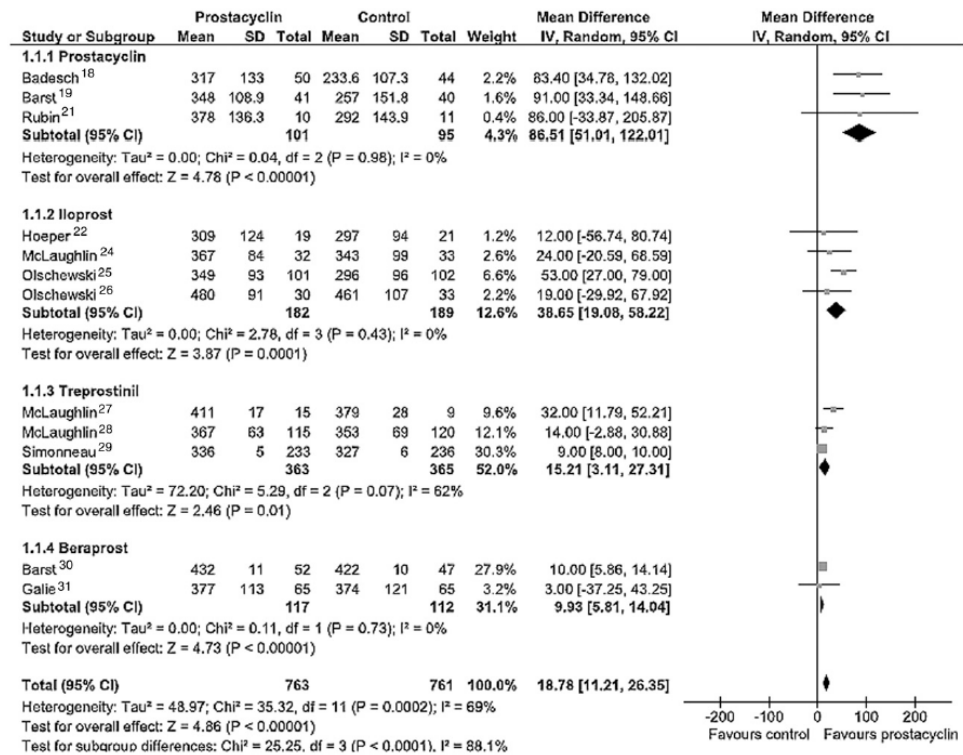
3. Ergebnisdarstellung

Beraprost ist nicht zugelassen.

Es waren 5 RCTs mit Iloprost eingeschlossen. Davon 2 mit Placebo-Vergleich, 1 mit konventioneller Therapie (nicht näher erläutert) und 2 mit Bosentan in der Kontrollgruppe

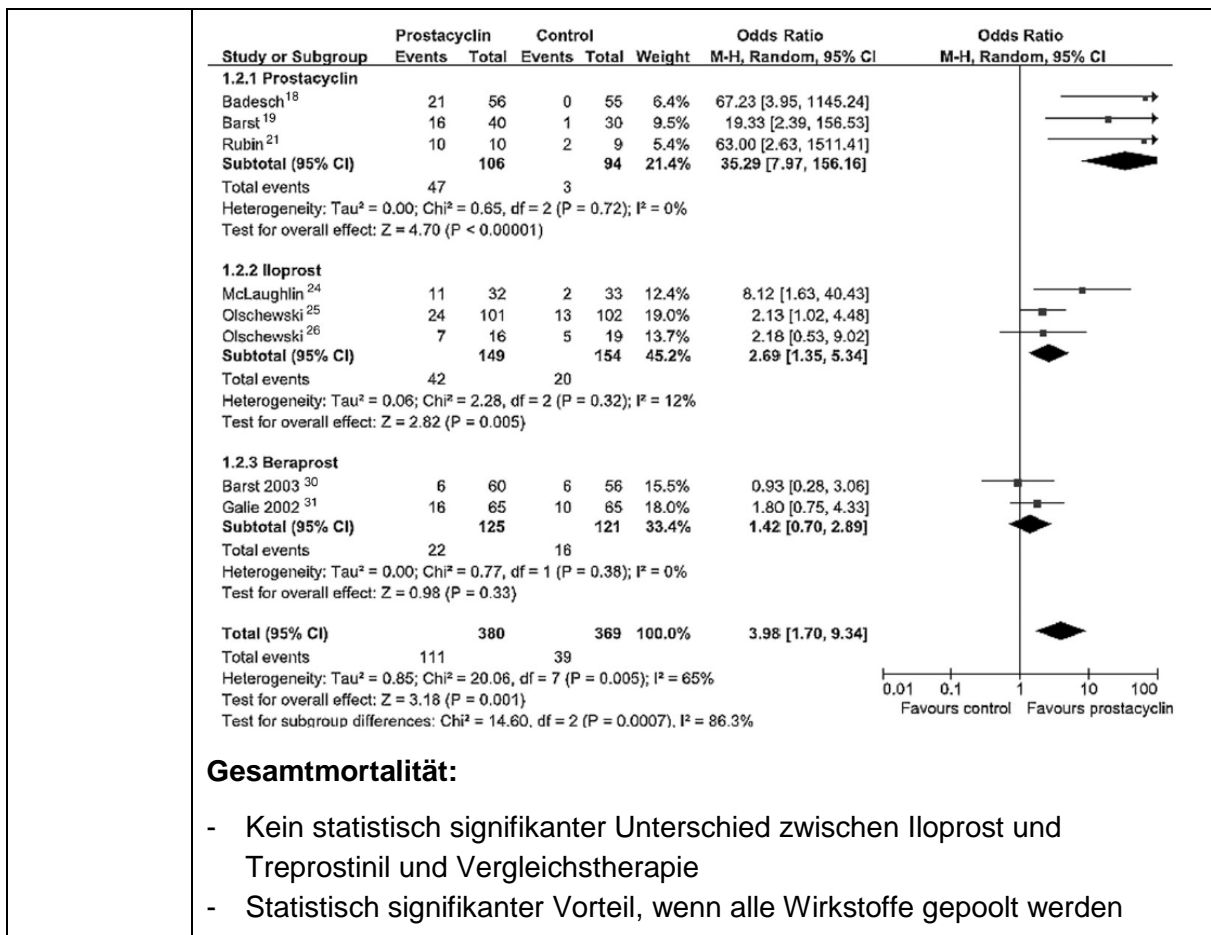
Es waren 3 RCTs mit Treprostinil eingeschlossen. Davon 2 mit Placebo-Vergleich und 1 mit Bosentan oder Sildenafil in der Kontrollgruppe

- **6MWD:** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Iloprost und Treprostinil (siehe Abbildung).



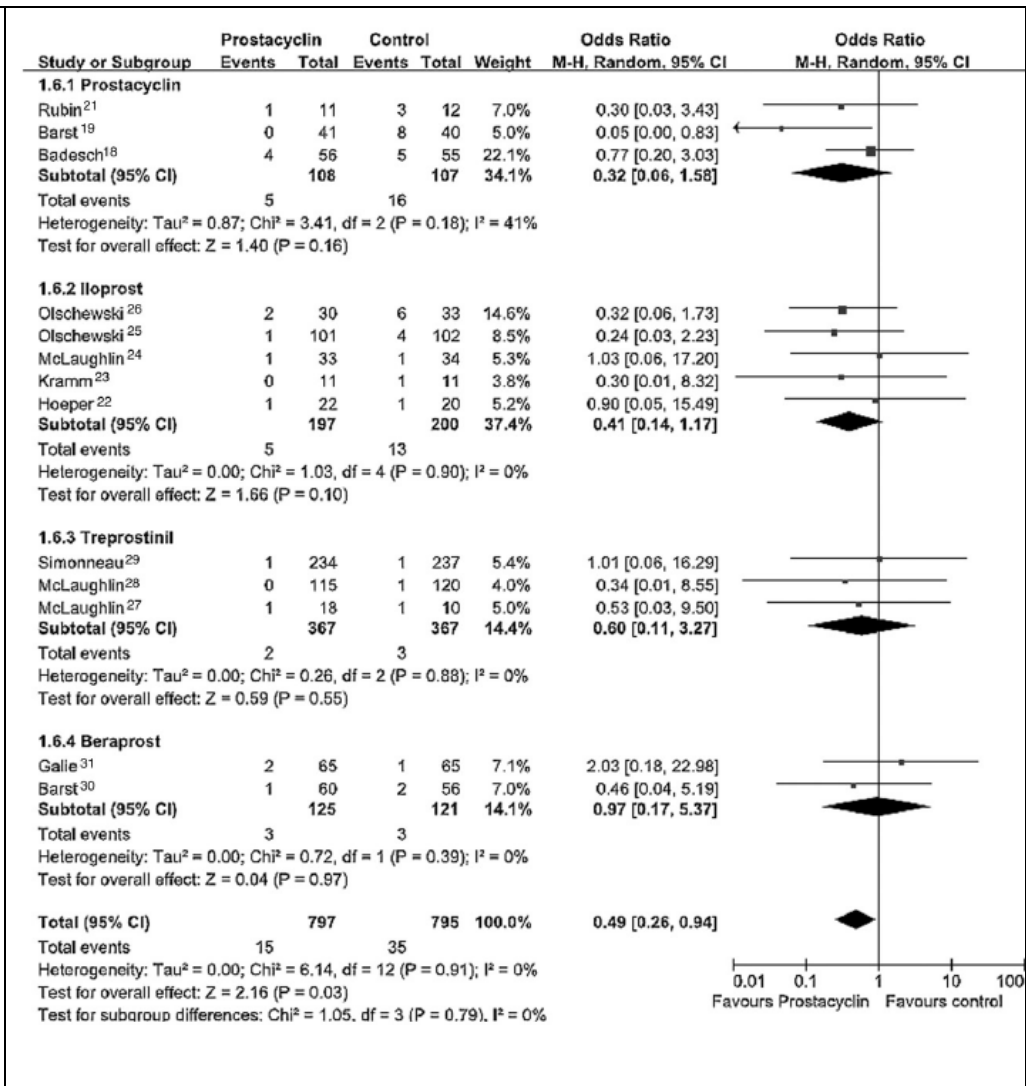
NYHA-Funktionsklasse:

- statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Iloprost (siehe Abbildung).
- Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Treprostinil und Vergleichstherapie



Gesamtmortalität:

- Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Iloprost und Treprostinil und Vergleichstherapie
- Statistisch signifikanter Vorteil, wenn alle Wirkstoffe gepoolt werden



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Based on the available data from RCTs, our meta-analysis demonstrated substantial benefits from prostacyclin and its analogs, indicating that these agents significantly improved exercise capacity, cardiopulmonary hemodynamics, and lowered all-cause mortality in patients with PAH regardless of cause. The distinct agents and different delivery access might have the different effect on improving efficacy endpoints of PAH subjects. These observations supported the concept of therapies for PAH targeting the prostacyclin pathway as a promising treatment option for PAH.

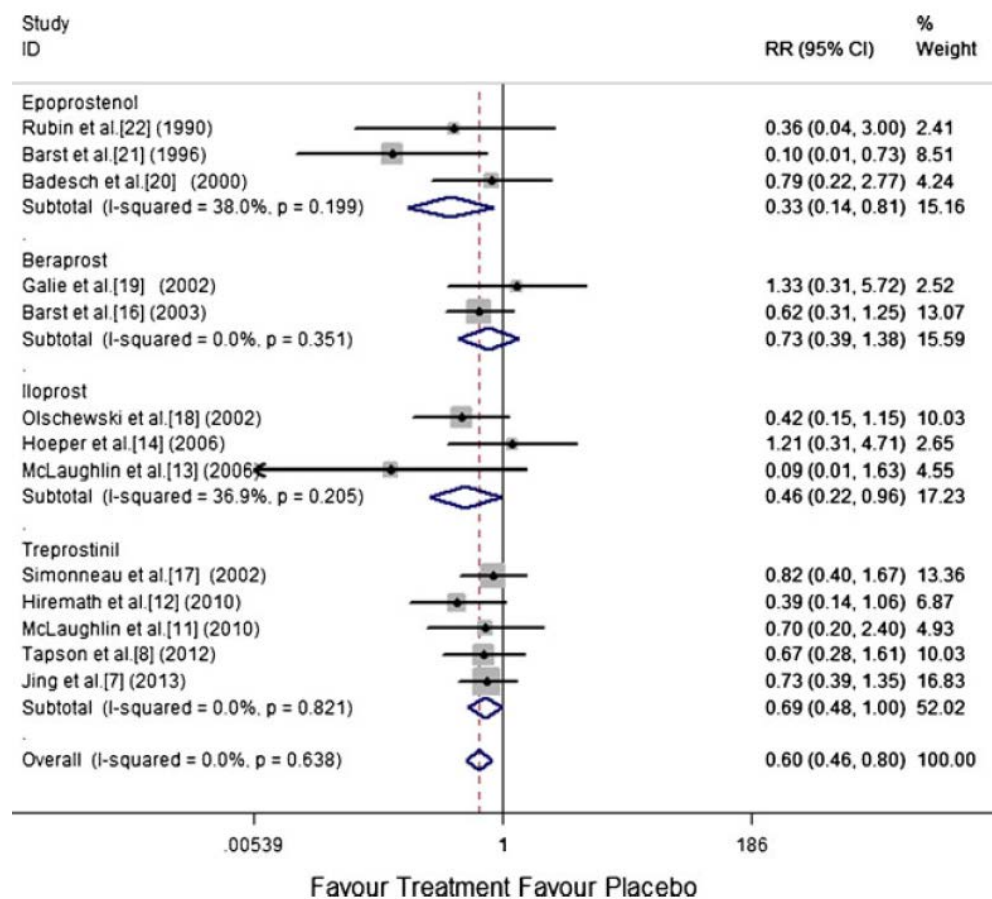
5. Hinweise durch FB Med

Die beiden Reviews von Zheng et al. (2013) und Xing et al. (2011) schlossen im Wesentlichen die gleichen Studien ein. Da der Review von Xing et al. zwei Jahre vor dem Review von Li et al. veröffentlicht wurde, standen hier noch weniger Studien zur Verfügung. Die Ergebnisse sind jedoch vergleichbar.

Sowohl Zheng et al. als auch Xing et al. untersuchten zusätzlich die **klinische Verschlechterung**. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter

Vorteil zugunsten von Treprostinil und Iloprost gegenüber Placebo im Review von Xing und von Iloprost gegenüber Placebo aber nicht von Treprostinil gegenüber Placebo im Review von Zheng.

Ergebnisse zu klinischer Verschlechterung aus Zheng et al. (2013)



Biondi-Zoccai et al., 2013 [2].

Choosing the best first line oral drug agent in patients with pulmonary hypertension: Evidence from a

1. Fragestellung

Netzwerk Meta-Analyse mit ERA und PDE-5 Hemmern

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: first line orale AM Therapie (ERA oder PDE-5)

Komparator: Placebo oder aktiver Vergleichsarm

Endpunkte: klinische Verbesserung (Clinical improvement was defined as a combined end point, that is a better performance in 6 min walking test which was reported in 7 (100%) of the studies, and an enhancement if Borg dyspnea index in 7 (100%) and in WHO in 6 (85%) of them); klinische Verschlechterung (Clinical worsening was appraised as a combined end point including the occurrence of death, transplantation, initiation of chronic intravenous epoprostenol or other chronic prostacyclin analog therapies (reported in 7 (100%) of them) and atrial septostomies

network meta-analysis	<p>(5 (65%) of the selected randomized clinical trial). Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 Studien, Patientenzahl nicht angegeben Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool. Ergebnisse nicht berichtet.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Mortalität: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen aktiven Substanzen und Placebo. <i>After a follow up of 3.5 months (3–5.5) death was not reduced in patients assuming drugs (OR 0.51 [0.22, 1.21]).</i> Kein Hinweis auf Heterogenität.</p> <p>Klinische Verschlechterung: statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der aktiven Substanzen. <i>Clinical worsening decreased in active arm (OR 0.37 [0.24, 0.57]).</i> Kein Hinweis auf Heterogenität.</p> <p>Klinische Verbesserung: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen aktiven Substanzen und Placebo aber Trend zugunsten der aktiven Therapien: <i>clinical improvement showed a positive trend (1.80 [0.92, 3.52] all CI 95%). There is evidence of heterogeneity for the clinical improvement outcome (p= 0.006, I2 =69%)</i></p> <p>Head to head Vergleich: <i>sildenafil enhanced clinical improvement compared to bosentan, (OR 4.44 (1.44, 11.36)), while beraprost performed inferior to sildenafil about clinical improvement (0.19 (0.05, 0.48)).</i></p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The main results of the present work are: a) all drugs, except for beraprost, improved clinical outcomes; b) sildenafil offered higher rates of clinical improvement when compared to bosentan; and c) beraprost was inferior to sildenafil.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse der Analyse der Studienqualität wurden nicht berichtet. • Der Suchzeitraum wurde nicht angegeben. • Die Endpunkte wurden nicht a priori definiert. • Insgesamt erhebliche Mängel in der Studienqualität.
Rival et al., 2014 [17]	<p>1. Fragestellung</p> <p>Auswirkungen verschiedener PAH-spezifischer Therapien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: erwachsene Patienten mit PAH Intervention: PAH-spezifische Therapie Komparator: Placebo Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1990-2013</p>

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 Studien (RCTs)
Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool.

3. Ergebnisdarstellung

Alle Studien hatten ein geringes Bias Risiko

The generic Medical Outcomes Study 36-item Short Form (SF-36) questionnaire was most commonly used either alone (n=7) or in combination with the EuroQol 5D (EQ-5D) (n=2). Other instruments included the Medical Outcomes Study 12-item Short Form (SF-12) (n=1), the Nottingham Health Profile 35 (NHP) (n=1), the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) (n=4), the Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire (LPHQ) (n=1), and the Chronic Heart Failure Questionnaire (CHFQ) (n=2).

ERAs

HRQoL assessed using the SF-36 questionnaire was a secondary end point in five RCTs evaluating endothelin receptor antagonists. Significant improvements in the physical functioning scale were observed at 12 weeks for combined ambrisentan doses (2.5 and 5 mg) in the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study (ARIES)-2. In ARIES-1, similar trends were reported without statistical significance. Conversely, none of the eight domains of SF-36 was significantly improved in patients with World Health Organization functional class II PAH treated with bosentan in the Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Patients (EARLY). Nonetheless, 57% of patients treated with bosentan improved their SF-36 health transition index at 24 weeks compared with 38% of patients on placebo (P=.02). In the Study With and Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Hypertension to Improve Clinical Outcome (SERAPHIN), both doses of macitentan (3 mg and 10 mg) improved the physical and mental component scores at 6 months, as well as seven out of eight domains of the SF-36 questionnaires. 28 Macitentan also significantly delayed time to first occurrence of a five point or more decrease in the physical score component (hazard ratio [HR], 0.70; 95% CI, 0.54-0.92; P 5 .008; and HR, 0.65; 95% CI, 0.50-0.85; P 5 .001 for the 3-mg and 10-mg doses, respectively), whereas it tended to delay the occurrence of a ≥ 5-point decrease in the mental score (HR, 0.81; 95% CI, 0.63-1.03; P 5 .085; and HR, 0.79; 95% CI, 0.61-1.01; P 5 .053 for the 3-mg and 10-mg doses, respectively). Thus, except for macitentan, the effect of endothelin receptor antagonists on HRQoL remains largely unknown.

PDE-5 Hemmer:

In their crossover trial, Sastry et al documented significant improvement in dyspnea and fatigue as well as a trend for an improved emotional function

assessed by the CHFQ during the 6-week treatment with sildenafil . The effect of sildenafil on HRQoL was further evaluated in the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER)-1 study, in which improvements in physical functioning, general health, and vitality domains of the SF-36 were observed at 12 weeks when the 20-, 40-, and 80-mg doses were pooled. Statistically significant improvements were also seen in the EQ-5D utility index score. In the Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) trial, tadalafil 40 mg was associated with statistically significant improvements in six of the eight domains of the SF-36 questionnaire and all sections of EQ-5D. Improvements in the US and UK population based EQ-5D utility index scores were significant in all tadalafil treatment groups, with the largest improvement seen with tadalafil 40 mg. However, a significant improvement on the EQ-5D current health state score was found only for tadalafil 40 mg ($P < .05$; effect size, 0.35). More recently, the EQ-5D score did not differ significantly between riociguat and the placebo group, whereas exploratory analyses suggested improvements in HRQoL assessed using the LPHQ. Hence, phosphodiesterase type 5 inhibitors consistently showed improvements in HRQoL measures.

Prostanoide

Barst et al first showed that the four domains of the CHFQ and two of the six dimensions of the NHP were improved by IV epoprostenol. Inhaled iloprost was also associated with significant improvement on the EQ-5D visual-analog scale, whereas no changes were observed for the mean EQ-5D health state or the SF-12. Subcutaneous treprostinil was associated with significant improvement in the physical dimension score of the MLHFQ, and subgroup analysis suggested this improvement was of similar magnitude in PAH associated with connective tissue disease ($P = .075$). Consequently, IV epoprostenol, subcutaneous treprostinil, and inhaled iloprost have been associated with statistically significant changes in HRQoL.

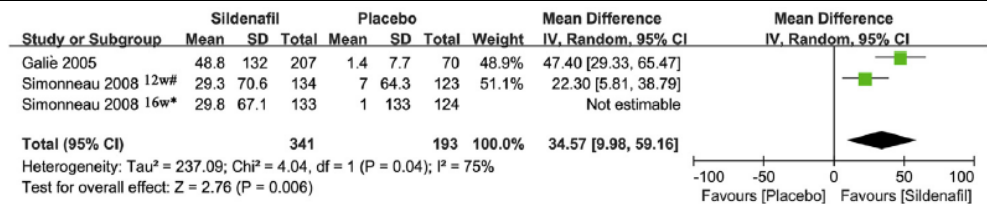
Kombinationstherapie

In the Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES)-1, positive changes were observed in patients randomized to sildenafil in addition to epoprostenol in six of eight domains of SF-36 compared with epoprostenol alone. Similarly, in the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study, the addition of inhaled treprostinil over concomitant bosentan or sildenafil resulted in improved global and physical scores of the MLHFQ.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Most recent RCTs evaluating the efficacy of PAH specific therapies used HRQoL as a secondary end point and demonstrated statistically significant improvements, especially in the physical domains of generic instruments. These improvements were generally smaller than the MID previously reported in PAH. Moreover, many pivotal trials did not assess HRQoL. More

	<p>commonly, HRQoL results were only minimally detailed. Therefore, it remains difficult to draw any firm conclusion about the effects of current PAH-specific therapies on HRQoL. Further work is thus mandatory to validate PAH-specific questionnaires that are responsive to clinical changes as well as to determine their interpretability.</p>																																																																																																																																																												
<p>Wang et al., 2014 [20]. Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung Wirksamkeit und Sicherheit von Sildenafil</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: erwachsene Patienten mit PAH Intervention: Sildenafil Komparator: Placebo oder Vasodilatoren Endpunkt: klinische Verschlechterung (death, hospitalization, symptomatic deterioration, lack of improvement and the need for treatment escalation, for example, additional drugs, or lung transplantation), 6MWD, Mortalität, WHO Funktionsklasse, HRQoL, Borg Skala, Sicherheit Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 4 Studien (RCTs), 545 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Die Studien wiesen ein geringes Bias Risiko auf.</p> <p>Klinische Verschlechterung: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sildenafil gegenüber Placebo (siehe Abbildung).</p> <table border="1" data-bbox="438 1317 1420 1518"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Sildenafil</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Random</th> <th>95% CI</th> <th>M-H, Random</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Galiè 2005</td> <td>10</td> <td>207</td> <td>7</td> <td>70</td> <td>40.4%</td> <td>0.48</td> <td>[0.19, 1.22]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Simonneau 2008</td> <td>8</td> <td>134</td> <td>24</td> <td>133</td> <td>59.6%</td> <td>0.33</td> <td>[0.15, 0.71]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>341</td> <td></td> <td>203</td> <td>100.0%</td> <td>0.39</td> <td>[0.21, 0.69]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>18</td> <td></td> <td>31</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: Z = 3.17 (P = 0.002)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Mortalität: kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Abbildung).</p> <table border="1" data-bbox="438 1639 1420 1841"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Sildenafil</th> <th colspan="2">placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Random</th> <th>95% CI</th> <th>M-H, Random</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Galiè 2005</td> <td>3</td> <td>208</td> <td>1</td> <td>70</td> <td>54.8%</td> <td>1.01</td> <td>[0.11, 9.55]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Simonneau 2008</td> <td>0</td> <td>134</td> <td>7</td> <td>133</td> <td>45.2%</td> <td>0.07</td> <td>[0.00, 1.15]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>342</td> <td></td> <td>203</td> <td>100.0%</td> <td>0.29</td> <td>[0.02, 4.94]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>3</td> <td></td> <td>8</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Tau² = 2.46; Chi² = 2.43, df = 1 (P = 0.12); I² = 59%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)</td> </tr> </tbody> </table> <p>6MWD: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sildenafil gegenüber Placebo (siehe Abbildung).</p>	Study or Subgroup	Sildenafil		Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random	95% CI	M-H, Random	95% CI	Galiè 2005	10	207	7	70	40.4%	0.48	[0.19, 1.22]			Simonneau 2008	8	134	24	133	59.6%	0.33	[0.15, 0.71]			Total (95% CI)		341		203	100.0%	0.39	[0.21, 0.69]			Total events	18		31							Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I ² = 0%										Test for overall effect: Z = 3.17 (P = 0.002)										Study or Subgroup	Sildenafil		placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random	95% CI	M-H, Random	95% CI	Galiè 2005	3	208	1	70	54.8%	1.01	[0.11, 9.55]			Simonneau 2008	0	134	7	133	45.2%	0.07	[0.00, 1.15]			Total (95% CI)		342		203	100.0%	0.29	[0.02, 4.94]			Total events	3		8							Heterogeneity: Tau ² = 2.46; Chi ² = 2.43, df = 1 (P = 0.12); I ² = 59%										Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)									
Study or Subgroup	Sildenafil		Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio																																																																																																																																																					
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random	95% CI	M-H, Random	95% CI																																																																																																																																																				
Galiè 2005	10	207	7	70	40.4%	0.48	[0.19, 1.22]																																																																																																																																																						
Simonneau 2008	8	134	24	133	59.6%	0.33	[0.15, 0.71]																																																																																																																																																						
Total (95% CI)		341		203	100.0%	0.39	[0.21, 0.69]																																																																																																																																																						
Total events	18		31																																																																																																																																																										
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I ² = 0%																																																																																																																																																													
Test for overall effect: Z = 3.17 (P = 0.002)																																																																																																																																																													
Study or Subgroup	Sildenafil		placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio																																																																																																																																																					
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random	95% CI	M-H, Random	95% CI																																																																																																																																																				
Galiè 2005	3	208	1	70	54.8%	1.01	[0.11, 9.55]																																																																																																																																																						
Simonneau 2008	0	134	7	133	45.2%	0.07	[0.00, 1.15]																																																																																																																																																						
Total (95% CI)		342		203	100.0%	0.29	[0.02, 4.94]																																																																																																																																																						
Total events	3		8																																																																																																																																																										
Heterogeneity: Tau ² = 2.46; Chi ² = 2.43, df = 1 (P = 0.12); I ² = 59%																																																																																																																																																													
Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)																																																																																																																																																													



WHO-Funktionsklasse (1 Studie): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sildenafil gegenüber Placebo. *Placebo-corrected difference of 21% (95% CI 9%-33%, P=0.003).*

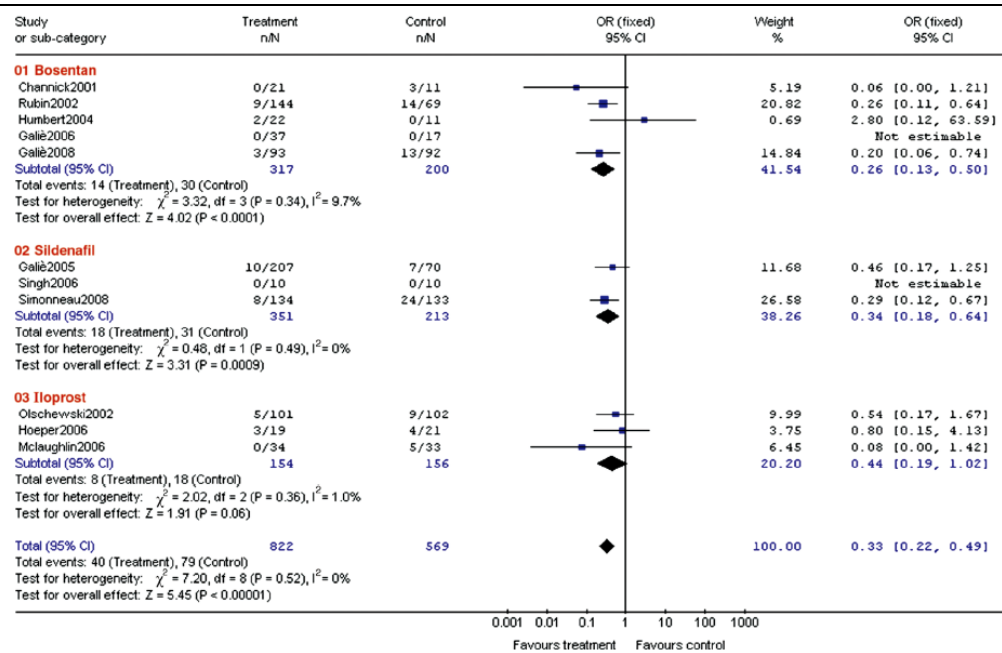
HRQoL basierend auf SF-36 (2Studien): *Subgroup analysis indicated that the sildenafil group showed greater adjusted improvement from baseline than did the placebo group in the domains of physical functioning (MD 8.76, 95% CI 4.81 to 12.80; I²=0%; P=0.78), general health (MD 7.84, 95% CI 4.55 to 11.12; I²=0%; P=0.93), vitality (MD 8.76, 95% CI 3.80 to 11.53; I²=0%; P=0.42), social health (MD 7.15, 95% CI 2.15 to 11.56; I²=0%; P=0.83), and mental health (MD 5.38, 95% CI 2.05 to 8.72; I²=0%; P= 0.43). The sildenafil and placebo groups did not differ significantly in bodily pain (MD 3.54, 95% CI 1.13 to 8.22; I²=0%; P Z 0.52).*

Sicherheit: Two studies reported information on serious adverse events and total adverse events. In one trial, 68 serious adverse events occurred among 267 patients, but among them, only 2 in the placebo group and 3 in the sildenafil group were considered to be treatment-related. A total of 138 treatment-related adverse events were reported by 61 patients (47%) in the placebo group, significantly fewer than the 290 reported by 92 patients (69%) in the sildenafil group (difference of 22%, 95% CI 11%e34%). Most adverse events were mild or moderate in nature. In another trial, 42 of 278 patients (15%) reported 68 serious adverse events, of which only 2 were considered to be related to sildenafil. Most adverse events in either treatment group were of mild or moderate severity. Many of the adverse events were attributed to the vasodilatory effect of sildenafil; these events included headache, flushing, body pain (back, extremity pain or myalgia) and blurred vision.

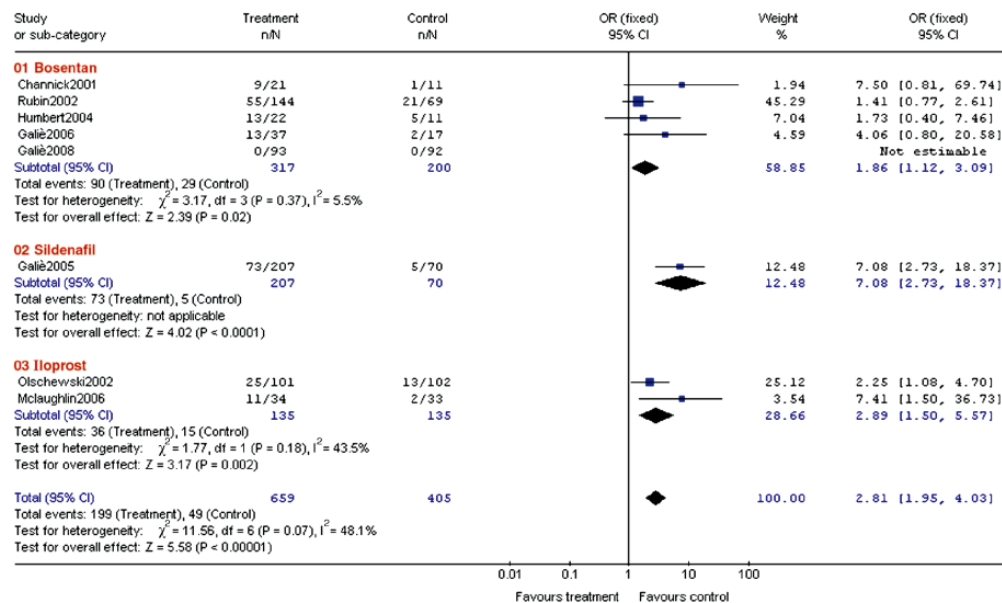
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The present study suggests that sildenafil therapy for 12-16 weeks significantly reduces the likelihood of clinical worsening and improves 6MWD, WHO FC, HRQoL, mPAP, PVR, and cardiac index. However, the drug was associated with similar mortality, incidence of serious adverse events, and Borg dyspnea scores as placebo. Although sildenafil was associated with a larger number of total adverse events than was placebo, most of these additional events were mild or moderate in intensity. Our study suggests that sildenafil therapy over 12-16 weeks is effective in improving the symptoms of PAH and delaying disease progression in adults. These findings should be verified in large, well-designed RCTs, which should also aim to determine optimal therapeutic doses.

<p>He et al., 2010 [10].</p> <p>Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit PAH-zielgerichteter Therapien</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PAH Intervention: Iloprost, Bosentan, Sildenafil Komparator: nicht präspezifiziert. Siehe Ergebnisse Endpunkt: WHO Funktionsklasse, Klinische Verschlechterung (need for hospitalization due to the emergence of right heart dysfunction or progressive increase of pulmonary arterial pressure and the necessity of withdrawal from the trial due to the need to alter medication, or the occurrence of inter-atrial fistulization, lung transplantation or even death because the clinical symptoms were not alleviated or had become aggravated), 6MWD, Sicherheit Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 RCTs, 1391 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: The included studies were subjected to quality evaluation in line with the Juni scale to see: (1) if the randomized approach was correct; (2) if allocation concealment had been realized and if the method was correct; (3) if the blind method had been adopted; and (4) if there were any lost case or withdrawal and, if so, whether the reasons had been clearly elucidated or the intention-to treat analytical method had been adopted. If these 4 criteria of quality evaluation were fully met, the possibility of bias in that study was regarded to be the smallest (grade A); if any 1 or several criteria of quality evaluation were partially met, the possibility of bias in that study was intermediate (grade B); if any or several criteria of quality evaluation were completely not satisfied, the possibility of bias in that study was high (grade C).</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>3 trials presented results on the controlled treatment of PAH with inhaled iloprost and placebo, 3 involved controlled trials on sildenafil and placebo and the other 5 reported controlled trials on bosentan and placebo.</p> <p>Among the 11 included studies, 6 met grade A criteria of quality evaluation on the Juni scale, 4 met grade B and 1 met grade C.</p> <p>The inverted funnel plot indicates that there may be publication bias</p> <p>Klinische Verschlechterung (siehe Abbildung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der aktiven Therapien gesamt • Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Bosentan und Sildenafil • Kein statistisch signifikanter Unterschied von Iloprost im Vergleich zur Kontrollgruppe



WHO-Funktionsklasse: Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der aktiven Therapien gesamt und jeweils für alle drei Wirkstoffe (siehe Abbildung)



6MWD (11 Studien): Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der aktiven Therapien gesamt und jeweils für alle drei Wirkstoffe. *The 6MWT of patients was significantly elevated after medication compared to that after placebo treatment (95%CI=25.33–41.05, P<0.00001). Subgroup analysis of different kinds of drugs showed that the 6MWT was increased by an average of 31.13 m in the bosentan treatment group compared to the placebo treatment group, by an average of 36.53 m in the sildenafil treatment group compared to the placebo treatment group and by an*

	<p><i>average of 31.46 m in the iloprost treatment group compared to the placebo treatment group, suggesting that the 3 kinds of drugs could significantly increase 6MWT and that the choice of drugs had no effect on the result.</i></p> <p>Sicherheit: kein statistisch signifikanter Unterschied bei SUE bei aktiven Therapien gesamt und jeweils bei allen drei Wirkstoffen</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>To sum up, compared with placebo, inhaled iloprost and orally administered bosentan and sildenafil can significantly alleviate clinical worsening in patients with PAH, ameliorate the functional class and hemodynamics, increase 6MWT but not elevate the incidence of serious adverse events, suggesting that iloprost, bosentan and sildenafil are safe and effective in treating PAH. Further comparison of the efficacy and safety of the 3 kinds of drugs has found that alleviation of clinical worsening and amelioration of the functional class in patients with PAH does not differ. These data suggest that the results have not been driven by 1 of the 3 drugs. The incidence of serious adverse events is the highest in patients given iloprost. It should be noted that in 1 study 28 patients (27.7%) in the iloprost group and 25 patients (24.5%) in the placebo group developed serious adverse events, but the author did not indicate whether the events were related to the studied medication or not.</p>
<p>Zhang HD et al., 2015 [22].</p> <p>Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension : A systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit oraler Arzneimitteltherapie bei Patienten mit PAH</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: erwachsene Patienten mit PAH Intervention: orale Arzneimittel Komparator: Placebo Endpunkt: klinische Verschlechterung (included all-cause mortality, lung or heart-lung transplantation, hospitalization for PAH, and escalation of treatment), Gesamtmortalität, 6MWD, hämodynamische Werte Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 04/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 21 RCTs, 5.105 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool. Heterogenität: The meta-analysis was performed using a fixed-effects model when there was no significant heterogeneity. In other situations, the DerSimonian-Laird random-effects model was used. For dichotomous outcomes, the Mantel and Haenszel or Peto method was used in the fixed-effects model.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>In the sensitivity analysis, we excluded 4 studies that included a few patients receiving combined therapy with nonoral prostanoids, Ghofrani 2010, Hoepfer 2013, Pulido 2013, Ghofrani 2013) and we also excluded 2 arms of PHIRST-1b because all the patients in those 2 active arms and the</p>

corresponding placebo group received combined bosentan therapy. In the subgroup analysis, we divided those studies into 2 groups, studies in which active drugs were approved by the US Food and Drug Administration for PAH patients and those were not approved. The improvements in hemodynamic parameters achieved by active drug treatment were also analyzed.

Author, year (reference)	Bias types					
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel and outcome assessors (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other potential bias
Channick et al, 2001 ³	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Galiè et al, 2002 ⁴	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Rubin et al, 2002 ⁵	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Langleben et al, 2002 ⁶	Unclear	Unclear	Low	High	High	High
Barst et al, 2003 ⁷	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	High
Barst et al, 2004 ⁸	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Galiè et al, 2005 ⁹	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Barst et al, 2006 ¹⁰	Low	High	Low	Low	Low	High
Galiè et al, 2008 ¹¹	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Galiè et al, 2008 ¹²	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Galiè et al, 2009 ¹³	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Ghafrani et al, 2010 ¹⁴	Unclear	Unclear	Low	High	Low	High
Jing et al, 2011 ¹⁵	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Barst et al, 2011 ¹⁶	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Tapson et al, 2012 ¹⁷	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low	Unclear
Sandoval et al, 2012 ¹⁸	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Tapson et al, 2013 ¹⁹	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Hoepfer et al, 2013 ²⁰	Low	Low	Low	High	Low	High
Jing et al, 2013 ²¹	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Pulido et al, 2013 ²²	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Ghafrani et al, 2013 ²³	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Table I. Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Author, year	Acronym	Period (wk)	Treatment (n)	Control (n)	Treatment
Channick et al, 2001 ³	–	12	21	11	Bosentan (62.5-125 mg bid)
Galiè et al, 2002 ⁴	ALPHABET	12	65	65	Beraprost (mean 80 µg qid)
Rubin et al, 2002 ⁵	BREATHE-1	16	74	69	Bosentan (62.5-125 mg bid)
Rubin et al, 2002 ⁵	BREATHE-1	16	70	69	Bosentan (62.5-250 mg bid)
Langleben et al, 2002 ⁶	–	12	23	25	Terbogrel (100 mg bid)
Langleben et al, 2002 ⁶	–	12	23	25	Terbogrel (200 mg bid)
Barst et al, 2003 ⁷	–	52	60	56	Beraprost (median 120 µg qid)
Barst et al, 2004 ⁸	STRIDE-1	12	55	60	Sitaxsentan (100 mg qd)
Barst, 2004 ⁸	STRIDE-1	12	63	60	Sitaxsentan (300 mg qd)
Galiè et al, 2005 ⁹	SUPER	12	69	70	Sildenafil (20 mg tid)
Galiè et al, 2005 ⁹	SUPER	12	67	70	Sildenafil (40 mg tid)
Galiè et al, 2005 ⁹	SUPER	12	71	70	Sildenafil (80 mg tid)
Barst et al, 2006 ¹⁰	STRIDE-2	18	62	62	Sitaxsentan (50 mg qd)
Barst et al, 2006 ¹⁰	STRIDE-2	18	61	62	Sitaxsentan (100 mg qd)
Barst et al, 2006 ¹⁰	STRIDE-2	18	60	62	Bosentan (125 mg bid)
Galiè et al, 2008 ¹¹	ARIES1	12	67	67	Ambrisentan (5 mg qd)
Galiè et al, 2008 ¹¹	ARIES1	12	68	67	Ambrisentan (10 mg qd)
Galiè et al, 2008 ¹¹	ARIES2	12	64	65	Ambrisentan (2.5 mg qd)
Galiè et al, 2008 ¹¹	ARIES2	12	63	65	Ambrisentan (5 mg qd)
Galiè et al, 2008 ¹²	EARLY	26	93	92	Bosentan (62.5-125 mg bid)
Galiè et al, 2009 ¹³	–	16	82	82	Tadalafil (2.5 mg qd)
Galiè et al, 2009 ¹³	–	16	80	82	Tadalafil (10 mg qd)
Galiè et al, 2009 ¹³	–	16	82	82	Tadalafil (20 mg qd)
Galiè et al, 2009 ¹³	–	16	79	82	Tadalafil (40 mg qd)
Ghofrani et al, 2010 ^{14,†}	–	24	28	31	Imatinib (200-400 mg qd)
Jing et al, 2011 ¹⁵	EVALUATION	12	44	20	Vardenafil (5 mg bid)
Barst et al, 2011 ^{16,‡}	PHIRST-1 b	16	45	45	Tadalafil (20 mg qd)
Barst et al, 2011 ^{16,‡}	PHIRST-1 b	16	42	45	Tadalafil (40 mg qd)
Barst et al, 2011 ¹⁶	PHIRST-1 b	16	37	37	Tadalafil (20 mg qd)
Barst et al, 2011 ¹⁶	PHIRST-1 b	16	37	37	Tadalafil (40 mg qd)
Tapson et al, 2012 ¹⁷	FREEDOM-C	16	174	176	Treprostinil (0.5-16 mg bid)
Sandoval et al, 2012 ¹⁸	–	18	32	34	Sitaxsentan (50 mg qd)
Sandoval et al, 2012 ¹⁸	–	18	32	34	Sitaxsentan (100 mg qd)
Tapson et al, 2013 ¹⁹	FREEDOM-C2	16	157	153	Treprostinil (min 0.25 mg bid)
Hoepfer et al, 2013 ^{20,†}	IMPRES	24	103	98	Imatinib (200-400 mg qd)
Jing et al, 2013 ²¹	FREEDOM-M	12	233	116	Treprostinil (min 0.125 mg bid)
Pulido et al, 2013 ^{22,†}	SERAPHIN	115	250	250	Macitentan (3 mg qd)
Pulido et al, 2013 ^{22,†}	SERAPHIN	115	242	250	Macitentan (10 mg qd)
Ghofrani et al, 2013 ^{23,†}	PATENT-1	12	254	126	Riociguat (max 2.5 mg tid)
Ghofrani et al, 2013 ^{23,†}	PATENT-1	12	63	126	Riociguat (max 1.5 mg tid)

Abbreviations: *IPAH*, Idiopathic pulmonary arterial hypertension; *HPAH*, heritable pulmonary arterial hypertension.

* Expressed as mean or median.

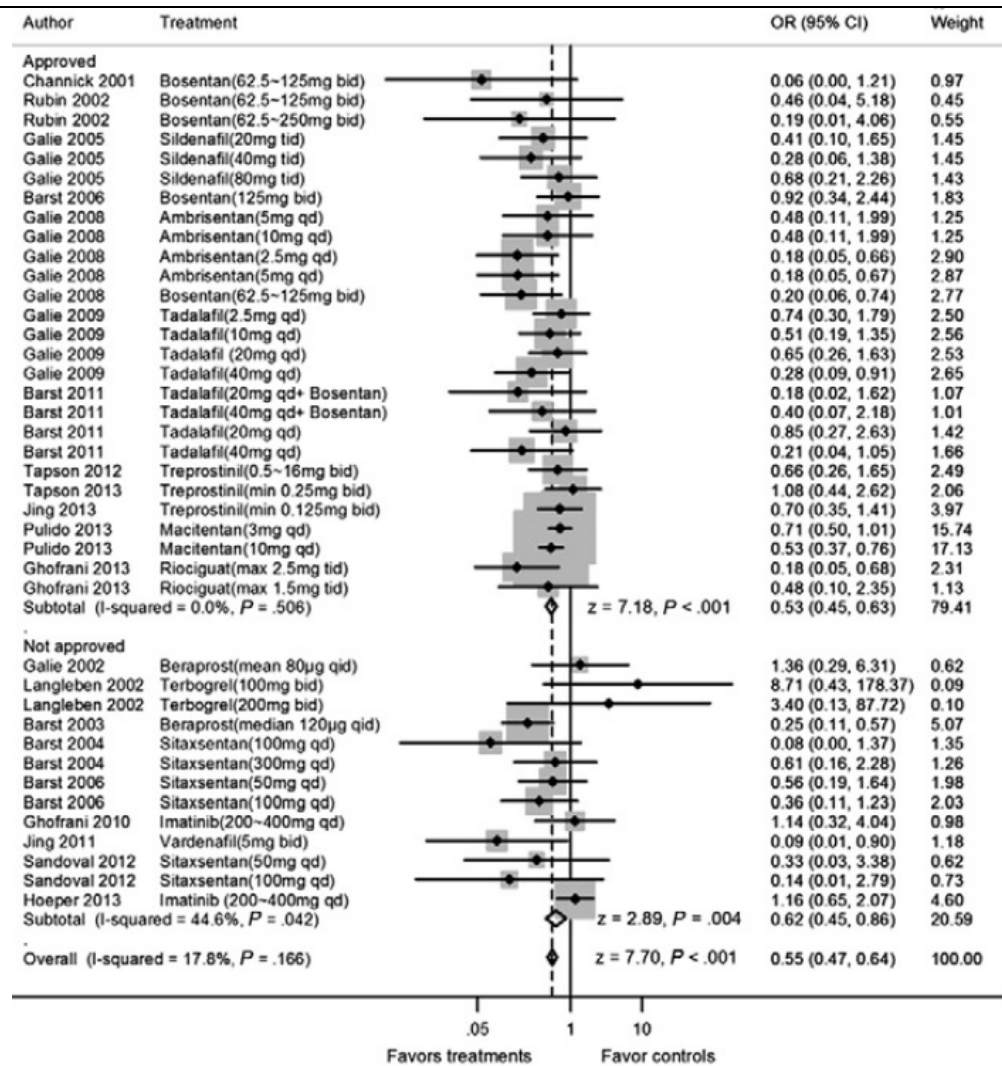
† Studies included a few patients who received nonoral prostanoids.

‡ All the patients received combined bosentan therapy.

Klinische Verschlechterung (21 RCTs)

Stat. signifikanter Vorteil zugunsten der oralen Therapie im Vergleich zu Placebo (OR 0.55, 95% CI 0.47-0.64, P<.001, heterogeneity P=.166).

Der Effekt in der Sensitivitätsanalyse zur klinischen Verschlechterung (nur von der FDA zur Therapie der PAH zugelassene Arzneimittel) war vergleichbar mit der Gesamtauswertung aller AM.



Mortalität: kein stat. signifikanter Unterschied, weder in Einzelstudien noch gepoolt, noch in der Subgruppenanalyse mit ausschließlich zugelassenen AM.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The use of oral drugs was associated with a 45% reduction in OR of CCW events in the entire population, which was not statistically dependent on trial characteristics. Our analysis showed no sufficient efficacy on reduce mortality with oral active treatments (P = .192).

Although in a meta-analysis of 23 RCTs by Galiè et al, active treatments were associated with a 43% reduction in mortality (P = .023). This former analysis of active treatment strategies included 4 trials of epoprostenol, 2 of inhaled iloprost, and 1 of subcutaneous treprostenil.

It can be postulated that oral treatments benefited patients in WHO-FC I, II, or III with mild-to-moderate symptoms, whereas for patients in WHO-FC III with severe symptoms or in WHO-FC IV, a change in therapy or combined therapy with inhaled, subcutaneous, or intravenous prostanoids may be required.

	In the cumulative analysis, our results showed that new drugs including oral treprostinil, macitentan, and riociguat may exhibit favorable effects by stabilizing the reduction in CCW events and by lowering all-cause mortality.
--	--

Leitlinien

<p>Taichman et al., 2014 [19].</p> <p>Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report.</p>	<p>CHEST-Guideline on PAH</p> <p>Key questions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • “For patients with PAH, what are the comparative effectiveness and safety of monotherapy or combination therapy for PAH using calcium channel blockers (CCB), prostanoids, endothelin antagonists, or phosphodiesterase inhibitors on intermediate-term and long-term patient outcomes?” • “For patients with PAH, what are the comparative effectiveness and safety for PAH using macitentan or riociguat on intermediate term and long-term patient outcomes?” <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematic Search: <ul style="list-style-type: none"> ○ MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library: 1990 to April 2013 for CCBs, prostanoids, endothelin antagonists, PDE-inhibitors * ○ MEDLINE and Cochrane Library: 2003-October 2013 for macitentan and riociguat ○ RCTs ○ published in English language <p style="margin-left: 20px;">*based on AHRQ- Comparative Effectiveness Report (McCorry et al . Pulmonary Arterial Hypertension: Screening, Management, and Treatment. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Risk of Bias tool for critical appraisal of studies • Evaluating Body of Evidence using GRADE <p>LoE: CHEST grading system: A, B, C or Insufficient</p> <ul style="list-style-type: none"> • based on the evidence level of the body of literature supporting each intervention and outcome comparison. • (C= 2 or more studies addressing a particular intervention and outcome; ‘insufficient’ only 1 study available) • Downgrading from higher evidence levels into an “Insufficient” level of evidence if indicated by domains set forth by a GRADE methodologic approach. <p>GoR</p> <ul style="list-style-type: none"> • LoE A, B or C → evidence-based recommendations • LoE insufficient → a consensus statement “CB” • Grading of recommendation: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 (‘we recommend’) or ○ 2 (‘we suggest’)
--	---

CCB= calcium channel blocker

ETRA = endothelin receptor antagonist

FC =functional class

A) Patients With WHO FC II Symptoms:

For treatment naive PAH patients with WHO FC II symptoms who are not candidates for, or who have failed CCB therapy, we advise monotherapy be initiated with a currently approved endothelin receptor antagonist (ETRA), phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor, or the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat. More specifically in these patients:

10. We recommend ambrisentan to improve 6-min walk distance (6MWD) (Grade 1C).

11-12. We suggest bosentan to delay time to clinical worsening (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

13. We suggest macitentan to delay the time to clinical worsening (Grade CB).

14. We recommend sildenafil to improve 6MWD (Grade 1C).

15. We suggest tadalafil to improve 6MWD (Grade CB).

16-19. We suggest riociguat to improve 6MWD (Grade CB), improve WHO FC (Grade CB) , delay the time to clinical worsening (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

20. We suggest also that parenteral or inhaled prostanoids not be chosen as initial therapy for treatment naive PAH patients with WHO FC II symptoms or as second line agents for PAH patients with WHO FC II symptoms who have not met their treatment goals (Grade CB) .

Evidenzgrundlage:

- Direct comparisons of available oral therapies for PAH monotherapy for treatment-naive patients have not been performed→ no recommendations or suggestions of one agent, or class of agent, over another.
- RCTs mostly included patients with PAH WHO FC III; only about one-third of the patients were FC II at baseline; total number of FC II patients in all studies is small.

Endothelin Receptor Antagonists:

29. Channick RN , Simonneau G , Sitbon O , et al . Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* . 2001 ; 358 (9288): 1119 - 1123 .

30. Rubin LJ , Badesch DB , Barst RJ , et al . Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension . *N Engl J Med* . 2002 ; 346 (12): 896 - 903 .

31. Galiè N , Beghetti M , Gatzoulis MA , et al ; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators . Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study . *Circulation* . 2006 ; 114 (1): 48 - 54 .

32. Galiè N , Rubin Lj , Hoeper M , et al . Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial . *Lancet*

. 2008 ; 371 (9630): 2093 - 2100 .

33. Galiè N , Olschewski H , Oudiz RJ , et al ; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2 . Circulation. 2008 ; 117 (23): 3010 – 3019.

34. Pulido T , Adzerikho I , Channick RN , et al ; SERAPHIN Investigators . Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension . N Engl J Med . 2013 ; 369 (9): 809 – 818.

- **Bosentan**: 4 double-blind placebo-controlled RCTs show improvements in exercise capacity, hemodynamics, and time to clinical worsening, with a significantly decreased hazard for hospitalization compared with placebo; AEs associated with bosentan treatment included abnormal liver function tests, peripheral edema, palpitations, and chest pain
 - a) patients with WHO FC III or IV (n=29)
 - b) patients with WHO FC III or IV (n=213)
 - c) patients with WHO FC III Eisenmenger syndrome (n=54)
 - d) WHO FC II patients (n=185)
- **Ambrisentan**: 2 concurrent, double-blind, placebo-controlled RCTs show improvement in exercise capacity and time to clinical worsening, no significant differences in death and hospitalization rates compared with placebo
 - a) ARIES-1 with 32% patients in WHO FC II, 58% III, 7% IV, and 2.5% I; (n=202)
 - b) ARIES-2 with 45% patients in WHO FC II, 52% III, 2% IV, and 2% I; (n=192)
- **Macitentan**: 1 multicenter, double-blind, placebo-controlled, event-driven, phase 3 RCT (n=742);
 - Patients with WHO FC II, III, or IV; 60% of patients were on PDE5, oral or inhaled prostanoids, CCBs, or L-arginine.
 - *composite primary end point*: the time from the initiation of treatment to the first event related to PAH (worsening of PAH, initiation of treatment with IV or subcutaneous prostanoids, lung transplantation, or atrial septostomy) or death from any cause up to the end of treatment;
 - *results for primary endpoint*
3-mg macitentan vs placebo:
HR 0.70 (97.5% CI, 0.52-0.96; P =0.01),
10-mg macitentan vs placebo
HR 0.55 (97.5% CI, 0.39-0.76; P <0.001).

Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors

35. Galiè N , Ghofrani HA , Torbicki A , et al ; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group . Sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension . N Engl J Med. 2005 ; 353 (20): 2148 - 2157 .

36. Galiè N , Brundage BH , Ghofrani HA , et al ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension [published correction appears in Circulation . 2011;124(10):e279]. Circulation . 2009 ; 119 (22): 2894 – 2903.

- Sildenafil: 1 placebo controlled RCT (n=278)
 - treatment naïve patients with WHO FC II or III
 - results: placebo-adjusted increase in the 6MWD: significant improvement
 - significant greater proportion of patients with an at least 1 WHO FC class improvement in sildenafil groups vs placebo
 - no difference in the number of clinical worsening events
- Tadalafil: 1 placebo-controlled RCT (n=405)
 - 50% treatment naïve and 50% background therapy with an ETRA that was continued during the study
 - Primary endpoint: placebo-adjusted increase in 6MWD
 - Results for 40 mg tadalafil : mean increases in 6MWD from baseline:
 - 24 m for patients in WHO FC I or II
 - 36 m for patients in WHO FC III or IV
 - Data are not available to compare the effect in treatment-naïve patients in WHO FCs II and III.
 - no differences in the proportions of patients with improved or worsened WHO FC among the tadalafil or placebo groups

Prostanoids

37. Barst RJ , Rubin LJ , Long WA , et al ; Primary Pulmonary Hypertension Study Group . A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension . N Engl J Med . 1996; 334 (5): 296 – 301 .

38. Badesch DB , Tapon VF , McGoan MD , et al . Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med . 2000 ; 132 (6): 425 – 434 .

39. Hiremath J , Th anikachalam S , Parikh K , et al . Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial . J Heart Lung Transplant . 2010 ; 29 (2): 137 – 149 .

40. Simonneau G , Barst RJ , Galie N , et al ; Treprostinil Study Group . Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial . Am J Respir Crit Care Med . 2002 ; 165 (6): 800 - 804 .

41. Olschewski H , Simonneau G , Galie N , et al ; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group . Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension . N Engl J Med . 2002 ; 347 (5): 322 - 329 .

- Epoprostenol: 2 open-label RCTs support treatment benefits of this therapy in patients with IPAH as well as in systemic sclerosis-associated PAH
 - 1 RCT (n=81) comparing continuous IV infusion of epoprostenol plus conventional therapy (including oral vasodilators [CCBs], anticoagulation, diuretic, digoxin, and oxygen) with conventional therapy alone) in patients with severe IPAH (WHO FC III or IV) shows improvements in indices of exercise, quality of life, hemodynamics, and survival
 - 1 RCT comparing long-term IV epoprostenol treatment in patients with PAH occurring in association with the systemic sclerosis spectrum of disease showed improvement in exercise capacity and hemodynamics.
- Treprostinil: placebo-controlled, double blind RCTs on IV treprostinil and subcutaneous treprostinil and a nonblinded, placebo-controlled

randomized trial of inhaled iloprost supported treatment benefits with based on 6MWD and show improvements in hemodynamics vs placebo

- RCT (n=44) with treatment-naive PAH FC III and IV patients
- RCT (n=470) with patients with PAH FC II, III, or IV
- **Iloprost:** 1 double-blind, placebo-controlled, multicenter RCT (n=146)
 - composite primary end point: 10% improvement in the 6MWD and WHO FC improvement in the absence of clinical deterioration or death
 - results: significant difference in primary endpoint (17% intervention vs 5% placebo)
- AE more commonly reported with the use of IV epoprostenol or treprostinil than placebo (headache, jaw pain, diarrhea, abdominal pain, anorexia, vomiting, photosensitivity, cutaneous flushing, and arthralgias)

Soluble Guanylate Cyclase Stimulator

5. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369 (4): 319 - 329.

- **Riociguat:** 1 double-blind, placebo-controlled RCT (n=443) comparing oral riociguat up to 2.5 mg tid and oral riociguat capped at 1.5 mg tid with placebo shows improvement in 6MWD, hemodynamics, WHO-FC.

B) Patients With WHO FC III Symptoms:

For treatment-naive PAH patients with WHO FC III symptoms who are not candidates for, or who have failed CCB therapy, we advise monotherapy be initiated with a currently approved ETRA, a PDE5 inhibitor, or the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat. More specifically in these patients:

21. We recommend the use of bosentan to improve 6MWD (Grade 1B).

22-23. We suggest the use of bosentan to decrease hospitalizations related to PAH in the short-term (Grade 2C), and to improve cardiopulmonary hemodynamics.

24. We recommend the use of ambrisentan to improve 6MWD (Grade 1C).

25-26. We suggest macitentan to improve WHO FC (Grade CB) and delay the time to clinical worsening (Grade CB).

27-29. We recommend the use of sildenafil to improve 6MWD (Grade 1C) and to improve WHO FC (Grade CB). We suggest the use of sildenafil to improve cardiopulmonary hemodynamics.

30-33. We suggest the use of tadalafil to improve 6MWD (Grade CB), to improve WHO FC (Grade CB), to delay time to clinical worsening (Grade CB) and to improve cardiopulmonary hemodynamics.

34-37. We suggest riociguat to improve 6MWD (Grade CB), improve WHO FC (Grade CB) , delay the time to clinical worsening (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

Evidenz

- Direct comparisons of available oral therapies for PAH monotherapy for treatment-naïve patients have not been performed→ no recommendations or suggestions of one agent, or class of agent, over another.
- Evidenz zu einzelnen Medikamenten siehe A) “Patients With WHO FC II Symptoms“

C) Patients With WHO FC IV Symptoms:

For treatment naïve PAH patients in WHO FC IV, we advise initiation of monotherapy with a parenteral prostanoid agent. More specifically in these patients:

52-54. We suggest continuous IV epoprostenol to improve WHO FC (Grade CB), improve 6MWD (Grade CB) , and improve cardiopulmonary hemodynamics.

55. We suggest continuous IV treprostinil to improve 6MWD (Grade CB).

56-57. We suggest continuous subcutaneous treprostinil to improve 6MWD (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

Evidenz:

- Siehe Evidenz zu A) “Patients With WHO FC II Symptoms”
- Most experts consider IV epoprostenol the therapy of choice for WHO FC IV patients based on extensive clinical experience and the findings of improved survival in a single study [37]
- RCT data [39] are limited, but considerable clinical experience supports the exercise benefits of IV treprostinil. Data suggest that this therapy may have a greater risk of catheter-associated infection (with both gram-positive and gram-negative organisms) than IV epoprostenol, and it may require higher doses (ng/kg/min) to achieve comparable efficacy.

D) PAH Patients on Established PAH-Specific Therapy:

63. In PAH patients initiating therapy with IV epoprostenol, we suggest against the routine simultaneous initiation of bosentan (Grade CB).

For WHO FC III or IV PAH patients with unacceptable clinical status despite established PAH-specific monotherapy, we advise addition of a second class of PAH therapy to improve exercise capacity. Such patients

are ideally evaluated at centers with expertise in the evaluation and treatment of complex patients with PAH. More specifically:

64. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of an ETRA or a PDE5 inhibitor, we suggest the addition of inhaled iloprost to improve 6MWD (Grade CB).

65. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of an ETRA or a PDE5 inhibitor, we recommend the addition of inhaled treprostinil to improve 6MWD (Grade 1C)

66. In PAH patients who remain symptomatic on stable doses of established IV epoprostenol, we suggest the addition of sildenafil or up titration of epoprostenol to improve 6MWD (Grade CB).

67-70. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of bosentan, ambrisentan or an inhaled prostanoid, we suggest the addition of the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat to improve 6MWD (Grade CB), WHO FC (Grade CB) and cardiopulmonary hemodynamics and to delay the time to clinical worsening (Grade CB).

71-73. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of a PDE5 inhibitor or an inhaled prostanoid we suggest macitentan to improve 6MWD (Grade CB), WHO FC (Grade CB) and to delay the time to clinical worsening (Grade CB).

Evidenz

Combination Therapy for the Initial Treatment of Patients With PAH With FC III or IV Symptoms:

47. Humbert M , Barst RJ , Robbins IM , et al . Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 . Eur Respir J . 2004 ; 24 (3) : 353 - 359.

- 1 RCT (n=33) comparing initiation of IV epoprostenol combined with bosentan with epoprostenol + placebo
 - Patients with WHO FC III or IV
 - Improvement of 6MWD, WHO FC, and total pulmonary resistance in both groups, no significant difference in the primary outcome of change in total pulmonary resistance from baseline to 16 weeks in the epoprostenol/ bosentan group vs the poprostenol/placebo group; more SAEs in combination therapy group

Addition of Inhaled Prostanoid to Stable Oral Monotherapy:

67. McLaughlin VV , Oudiz RJ , Frost A , et al . Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension . Am J Respir Crit Care Med . 2006 ; 174 (11): 1257 – 1263.

68. Benza RL , Seeger W , McLaughlin VV , et al . Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension . J Heart Lung Transplant . 2011 ; 30 (12) : 1327 – 1333.

- 2 RCTs compared addition of inhaled prostanoid against an inhaled placebo in patients with PAH on stable monotherapy with an ETRA or PDE5 inhibitor:

a) RCT (n=235); patients with WHO FC III (98%) or IV treated for at least 3 months with bosentan (70%) or sildenafil (30%); Inhaled treprostinil improved exercise capacity and quality of life and was safe and well tolerated.

b) RCT (n=67); patients with PAH who remained symptomatic (94% FC III) despite bosentan therapy ; inhaled iloprost showed a tendency for improved exercise capacity compared with placebo and significant improvement in WHO FC and in the occurrence of worsening events and was safe and well tolerated.

Addition of Sildenafil to Stable IV Epoprostenol:

48. Simonneau G , Rubin LJ , Galiè N , et al ; PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* . 2008; 149 (8): 521 – 530.

- 1 RCT (n=267); patients with PAH, most with WHO FC II (25%) or III (65%) symptoms and a 6MWD of 100 to 450 m while treated with stable doses of IV epoprostenol; shows improvements in 6MWD, hemodynamics and time to clinical worsening; higher risk of headaches and dyspepsia.

Addition of a Long-Acting PDE5 Inhibitor to Stable Background Therapy With an ETRA:

36. Galiè N , Brundage BH , Ghofrani HA , et al ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil I (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension [published correction appears in *Circulation* . 2011;124(10):e279]. *Circulation* . 2009 ; 119 (22): 2894 – 2903.

- Tadalafil: 1 placebo-controlled RCT (n=405)
 - 50% treatment naive and 50% background therapy with an ETRA (bosentan) that was continued during the study
 - Although tadalafil 40 mg daily provided clinical benefit in patients as monotherapy, data did not support additional benefit of the combination of tadalafil on background bosentan therapy.

74. For WHO FC III or IV PAH patients with unacceptable or deteriorating clinical status despite established PAH-specific therapy with two classes of PAH pharmacotherapy, we suggest addition of a third class of PAH therapy (Grade CB).

Evidenz

- Data from RCTs not available to inform the addition of a third pharmacologic class of PAH medication; however, addition of a third class of PAH medication usually indicates poor functional status. In this setting, treatment with a parenteral prostanoid therapy must be considered.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 13.10.2015

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees
2	(pulmonary hypertension):ti,ab,kw or (pulmonary arterial hypertension):ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.10.2015

#	Suchfrage
1	pulmonary hypertension[MeSH Terms]
2	pulmonary hypertension*[Title/Abstract] OR pulmonary arterial hypertension*[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
5	(#3) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
6	#4 OR #5
7	(#6) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/13"[PDAT])
8	#7 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.10.2015

#	Suchfrage
1	pulmonary hypertension[MeSH Terms]
2	(pulmonary hypertension[Title/Abstract]) OR pulmonary arterial hypertension[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])
5	(#4) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/13"[PDAT])

Literatur

1. **Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y.** Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology* 2011; 120 (3): 157-65.
2. **Biondi-Zoccai G, D'Ascenzo F, Cannillo M, Welton NJ, Marra WG, Omede P, Libertucci D, Fusaro E, Capriolo M, Perversi J, Fedele F, Frati G, Mancone M, Dinicolantonio JJ, Vizza CD, Moretti C, Gaita F.** Choosing the best first line oral drug agent in patients with pulmonary hypertension: Evidence from a network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 168 (4): 4336-8.
3. **Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM, Gilstrap DL, Hargett CW, Heidenfelder B, Dolor RJ, McCrory DC.** Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014; 145 (5): 1055-63.
4. **Fox BD, Shimony A, Langleben D.** Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011; 108 (8): 1177-82.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnung besonderer Arzneimittel (neuer Abschnitt Q und Anlage 13 (siehe auch Beschluss vom 22.01.2009)) vom 16.10.2008. Berlin (GER): G-BA 2008; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-731/2008-10-16-AMR13-Zweitmeinung_TrG.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 13: Verordnung besonderer Arzneimittel (Ambrisentan und Treprostinil) vom 19.02.2009. Berlin (GER): G-BA 2009; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-818/2009-02-19-AMR13-Ambrisentan_TrG.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V Sildenafil bei der pulmonal arteriellen Hypertonie vom 20.05.2010. Berlin (GER): G-BA 2010; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1248/2010-05-20-AMR11-Sildenafil_ZD.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 16. Oktober 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 17. Juli 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2030/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_BAnz.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
10. **He B, Zhang F, Li X, Tang C, Lin G, Du J, Jin H.** Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2010; 74 (7): 1458-64.

11. **He CJ, Chen SJ, Wang J, Zhu CY, Yin YH.** Efficacy and safety of phosphodiesterase type-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis focusing on 6MWD. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32 24-8.
12. **Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N.** Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open* 2013; 3 (8): pii: e003113.
13. **Lee YH, Song GG.** Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med* 2013; 28 (6): 701-7.
14. **Li T, Chen Y, Zang W, Geng N, Ma S, Li X.** Prostacyclin and its analogues in pulmonary artery hypertension: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (8): 889-99.
15. **Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K.** Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (2): CD004434.
16. **McCrory DC, Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft B, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM, Gilstrap DL, Hargett CW, Lugogo NL, Heidenfelder BL, Posey R, Irvine RJ, Wing L, Pendergast K, Dolor RJ.** Pulmonary Arterial Hypertension: Screening, Management, and Treatment [online]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality 2013; (Comparative Effectiveness Reviews, No. 117): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/n/cer117/pdf/>, Zugriff am 13.10.2015.
17. **Rival G, Lacasse Y, Martin S, Bonnet S, Provencher S.** Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life: a systematic review. *Chest* 2014; 146 (3): 686-708.
18. **Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD.** Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2010; 11 12.
19. **Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, Palevsky HI, Rich S, Sood N, Rosenzweig EB, Trow TK, Yung R, Elliott CG, Badesch DB.** Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014; 146 (2): 449-75.
20. **Wang RC, Jiang FM, Zheng QL, Li CT, Peng XY, He CY, Luo J, Liang ZA.** Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Respir Med* 2014; 108 (3): 531-7.
21. **Xing XQ, Han B, Wu XW, Xiao Y, Wu SJ.** Efficacy and safety of prostacyclins therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis (Provisional abstract). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2011; 5 (20): 2199-208.
22. **Zhang HD, Zhang R, Jiang X, Sun K, Wu DC, Jing ZC.** Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2015; 170 (1): 96-103, 103.
23. **Zheng Y, Yang T, Chen G, Hu E, Gu Q, Xiong C.** Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of survival outcomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (1): 13-21.
24. **Zheng YG, Ma H, Hu EC, Liu G, Chen G, Xiong CM.** Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29 (2): 241-9.

25. **Zhu B, Wang L, Sun L, Cao R.** Combination therapy improves exercise capacity and reduces risk of clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60 (4): 342-6.