

Selexipag (Uptravi) vid pulmonell arteriell hypertension (PAH)

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2015-06-15

Datum för leverans: 2015-10-07

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Allmänt om substansen

Selexipag är en peroral ”prodrug” som hydrolyseras till en aktiv metabolit (MRE-269), som är en selektiv prostacyclinreceptoragonist (PGI₂-agonist till IP-receptor) [1, 2]. Indikationen för selexipag är pulmonell arteriell hypertension (PAH). Selexipag är ett sär-läkemedel.

Det tar två timmar från intag av selexipag till dess att plasmakoncentrationen av metaboliten når sitt maximum (T_{max}). Halveringstiden för den aktiva metaboliten är 7,9 timmar. Den relativt sett långa halveringstiden av selexipagmetaboliten möjliggör att medicinen ges i tablettform vilket är en fördel. Selexipag är tänkt att titreras upp från dosen 200 mikrogram två gånger dagligen till maximalt 1600 mikrogram givet två gånger dagligen [3].

PAH är en sjukdom som leder till ökat flödesmotstånd i lungans små kärl och i förlängningen till belastning på högerhjärtat [4]. Karakteristiskt för PAH är bland annat en minskad produktion av kroppsegna kärlvidgande ämnen (bland annat prostacyclin). Nuvarande behandling av PAH med prostacyclinanaloger kan endast ges som kontinuerlig infusion på grund av kort halveringstid och ges till de sjukaste PAH-patienterna. Övriga behandlingsalternativ utgörs framför allt av endotelinreceptorantagonister och fosfodiesteras-5-hämmare som ges peroralt och som ofta kombineras. Riociguat (Adempas) är ett annat preparat som är nyligen godkänt. För närvarande är endast data från en fas II-studie publicerad. Fas III-studien GRIPHON presenterades den 15 mars 2015 på American College of Cardiology kongressen (ACC) och kommer enligt företaget förhoppningsvis att publiceras hösten 2015.

Förväntat godkännande

Företaget lämnade in ansökan till EMA och FDA i december 2014. Företaget hoppas att ha läkemedlet på marknaden i Sverige under första halvan 2016.

Kliniskt behov och patientpopulation

Pulmonell hypertension karakteriseras av tryckstegring i lungpulsådern av olika orsaker [5 6]. Pulmonell arteriell hypertension utgör en liten andel av all pulmonell hypertension. PAH är en allvarlig sjukdom och behandlingsmöjligheterna har utvecklats snabbt de senaste 10-15 åren

[2]. Även med modern behandling ligger 1-års mortalitet på ungefär 15 procent [4]. Såväl amerikanska som svenska PAH-registerdata pekar på en femårsöverlevnad på endast 64 procent [6, 7].

Symptomen vid PAH är andfäddhet, trötthet och nedsatt fysisk prestationsförmåga [8]. Vid PAH drabbas de små lungkärlen med bland annat en förtjockad kärlvägg, minskat kärlumen och kärlsammandragning (vasokonstriktion). Detta leder till ett ökat flödesmotstånd, även kallad pulmonell vaskulär resistens (PVR). Konsekvensen blir att hjärtats högra kammare får arbeta mot ett motstånd vilket i förlängningen leder till hjärtpåverkan [2, 4]. Karakteristiskt för PAH är en endoteldysfunktion med obalans mellan kärlvidgande och kärlsammandragande kroppsegna ämnen, bland annat prostacyclin och tromboxan A₂ [4, 9, 10]. Prostacyclin leder till relaxation av kärlmuskulaturen, kärlvidgning (vasodilatation) och till minskad trombocyttaggregation. Tromboxan A₂ är ett kärlsammandragande ämne (vasokonstriktor) som också stimulerar trombocyternas aggregation [10, 11]. Därtill har en ökad mängd endotelin (kärlsammandragande) och minskad mängd kväveoxid (NO) kopplats till PAH [9].

PAH klassificeras i tre olika undergrupper [4, 6]: idiopatisk PAH (där ingen orsak kunnat fastställas), hereditär eller familjär PAH, samt associerad PAH (orsakad av läkemedel och gifter, reumatologiska bindvävssjukdomar, HIV-infektion, portahypertension, medfödda hjärtfel eller schistosomiasis). Prevalensen av PAH är inte helt kartlagd men anses vara 5-15 per en miljon individer [4, 12]. Idiopatisk PAH är en mycket ovanlig sjukdom med en incidens på 1-2 per en miljon individer, medan de andra typerna av PAH är betydligt vanligare [5].

I det svenska kvalitetsregistret SPAHR fanns 622 registrerade PAH-patienter år 2013, varav 302 individer (48 %) hade idiopatisk eller hereditär PAH, 189 individer (30 %) hade bindvävssjukdom och 75 individer (12 %) hade medfödda hjärtfel [6].

Funktionsklassificering enligt WHO har ett stort prognostiskt värde och används som en indikator på behandlingens effektivitet [6, 13]. Funktionsklass I innebär avsaknad av symptom och klass IV betyder symptom i vila eller vid obetydlig aktivitet. I selexipagstudien var samtliga patienter i funktionsklass II och III. I det svenska SPAHR registret fanns 542 levande patienter i slutet på år 2013 som befann sig i funktionsklass II-III [6]. Om indikationen för selexipag kommer att begränsas till patienter i funktionsklass II-III så borde det röra sig om drygt 500 patienter i Sverige som skulle kunna vara aktuella för behandling med selexipag.

Förskrivarkategori

Behandlingen av PAH sker idag framför allt av specialister i lungmedicin och kardiologi på universitetssjukhusen. Det finns idag sju PAH-centra i Sverige och dessa bedriver fullständig utredning, behandling och uppföljning av patienter med PAH [6].

Rekommenderad behandling idag

Fram till 1990-talet fanns i princip ingen effektiv behandling vid PAH. De senaste 10–15 åren har ett flertal farmakologiska behandlingsalternativ tagits fram, vilket medfört förbättrad prognos enligt vissa studier medan andra studier inte kunna visa på någon överlevnadsvinst [13]. De flesta läkemedlen är utvärderade i relativt korta studier av enskilda preparat i singelterapi där man sett förbättringar i fysisk kapacitet, funktionsklass och livskvalitet [11]. Dock saknas för de flesta preparat mortalitetsdata och långtidsdata. Det finns positiva överlevnadsvinster vid behandling med intravenöst epoprostenol, som var det första PAH-

läkemedlet där man studerade mortalitet, men studien var endast 12 veckor lång [13]. Macitentan studerades nyligen med avseende på mortalitet vid behandling i två års tid. Huruvida mortaliteten minskar vid olika behandlingsalternativ, till exempel kombinationsbehandling, är inte heller klarlagd.

Det finns idag tre huvudsakliga farmakologiska behandlingsalternativ som ofta kombineras [6]: endotelinreceptor antagonister (ERA), fosfodiesteras-5-hämmare (PDE-5i) och prostacyklinanaloger (PRO). Patienter i funktionsklass II-III bör enligt svenska och internationella riktlinjer behandlas med endotelinreceptor-antagonister eller fosfodiesteras-5-hämmare [13, 14]. För patienter i funktionsklass IV rekommenderas prostacyklinanaloger som ges som kontinuerlig infusion [13, 14]. Bland svenska PAH-centra var det cirka fem procent av patienterna som stod på prostacyklinanaloger ensamt eller i kombination med andra läkemedel [6]. För patienter som inte svarar på behandling kan det bli aktuellt med lungtransplantation [13].

Endotelinreceptorantagonister (bosentan, ambrisentan och macitentan) hämmar endotelinets kärlsammandragande effekter. Biverkningar inkluderar risk för leverpåverkan, teratogenicitet och perifera ödem [8, 14, 15]. Bosentan jämfört med placebo i 16 veckor resulterade i förbättrad 6-minuters gångtest med i medeltal 44 meter, minskad dyspné, förbättrad WHO funktionsklass och längre tid till klinisk försämring [16]. I en studie på ambrisentan förbättrades gångsträckan med 23–28 meter och två-årsöverlevnaden var 88 procent [17]. Nyligen publicerades en studie på macitentan som tillägg till befintlig gängse behandling med avseende på primär ”end-point” (definierad som död, förmaksseptostomi, lungtransplantation, behandling med intravenös eller subkutan prostacyklinbehandling eller förvärrad pulmonell arteriell hypertension) [18]. Riskkvot för 3 mg och 10 mg macitentan var 0,70 respektive 0,55.

Fosfodiesteras-5-hämmare (sildenafil och tadalafil) leder till en ökad koncentration av cGMP och kväveoxid (NO) vilket resulterar i en avslappning av lungkärlets glatta muskelceller och en käravidgning av lungkärlet. Dessa läkemedel kan orsaka lågt blodtryck. Relativt nyligen (mars 2014) godkändes också riociguat, en stimulerare av lösligt guanylatcyklas (SGC-stimulerare) som ökar mängden cGMP [14].

Prostacyklinanaloger (syntetiskt prostacyclin) så som epoprostenol, trepostinil och iloprost leder till käravidgning och hämmad trombocyttaggregation [6, 13]. Epoprostenol har en mycket kort halveringstid (3–5 minuter) och ges som kontinuerlig infusion via en central venös ingång som dock kan administreras via en subkutan pump [9, 12]. Dessutom har läkemedlet en kort hållbarhet och måste kylas [11]. När behandlingen avslutas finns en risk för förvärrade sjukdomssymptom [11]. Trepostinil har en halveringstid på tre timmar och kan ges subkutant [9]. Iloprost ges som inhalationsbehandling och har en halveringstid på 20–25 minuter men måste ändå ges sex till nio gånger per dygn [9, 11].

Klinisk effekt

Fas II studie

En dubbelblind, placebokontrollerad europeisk multicenter fas II-studie på selexipag har publicerats [19]. Selexipag administrerades som tillägg till befintlig behandling under 17 veckor. I denna studie randomiserades 43 patienter med PAH som behandlades med endotelinreceptorantagonister (ERA) och/eller fosfodiesteras typ 5-hämmare (PDE-5) i stabila doser. Den initiala selexipagdosen var 200 mikrogram två gånger dagligen. Dosen ökades sedan successivt upp till 800 mikrogram två gånger dagligen efter tre veckor. Vid

biverkningar tillät man en långsammare dosökning och lägre dos. Dock krävdes att den slutliga dosen skulle vara stabil i minst fyra veckor innan utvärdering gjordes i vecka 17.

Den primära effektvariabeln var procentuell skillnad i pulmonell vaskulär resistans (PVR) jämfört med utgångsvärdet ("baseline"). PVR mättes i samband med hjärkateterisering innan behandlingsstart och efter 17 veckors behandling. Sekundära effektvariabler innehöll en bedömning av patienternas kliniska tillstånd, sexminuters gångtest, bedömning av försämring av sjukdomen, funktionsklass, grad av dyspné och blodprovet NT-proBNP.

Fyrtio patienter slutförde studien. Studieresultaten baseras på totalt 35 patienter (29 med selexipag och 6 patienter med placebo) på grund av att åtta patienter (4 i varje behandlingsgrupp) felaktigt hade inkluderats och därmed togs bort från analysen. Majoriteten av behandlingsgruppen (76 procent) klassificerades som idiopatisk PAH eller hereditär PAH, tolv procent hade bindvävssjukdom och sex procent hade medfödda hjärtfel [19]. Patienterna i behandlingsgruppen hade funktionsklass II (46 %) eller III (54 %).

Efter 17 veckors behandling minskade PVR med cirka 14 procent i selexipaggruppen och ökade med 26 procent i placebogruppen. Denna skillnad var statistiskt signifikant. Behandlingseffekten jämfört med placebo anges i studien till 33-procentig minskning av PVR.

Patienter som erhöll selexipag svarade också med en ökning i "cardiac index" samt minskad systemisk vaskulär resistens (SVR). Medelgångsträckan på sex minuters gångprov ökade med selexipag med nästan 25 meter (-1,6 till 50,9 meter) men endast med 0,4 meter (-19,7 till 20,5 meter) i placebogruppen, vilket dock inte var statistiskt signifikant. (Studien sammanfattas i tabell 1 och 2)

Fas III – studie (icke-publicerade data)

GRIPHON är en multicenter dubbelblind placebokontrollerad fas III-studie som ännu ej är publicerad utan endast finns som abstract [20]. 1156 patienter i åldrarna 18–75 år med symptomatisk PAH randomiserades till placebo (n=582) eller selexipag (n=574). Selexipag ökades successivt från 200 mikrogram till maximalt 1600 mikrogram två gånger dagligen och gavs som tillägg till eventuell befintlig behandling (endotelinreceptor antagonister och/eller fosfodiesterashämmare). Primära effektvariabeln var morbiditet eller mortalitet mätt som tid till första händelse (definierat som 15 procent försämring av sex minuters gångsträcka, förvärrad funktionsklass, behov av ytterligare PAH-behandling, sjukhusinläggning på grund av PAH, försämring av PAH såsom behov av förmaksseptostomi, lungtransplantation, intravenös prostacyclinbehandling eller kronisk syrgasbehandling samt död). En stor andel av patienterna (47 %) stod redan på PAH-behandling i monoterapi (ERA eller PDE-5i), 33 procent hade kombinationsbehandling (ERA och PDE-5i) och 20 procent hade ingen bakgrundsbehandling. Selexipag gavs i medeltal i ett och ett halvt år och resulterade i en minskad risk för det sammanslagna effektmåttet sjuklighet och död med 40 procent jämfört med placebo (riskkvot 0.60; 99 % KI 0.46; 0.78).

Kommentarer kring studierna

Fas II-studien är liten sett till patientantal och endast sex patienter erhöll placebo. Det gör att jämförelser blir statistiskt osäkra. Dock är minskningen i PVR i ungefär samma storleksordning som den 21-procentiga minskningen av PVR i en fas III-studie av behandling med intravenöst epoprostenol i tolv veckor [21]. Bortfallet var stort då åtta patienter

exkluderades ur analysen, dock anges att behandlingseffekten var konsistent för alla 43 inkluderade patienter.

Majoriteten av patienterna i fas II-studien av selexipag hade idiopatisk PAH, en grupp som saknar andra komorbiditeter jämfört med PAH orsakat av till exempel bindvävssjukdomar. Det framgår inte av preliminära data från GRIPHON-studien vilka subtyper av PAH-sjukdomen som patienterna hade. Det finns sparsamt med data på hur PAH-behandling skiljer sig åt bland de olika subgrupperna. Till exempel finns det data som tyder på att till exempel patienter med PAH i samband med sklerodermi har sämre effekt av oral behandling men svarar väl på intravenöst epoprostenol [15].

Dosen selexipag varierade stort mellan patienterna. Endast 14 patienter i fas II-studien (42 %) lyckades nå dosen 800 mikrogram två gånger dagligen medan resten av patienterna stod på dosen 200–600 mikrogram två gånger dagligen. Det gör att det kan vara svårt att bedöma behandlingseffekten.

Utfallet avseende den primära effektvariabeln i GRIPHON-studien var i samma storleksordning som i den nyligen publicerade studien på macitentan [18]. Riskminskningen för sjuklighet och död i de båda studierna var av samma storleksordning (riskkvot 0,60 i GRIPHON-studien jämfört med riskkvot 0,70 respektive 0,55 för macitentan 3 mg respektive 10 mg).

Kliniska observanda

Allvarliga biverkningar i fas II-studien (huvudvärk, illamående, kräkningar, muskelsmärta, dyspné och bröstsmärta) drabbade sex patienter (18 procent) i behandlingsgruppen och fyra patienter (40 procent) i placebogruppen. Man såg inga dödsfall. Biverkningar som var relaterade till prostacyclinbehandling (huvudvärk, käksmärta, smärta i en extremitet, illamående, diarré) minskade i frekvens över tid.

I den opublicerade fas III-studien anges samma typ av biverkningar som i fas II-studien. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, diarré, illamående, käksmärta, myalgi, smärta i extremitet, ”flushing” och ledsmärta och att dessa var tre procent vanligare i selexipaggruppen jämfört med placebogruppen.

De är rimligt att anta att selexipag medför samma farmakodynamiska interaktioner som den syntetisk prostacyclinanalogen epoprostenol [22]. En ökad blödningsrisk och risk för blodtrycksfall kan uppstå vid kombination med antikoagulantia, trombocythämmare eller vasodilaterande läkemedel.

Andra avslutade och pågående studier

Det pågår en långtidsstudie på selexipag där säkerhet och tolerabilitet studeras på de patienter som ingick i GRIPHON (open-label studie med beräknat avslut 2018) [23].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Studier om peroralt treprostenil pågår och läkemedlet är godkänt i USA under namnet Orenitram. Det pågår många andra studier på befintliga PAH-läkemedel, till exempel på barn samt på kombinationsbehandling jämfört med monoterapi.

Kostnad

Kostnaden för infusionsbehandling med trepostinil, vilket är den vanligaste intravenösa prostacyclinbehandlingen på Karolinska Universitetssjukhuset, är cirka 1 950 000 SEK per patient och år. Kostnaden för behandling med selexipag borde vara lägre med tanke på administrations sättet.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Intravenös prostacyclinbehandling ges till de allra sjukaste patienterna men selexipag är framförallt studerat på patienter som befinner sig i funktionsklass II-III. Det betyder att selexipag kanske inte är tänkt att ersätta intravenöst prostacyclin utan är tänkt att användas ensamt eller i kombination med andra befintliga PAH-preparat. Om selexipag infördes i behandlingsarsenalen så skulle det leda till att totalt fler patienter behandlas vilket i sig skulle leda till ökande kostnader.

Uppföljningsmöjligheter

Sverige har sju PAH-centra vid universitetssjukhusen och samtliga deltar i ett nationellt kvalitetsregister (SPAHR). Detta register inkluderar demografiska variabler, funktionsklass, parametrar för klinisk uppföljning, behandling och överlevnad. Vid ett eventuellt systematiskt införande av selexipag skulle detta register kunna användas.

Klinisk uppföljning av patienten är omfattande, se kvalitetsregister. De parametrar som man har valt att nämna i årsrapporten är BNP, sex minuters gångtest, hjärtekokardiografi, livskvalitet och hjärkateterisering.

Andra marknader

Läkemedlet är ej godkänt på andra marknader.

Troliga framtida försäljningsargument

Trolig marknadsföringsstrategi baserat på företagets pressmeddelanden torde vara att en oral prostacyclinagonist är enklare för patienter och vårdgivare att hantera än motsvarande intravenös behandling (www.actelion.com).

Författare

Karolina Nowinski, Leg. Läk, Med. Dr.
Specialistläkare i kardiologi och invärtesmedicin
ST läkare Klinisk Farmakologi
Avd för Klinisk Farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Carl-Olav Stiller,
Docent, överläkare
Avd för Klinisk Farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga

Tabeller

Tabell I: Studieupplägg Fas II Studie Selexipag [19]

Antal pat	43: Selexipag (n=33) och placebo (n=10)
Inklusionskriterier	Symptomatisk PAH - behandlad med ERA eller PDE-5 - PVR >400 dyn*s*cm-5 - 150-500 meter gångsträcka på 6-minuters gångtest (högst 15% variation vid 2 separata gångtest)
Exklusionskriterier	-Instabil högerkammarsvikt senaste 3 månaderna -Långtidsbehandlad med epoprostenol senaste 3 månaderna -Tromboembolisk sjukdom -Vänstersidig hjärtsvikt -Ingått i klinisk prövning senaste 30 dagarna
Primär utfallsvariabel	procentuell skillnad i PVR vecka 17 jämfört med baseline.
Uppföljningstid	17 veckor
Jämförelsearmar	placebo
Dos	Maximalt 800ug 2 gånger dagligen

ERA = endotelin receptor antagonist

PDE-5 = fosfodiesteras typ 5-hämmare

PVR = pulmonell vaskulär resistens

Tabell 2: Resultat av fas II studie av selexipag jämfört med placebo [19].

Förändring av parametrar mellan baseline och vecka 17	Placebo (n=10)	Selexipag (n=33)	Behandlingseffekt (95% KI)
Pulmonell vaskulär resistens (PVR) dyn*s*cm-5	224±355	-130±310	-33% (-47- 15)
Cardiac Index (CI)	-0.2±0.2	0.3±0.5	0.5 (0.1-0.8)
Medel lungartärtryck (mm Hg)	5.7±13.3	-1.7±11.0	-7.4 (-15.9-1.1)
Höger förmakstryck (mm Hg)	-2.9 ±2.8	0.3±3.5	3.2 (0.8-5.7)
Pulmonärt kapillärt wedge tryck (mm Hg)	-1.6±2.7	0.6±3.4	2.2 (0.2-4.6)
Systemisk vaskulär resistans (SVR)	288±228	-120±499	-408 (-740-76)

KI: Konfidensintervall

Referenser

1. **Kuwano K, Hashino A, Asaki T, et al.**
2-[4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy]-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug.
The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2007;322(3):1181-8
2. **Överläkare Kornhall, Björn, Sektionen för hjärtsvikt och klaffsjukdom/Skånes Universitetssjukhus i Lund.**
Pulmonell arteriell hypertension (PAH).
Internetmedicin, uppdaterad 2015-01-27.
3. **Bruderer S, Hurst N, Kaufmann P, Dingemans J.**
Multiple-dose up-titration study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of selexipag, an orally available selective prostacyclin receptor agonist, in healthy subjects.
Pharmacology 2014;94(3-4):148-56
4. **McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al.**
ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association.
Journal of the American College of Cardiology 2009;53(17):1573-619
5. **Rich S, McLaughlin V.**
Pulmonary Hypertension.
Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine*, eighth edition: Saunders Elsevier. 2008:1883-914.
6. **Svenska Pulmonell Arteriell Hypertension Registret (SPAHR) Årsrapport 2013, maj 2014.** Svensk förening för pulmonell hypertension <http://www.ucr.uu.se/spahr/>
7. **Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD.**
An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry.
Chest 2012;142(2):448-56
8. **Ekmeahag Björn, Verksamhetschef hjärt-och lungdivisionen, Universitetssjukhuset i Lund.**
Pulmonell arteriell hypertension.
Läkartidningen 2009-08-18(34)
9. **Farber HW, Loscalzo J.**
Pulmonary arterial hypertension.
The New England journal of medicine 2004;351(16):1655-65
10. **Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al.**
An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension.
The New England journal of medicine 1992;327(2):70-5

- 11. Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, et al.**
Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension.
Journal of the American College of Cardiology 2004;43(12 Suppl S):56S-61S
- 12. Rich JD, Rich S.**
Clinical diagnosis of pulmonary hypertension.
Circulation 2014;130(20):1820-30
- 13. Zamanian RT, Kudelko KT, Sung YK, de Jesus Perez V, Liu J, Spiekerkoetter E.**
Current clinical management of pulmonary arterial hypertension.
Circulation research 2014;115(1):131-47
- 14. Galie N, Corris PA, Frost A, et al.**
Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension.
Journal of the American College of Cardiology 2013;62(25 Suppl):D60-72
- 15. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al.**
ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association.
Circulation 2009;119(16):2250-94
- 16. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al.**
Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension.
The New England journal of medicine 2002;346(12):896-903
- 17. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, et al.**
Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension.
Journal of the American College of Cardiology 2009;54(21):1971-81
- 18. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al.**
Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension.
The New England journal of medicine 2013;369(9):809-18
- 19. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al.**
Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension.
The European respiratory journal 2012;40(4):874-80
- 20. McLaughlin VV, Channick RN, Chin K, et al.**
Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study (abstract).
JACC. March 17, vol 65; 10 suppl A, 2015.
- 21. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al.**
A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension.
The New England journal of medicine 1996;334(5):296-301

22. Läkemedelsverket.

Produktresumé epoprostenol. Uppdaterad 2012-08-23

23. Clinicaltrials.gov.

ACT-293987 in Pulmonary Arterial Hypertension, NCT01112306, September 25, 2014.