



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.

**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von**

Macitentan

**Projektnummer IQWiG A16-67
IQWiG Bericht Nr. 476 vom 09. Januar 2017
Vorgangsnummer 2016-10-15-D-260**

Inhaltsangabe

- 1. Einleitung**
- 2. Nutzenbewertung durch das IQWiG**
- 3. Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht der Verfasser**
 - **Bosentan**
 - **Macitentan**
 - **Klinische Nutzenbewertung von Macitentan und Bosentan unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien**
- 4. Zusammenfassung**
- 5. Literatur**
- 6. Autoren**

1. Einleitung

Die Autoren nehmen nachfolgend als Repräsentanten der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) sowie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) Stellung zu der am 09.01.2017 veröffentlichten Bewertung von Macitentan durch das IQWiG.

2. Nutzenbewertung durch das IQWiG

Anders als der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner ursprünglichen Einschätzung 2014 verneint das IQWiG in seiner Dossierbewertung vom 09.01.2017 einen therapeutischen Zusatznutzen von Macitentan. Als Begründung für die unterschiedliche Bewertung wird angeführt, dass Macitentan 2014 einen Orphan-Drug Status hatte, so dass keine zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt wurde. Stattdessen erfolgte 2014 eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ausschließlich auf Grundlage der Zulassungsstudien, unabhängig von der Zweckmäßigkeit der in der Zulassungsstudie festgelegten Vergleichstherapie (s.a. Seite 6 der IQWiG-Bewertung vom 09.01.2017).

Die jetzt vorliegende Neubewertung wurde erforderlich, nachdem das Verordnungsvolumen von Macitentan die Orphan-Drug-Grenze überschritten hat. Damit ändern sich Bewertungskriterien und Zuständigkeit, so dass das erneute Bewertungsverfahren nun vom IQWiG durchgeführt wurde. Die Bewertung des Zusatznutzens erfordert nach den Kriterien des IQWiG eine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Seiner aktuellen Bewertung legte das IQWiG folgende Definition einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde: „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus“. Ausgehend von dieser Definition kommt das IQWiG zu der Schlussfolgerung, dass für Macitentan keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegt, da die zulassungsrelevante Studie (SERAPHIN) Placebo-kontrolliert durchgeführt wurde. Das IQWiG argumentiert mehrfach, dass ein direkter Vergleich mit anderen zugelassenen Therapien möglich gewesen wäre, ohne dies näher zu begründen. Als einziges Argument bringt das IQWiG vor, dass die Fa. Actelion, der Hersteller von Macitentan, derzeit eine pädiatrische Studie vorbereitet, in der Macitentan gegen etablierte Therapien getestet wird.

Auf dieser pauschalen und völlig unzureichend begründeten Bewertung gründet das IQWiG im Wesentlichen seine Entscheidung. Danach findet keine ernsthafte wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem klinischen Zusatznutzen von Macitentan mehr statt. Das IQWiG dokumentiert auf diese Weise, dass das gewählte Bewertungsverfahren für seltene Erkrankungen ungeeignet ist, und dass es wenig sinnvoll ist, den Orphan Drug Status anhand finanzieller Umsätzen zu definieren.

In Deutschland sind derzeit 10 Präparate für die medikamentöse Therapie der PAH zugelassen. Sämtliche Substanzen wurden in randomisierten Studien gegen Placebo getestet. Bisher gab es weltweit keine Zulassungsstudie im Feld der PAH, die eine aktive Vergleichstherapie gehabt hätte. Dies ist der Seltenheit der Erkrankung geschuldet, die Kopf-an-Kopf-Vergleichsstudien praktisch undurchführbar macht. Eine adäquat auf Überlegenheit gepowerte Studie mit einem aktiven Komparator würde Fallzahlen erfordern, wie es sie bei PAH-Studien noch nicht gegeben hat. Unter Annahme der Ergebnisse von SERAPHIN und COMPASS-2 (s.u.), hätte eine vergleichende Studie Macitentan versus Bosentan bei 80% power und 10% drop out Rate eine Fallzahl von n=1.954 Patienten, also nahezu das doppelte der bislang größten Studie im Feld. Die internationalen Zulassungsbehörden (FDA, EMA) teilen diese Sichtweise und haben derartige Studien noch nie

verlangt, nicht einmal für Medikamente aus einer bereits zugelassenen Substanzklasse. Das IQWiG fordert somit eine Studie die als nicht durchführbar angesehen wird und die es folgerichtig bisher nicht gegeben hat. Die Verfasser dieser Stellungnahme halten dieses Vorgehen für fragwürdig, zumal das IQWiG keine nachvollziehbare Begründung vorliegt, warum es derartige Studien für machbar hält. Aus Sicht der Verfasser übersieht die Beurteilung des IQWiG an dieser Stelle die klinische Realität.

Dies gilt insbesondere für den Verweis auf die geplante pädiatrische Studie zu Macitentan (TOMORROW, NCT NCT02932410). Diese Studie ist zum aktuellen Zeitpunkt (Stand 21.01.2017) noch nicht aktiv und die Vergleichsgruppe nicht abschließend definiert, sondern Gegenstand von Verhandlungen mit den Zulassungsbörden. So ist u.a. noch unklar, ob andere Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Vergleichstherapie sein können. Außerdem ist zwangsläufig offen, ob ein solches Studiendesign sich am Ende als durchführbar und erfolgreich erweist. Der entsprechende Verweis des IQWiG ist somit nicht haltbar. Da die zentrale Prämisse des IQWiG, also das Nichtvorliegen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit gänzlich unbegründet bleibt, wird die gesamte Bewertung des IQWiG hinfällig.

3. Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht der Verfasser

Aus Sicht der Verfasser gibt es mit Bosentan, dem neben Macitentan einzigen anderen zugelassenen dualen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, eine logische und zweckmäßige Vergleichstherapie. Ein Vergleich der zu Bosentan und Macitentan vorliegenden Studiendaten lässt aus klinischer Sicht auch ohne direkte Vergleichsstudien keine vernünftigen Zweifel am Zusatznutzen von Macitentan zu. Dies gilt sowohl für die Effektivität als auch für die Sicherheit beider Substanzen.

Auch eine Monotherapie mit PDE5-Inhibitoren wäre als zweckmäßige Vergleichstherapie denkbar, zumal dies die häufigste Therapie der PAH ist und somit offensichtlich nach Maßgabe vieler Ärzte die „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ darstellt.

- Bosentan

Bosentan ist seit 2002 für die Therapie der PAH zugelassen. Die Zulassung beruhte im Wesentlichen auf der BREATHE-1-Studie [1]. Hier handelte es sich um eine 16-wöchige randomisierte, kontrollierte Studie, in der gezeigt werden konnte, dass Bosentan (als Monotherapie) gegenüber Placebo die 6-min-Gehstrecke, sowie Hämodynamik, WHO Funktionsklasse und Zeit bis zur klinischen Verschlechterung verbesserte.

Kontrollierte Langzeitdaten zu Bosentan gibt es lediglich aus der COMPASS-2-Studie [2]. In dieser Studie erhielten 334 Patienten, die trotz einer mindestens 3-monatigen Therapie mit dem Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitor Sildenafil weiterhin symptomatisch waren, unter doppelblinden, kontrollierten Bedingungen entweder Bosentan oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten des ersten klinischen Verschlechterungsereignisses, definiert als kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Krankenhausaufnahme aufgrund klinischer Verschlechterung oder Einleitung einer intravenösen Prostacyclintherapie, atrialer Septostomie, Lungentransplantation oder Verschlechterung der Erkrankung. Der primäre Endpunkt wurde in dieser Studie verfehlt (HR unter Bosentan 0.83; 95% CI 0.58-1.19; p=0.2508).

Während der randomisierten Studienphase brachen 24.5% der Bosentan-Patienten die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab (gegenüber 12.6% der Placebo-Patienten). Erhöhungen der Aminotransferasen auf mehr als das 3-fache des Ausgangswertes traten unter Bosentan bei 21.8% der Patienten auf (gegenüber 6.4% unter Placebo).

- **Macitentan**

Die zulassungsrelevante Studie für Macitentan war SERAPHIN [3]. In diese Studie wurden 742 Patienten mit PAH eingeschlossen, die im Rahmen einer 1:1:1 Randomisierung einem von drei Therapiearmen zugeteilt wurden: (i) Placebo, (ii) Macitentan 3 mg pro Tag und (iii) Macitentan 10 mg pro Tag. Therapie-naiv waren 36.3% aller Patienten, während 63.7% mit anderen PAH-Medikamenten vorbehandelt waren, die große Mehrzahl (61.4%) mit PDE5-Inhibitoren, und hier ganz überwiegend Sildenafil. Primärer Endpunkt war ähnlich wie in COMPASS-2 die Zeit bis zum Auftreten des ersten klinischen Verschlechterungsereignisses (kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, atrialer Septostomie, Lungentransplantation, Einleitung einer intravenösen oder subkutan Prostacyclintherapie, oder klinischer Verschlechterung).

Sowohl die 3 mg Dosierung als auch die 10 mg Dosierung zeigten sich effektiv, wobei die 10 mg Dosierung in einigen relevanten Analysen überlegen war, so dass letztlich die 10 mg Dosierung zugelassen wurde. Aus diesem Grund beschränken sich die nachfolgenden Daten ausschließlich auf diese Dosierung.

Macitentan 10 mg reduzierte gegenüber Placebo die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer klinischen Verschlechterung um 45% (HR 0.55; 95% CI 0.39-0.76; $p < 0.001$). In der Subgruppe der Therapie-naiven Patienten reduzierte Macitentan das Risiko um 55% (HR 0.45; 95% CI 0.28-0.72; $p < 0.001$). Das wichtigste Ergebnis der Studie, sowohl aus Sicht des Klinikers als auch bezüglich des Vergleichs gegenüber Bosentan, war der Effekt von Macitentan bei vorbehandelten Patienten (präspezifizierte Auswertung). In der Placebogruppe hatten 50% dieser Patienten innerhalb von 3 Jahren nach Randomisierung ein Verschlechterungsereignis. Macitentan konnte dieses Risiko um 38% reduzieren (HR 0.62; 95% CI 0.43-0.89; $p = 0.009$).

Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse betrug unter Macitentan 10 mg pro Tag 10.7% und unter Placebo 12.4%. Transaminasenanstiege auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes traten unter Macitentan 10 mg pro Tag (3.4%) nicht häufiger auf als unter Placebo (4.5%).

- **Klinische Nutzenbewertung von Macitentan und Bosentan unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien**

Die aktuellen europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der PAH basieren ihre Therapieempfehlungen auf einer Risikostratifizierung, anhand derer Patienten in Gruppen mit niedrigem, intermediärem und hohem Sterblichkeitsrisiko eingeteilt werden [4, 5]. Etwa 80% aller PAH-Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der niedrigen oder intermediären Risikokategorie und etwa 70-80% werden primär mit einem PDE5-Hemmer behandelt [6]. Die Monotherapie mit Sildenafil war zumindest bis zur Publikation der SERAPHIN-Daten sowohl in Deutschland als auch weltweit die häufigste Therapieform bei Patienten mit PAH. Diese Therapie erfüllt damit durchaus die Voraussetzung für die vom IQWiG geforderte Vergleichstherapie im Sinne einer *patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie*, zumal die Patienten vor Studieneinschluss in einem klinisch stabilen Zustand gewesen sein mussten.

Sowohl COMPASS-2 als auch SERAPHIN haben Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko eingeschlossen, die ausschließlich bzw. überwiegend mit PDE5-Hemmern vorbehandelt waren. Nun zeigen die Daten der SERAPHIN-Studie, dass diese Patienten klinisch und prognostisch profitieren, wenn sie zusätzlich mit Macitentan behandelt werden. Bosentan hingegen konnte bei diesen

Patienten in der COMPASS-2-Studie keinen Langzeitnutzen zeigen. Der Nutzen von Macitentan ist damit zweifach belegt, einerseits unmittelbar aus der SERAPHIN-Studie als Zusatztherapie zu PDE5 Inhibitoren, andererseits im indirekten Vergleich mit Bosentan, für das dieser Effekt nicht gezeigt werden konnte.

Diese Daten sind biologisch durchaus plausibel, da Bosentan als Induktor der Cytochrom P450 3A4 Oxydase den Plasmaspiegel von Sildenafil um bis zu 70% senken kann [7, 8], so dass die Wirksamkeit von Sildenafil unter Begleitmedikation mit Bosentan abnimmt. Macitentan hingegen hat keine relevanten pharmakokinetischen Interaktionen mit Sildenafil oder anderen PAH-Medikamenten [9]. Somit wäre Bosentan selbst bei vergleichbarer Wirksamkeit dem Macitentan in der Kombinationstherapie mit Sildenafil potentiell unterlegen.

Auch im Nebenwirkungsprofil zeigte sich Macitentan dem Bosentan überlegen: Wie oben dargestellt war die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse in der COMPASS-2-Studie unter Bosentan mit fast 25% ca. doppelt so hoch wie unter Placebo. Klinisch relevante Transaminasenerhöhungen traten unter Bosentan bei 21.8% der Patienten auf (gegenüber 6.4% unter Placebo). In SERAPHIN betrug die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse unter Macitentan 10.7%; sie lag damit nicht höher als unter Placebo, numerisch sogar niedriger. Die Rate relevanter Transaminasenanstiege betrug 3.4% unter Macitentan und 4.5% unter Placebo. Die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen war in den Placebogruppen von COMPASS-2 und SERAPHIN mit 6.4% bzw. 4.5% durchaus vergleichbar. Unter Macitentan war kein erhöhtes Risiko von Transaminasenanstiegen erkennbar, während dies unter Bosentan bei jedem 5. Patient der Fall war. Die Verfasser dieser Stellungnahme können nicht nachvollziehen, dass das IQWiG diese wichtigen Sicherheitssignale in seiner Nutzenbewertung nicht berücksichtigt hat.

Die aktuellen europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der PH [4, 5] räumen der Kombinationstherapie einen wesentlich höheren Stellenwert ein als dies in der Vergangenheit der Fall war [10]. Dies gründet sich im Wesentlichen auf den Daten der SERAPHIN-Studie sowie zwei weiteren Langzeitstudien (AMBITION und GRIPHON) [11, 12]. Die deutschen Empfehlungen der 2. Kölner Konsensuskonferenz empfehlen bei Patienten mit neu diagnostizierter PAH ohne relevante Begleiterkrankungen mittlerweile sogar ausdrücklich den Einsatz von Kombinationstherapien mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und PDE5-Hemmern bzw. Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase [13]. In diesen Empfehlungen wird zu Bosentan folgendes vermerkt: *Aufgrund der ungünstigen Langzeitdaten sowie der Hepatotoxizität und möglicher klinisch relevanter Medikamenten-Interaktionen gilt Bosentan heute nicht mehr als ERA der ersten Wahl für Patienten mit neu diagnostizierter PAH.*

4. Zusammenfassung

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Dossierbewertung des IQWiG zu Macitentan aufgrund methodischer Probleme die den Besonderheiten einer seltenen Erkrankung wie der PAH nicht gerecht werden nicht nachvollzogen werden kann. Eine differenzierte Auseinandersetzung mit der Sachlage wird so verhindert. Anders als vom IQWiG postuliert, gelten vergleichende Therapiestudien bei PAH aufgrund zu geringer Fallzahlen als nicht durchführbar. Dennoch ist ein Vergleich mit Studiendaten anderer zugelassener Therapien möglich und sinnvoll. Als zweckmäßige Vergleichstherapien kommen sowohl Bosentan, der einzige andere zugelassene duale Endothelin-Rezeptor-Antagonist, als auch der PDE5 Hemmer Sildenafil in Frage. Der Nutzen von Macitentan zusätzlich zu Sildenafil ist durch die SERAPHIN-Studie unmittelbar belegt. Im indirekten Vergleich ist Macitentan dem Bosentan sowohl bezüglich Wirksamkeit als auch bezüglich Sicherheit ebenfalls überlegen.

In jüngerer Zeit haben der GBA und das IQWiG bei zwei neuen PAH-Therapien (Macitentan und Selexipag) keinen Zusatznutzen festgestellt, obwohl beide Substanzen in den größten jemals im Feld durchgeführten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien hochsignifikante und klinisch relevante Therapieeffekte gezeigt haben. Beide Studien wurden im *New England Journal of Medicine* publiziert. FDA und EMA haben die Substanzen zugelassen und im klinischen Alltag finden sie seither breite Anwendung. Es scheint, als ob die Bewertung durch GBA und IQWiG erheblich von der Einschätzung aller Experten abweicht, wiederum ein Grund die Methodik der Bewertung kritisch zu hinterfragen. Schon jetzt wird die Entwicklung neuer Medikamente für die Behandlung der PAH zusehends schwierig. Macitentan hat aus klinischer Sicht für die Versorgung der Patienten einen Zusatznutzen, auch wenn das IQWiG dies aus streng methodenorientierter Sicht anders einschätzt.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



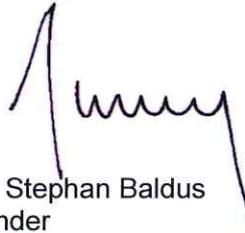
Prof. Dr. Hugo A. Katus
Präsident der
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie



Prof. Dr. Berthold Jany
Präsident der
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin



Prof. Dr. Marius Hoëper
Federführender Autor
Mitglied der
Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie



Prof. Dr. Stephan Baldus
Vorsitzender
Kommission für Klinische Kardiologie



Prof. Dr. Ekkehard Grünig
Sprecher der
Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie



Prof. Dr. Bernd Nowak
Vorsitzender des Ausschuss AMNOG
Leistungsbewertung in der Kardiologie

5. Literatur

1. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 896-903. DOI : [10.1056/NEJMoa012212](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012212)
2. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M, Souza R, Tapson VF, Tolson J, Al Hiti H, Meyer G, Hoepfer MM. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46(2): 405-413. DOI : [10.1183/13993003.02044-2014](https://doi.org/10.1183/13993003.02044-2014):
3. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G, Investigators S. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 809-818. DOI : [10.1056/NEJMoa1213917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917):
4. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoepfer M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37(1): 67-119. DOI : [10.1093/eurheartj/ehv317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317):
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoepfer M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46(4): 903-975. DOI : [10.1183/13993003.01032-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015):
6. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, Scelsi L, D'Alto M, Olsson KM, Ulrich S, Scholtz W, Schulz U, Grunig E, Vizza CD, Staehler G, Bruch L, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(4): 368-378. DOI : [10.1016/j.jacc.2016.05.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.047):
7. Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, Dingemans J. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(1): 43-50. DOI : [10.1007/s00228-007-0408-z](https://doi.org/10.1007/s00228-007-0408-z):
8. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 107-112. DOI : [10.1111/j.1365-2125.2005.02383.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02383.x):
9. Sidharta PN, van Giersbergen PL, Wolzt M, Dingemans J. Investigation of mutual pharmacokinetic interactions between macitentan, a novel endothelin receptor antagonist, and sildenafil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78(5): 1035-1042. DOI : [10.1111/bcp.12447](https://doi.org/10.1111/bcp.12447):
10. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-

Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Al Attar N, Andreotti F, Aschermann M, Asteggiano R, Benza R, Berger R, Bonnet D, Delcroix M, Howard L, Kitsiou AN, Lang I, Maggioni A, Nielsen-Kudsk JE, Park M, Perrone-Filardi P, Price S, Domenech MT, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30(20): 2493-2537. DOI : [ehp297 \[pii\]](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297)
[10.1093/eurheartj/ehp297 \[doi\]](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297):

11. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ, Investigators A. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 834-844. DOI : [10.1056/NEJMoa1413687](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687):

12. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani H-A, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(26): 2522-2533. DOI : [10.1056/NEJMoa1503184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184):

13. Hoeper MM, Apitz C, Grunig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Kahler C, Klose H, Leuchte H, Ulrich S, Olsson KM, Distler O, Rosenkranz S, Ghofrani HA. [Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141(S 01): S33-s41. DOI : [10.1055/s-0042-114526](https://doi.org/10.1055/s-0042-114526):

6. Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. **(DGK)**

Prof. Marius Hoeper (Hannover) *federführend*

Prof. Dr. Tim Friede (Göttingen)

Prof. Ekkehard Grünig (Heidelberg)

Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt)

Prof. Horst Olschewski (Graz)

Prof. Stephan Rosenkranz (Köln)

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann (Göttingen)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. **(DGP)**

Prof. Dr. Felix JF Herth (Heidelberg)

Dr. Hans Klose (Hamburg)

Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften e.V. **(AWMF)**