

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daridorexant (QUVIVIQ®)

Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Präpro-Orexin, Orexin-Neuropeptide und Orexin-Rezeptoren	8
Abbildung 2-2: Orexin als Teil des Erregungssystems	9
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Daridorexant	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DORA	Dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
GABA	γ -Aminobuttersäure (Gamma-Aminobutyric Acid)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
LC	Locus coeruleus
LDT	Laterodorsaler tegmentaler Kern (Laterodorsal Tegmental Nucleus)
LHA	Lateraler Hypothalamusbereich (Lateral Hypothalamic Area)
Non-REM	Non-Rapid Eye Movement
O	Oral
OX1R	Orexin-1-Rezeptor
OX2R	Orexin-2-Rezeptor
PH	Posteriorer Hypothalamus
PPT	Pedunkulopontiner Tegmentalkern (Pedunculopontine Tegmental Nucleus)
PZN	Pharmazentralnummer
REM	Rapid Eye Movement
TMN	Nucleus tuberomammillaris (Tuberomammillary Nucleus)
VTA	Ventraler tegmentaler Bereich (Ventral Tegmental Area)

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung wird eine gendergerechte Sprache verwendet, soweit dies mit der vorhandenen Evidenz vereinbar ist und es sich nicht um Zitate aus amtlichen Quellen (z. B. der Fachinformation) handelt. Bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern wird eine neutrale Form verwendet, insofern dies möglich ist. Bei Zitaten aus amtlichen Quellen (z. B. der Fachinformation) gelten geschlechtsspezifische Begriffe im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechtsidentitäten.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Daridorexant (ein potenter, niedermolekularer, dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist, DORA)
Handelsname:	QUVIVIQ®
ATC-Code (DDD):	N05CJ03 (50 mg O)^a
<p>a: Quelle: (1) ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; DDD: Definierte Tagesdosis; DORA: Dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist; O: Oral</p>	

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18113124	EU/1/22/1638/004	50 mg	30 Filmtabletten
18113087	EU/1/22/1638/002	25 mg	30 Filmtabletten
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Das Orexin-System

Das Orexin-System ist an der Regulation verschiedener physiologischer Prozesse maßgeblich beteiligt. Neben der Steuerung des Energiehaushalts und der Nahrungsaufnahme besteht eine wesentliche Funktion der Orexine in der Regulation von Schlaf- und Wachzuständen, insbesondere in der Aufrechterhaltung des Wachzustands (2). Wird zu viel Orexin ausgeschüttet, kann das den Schlaf-Wach-Rhythmus stören, da der Körper vermehrt im Wachzustand verbleibt (3, 4).

Orexin A und Orexin B sind Neuropeptide, die von Neuronen in den lateralen Hypothalamusbereichen synthetisiert werden (5). Das Orexin-Gen ist auf dem Chromosom 17 am Lokus 17q21-22 lokalisiert und kodiert ein aus 131 Aminosäuren bestehendes Vorläuferprotein, das sogenannte Präproorexin. Durch proteolytische Spaltung von Präproorexin, wie in Abbildung 2-1 dargestellt, entstehen die Proteine Orexin A und Orexin B, welche aus 33 bzw. 28 Aminosäuren mit einer Sequenzhomogenität von 48% bestehen (5). Im Unterschied zu Orexin A, welches einen N-terminalen Pyroglutamyl- und einen C-terminalen Amid-Rest besitzt, weist Orexin B nur eine Amid-Gruppe am C-terminalen Ende auf. (6).

Orexin A und B aktivieren die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren Orexin-1- und Orexin-2-Rezeptor (OX1R und OX2R) in unterschiedlichem Ausmaß. Während OX2R eine hohe Affinität sowohl zu Orexin A als auch zu Orexin B aufweist, ist die Affinität des OX1R zu Orexin A um das 100- bis 1.000-fache höher als jene zu Orexin B (7, 8). Die Übereinstimmung der Aminosäuresequenz der Orexin-Rezeptoren liegt bei 64% (9).

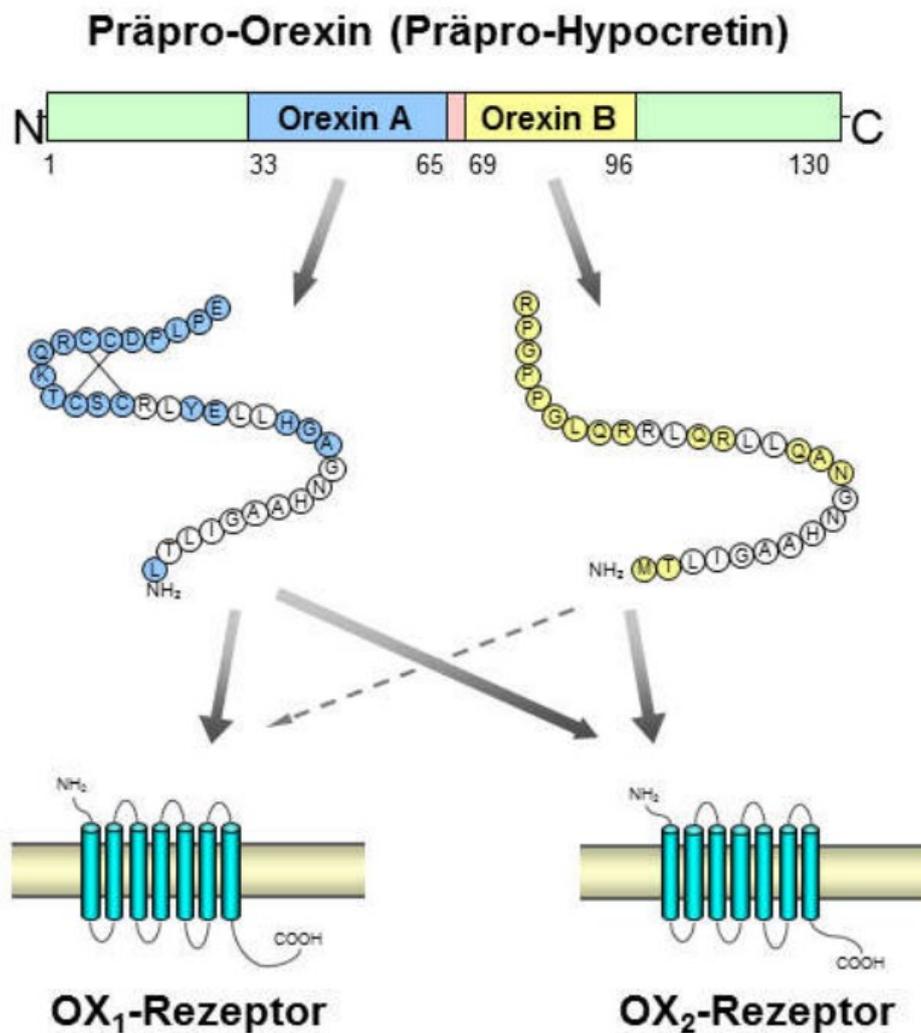


Abbildung 2-1: Präpro-Orexin, Orexin-Neuropeptide und Orexin-Rezeptoren

OX1: Orexin-1; OX2: Orexin-2

Quelle: (10), basierend auf (11)

Orexin-produzierende Neuronen sind während des Wachzustands aktiv und ruhen während des Schlafs (3, 12). Die Orexin-Neuronen projizieren zu unterschiedlichen wachmachenden Neuronenpopulationen (siehe auch Abbildung 2-2), unter anderem zu:

- Noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus, welche hauptsächlich OX1R exprimieren
- Histaminergen Neuronenpopulationen des tuberomammillären Kerns, welche hauptsächlich OX2R exprimieren
- Serotonergen Neuronen der dorsalen Raphe, welche sowohl OX1R als auch OX2R exprimieren

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Dopaminergen Neuronen, welche sowohl OX1R als auch OX2R exprimieren
- Cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns und des ventralen tegmentalen Areals, welche jeweils OX1R und OX2R exprimieren (4, 12-16)

Die Orexin-vermittelte Aktivierung dieser wachmachenden Gehirnareale bewirkt eine Ausschüttung der Botenstoffe Noradrenalin, Histamin, Serotonin, Dopamin und Acetylcholin (siehe auch Abbildung 2-2). Auf diese Weise fördern und stabilisieren Orexine den Wachzustand (5, 17).

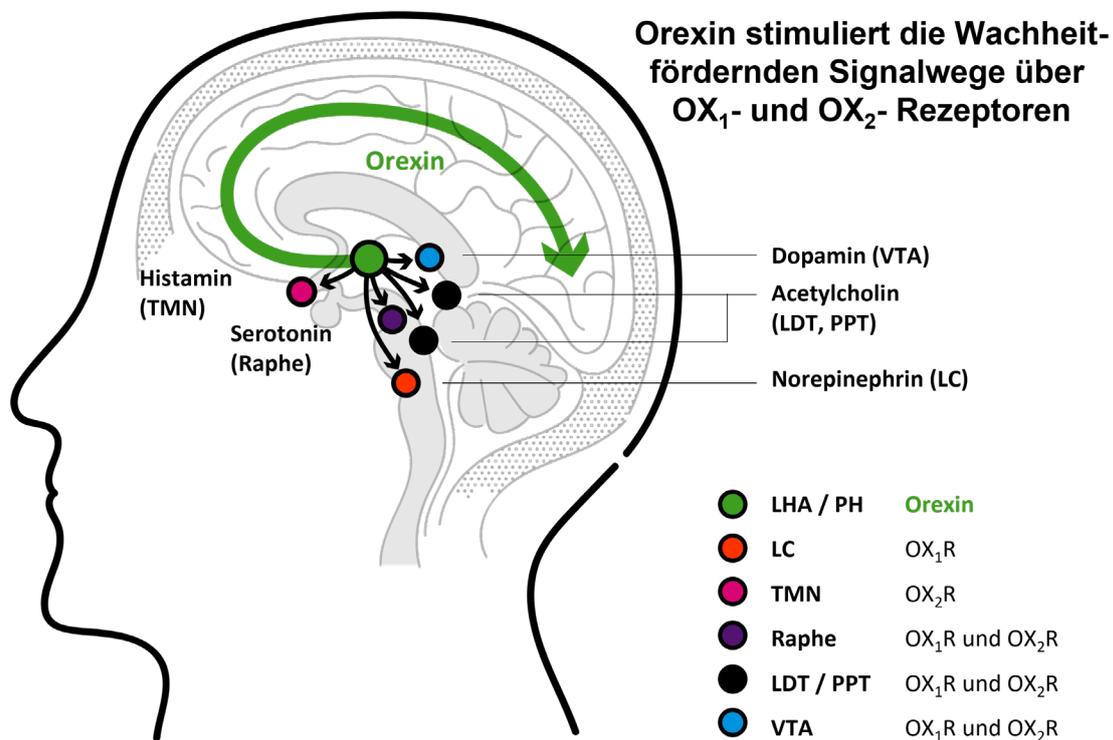


Abbildung 2-2: Orexin als Teil des Erregungssystems

LC: Locus coeruleus; LDT: Laterodorsaler tegmentaler Kern; LHA: Lateraler Hypothalamusbereich; PH: Posteriorer Hypothalamus; PPT: Pedunkulopontiner Tegmentalkern; TMN: Nucleus tuberomammillaris; VTA: Ventraler tegmentaler Bereich

Quelle: (18), basierend auf (3)

Die Chronische Insomnie

Gemäß der fünften Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) ist die chronische Insomnie durch Schwierigkeiten beim Ein- und/oder Durchschlafen und/oder frühmorgendliches Erwachen charakterisiert, wobei die Symptome für mindestens drei Monate bestehen und an mindestens drei Tagen pro Woche – trotz ausreichender Gelegenheit für Schlaf – auftreten. Zusätzlich leiden die Betroffenen unter Beeinträchtigungen

der Tagesaktivität und einer verminderten Lebensqualität. Aktuell wird die Insomnie nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)-10 kodiert. In Zukunft wird die Chronische Insomnie nach der ICD-11 (in Kraft seit 01. Januar 2022) als eigenständige Erkrankung mit dem Code 7A00 im Kapitel 7 „Schlaf-Wach-Störungen“ gelistet und kodiert (19). Gemäß ICD-11 wird die Insomnie, die über den Zeitraum von drei Monaten besteht, als Chronische Insomnie definiert. Die nachfolgenden Abschnitte beziehen sich auf die Chronische Insomnie gemäß ICD-11 (19).

Die Ursachen einer Chronischen Insomnie sind vielfältig und umfassen unter anderem genetische, neurologische sowie psychosoziale Faktoren. Es wird davon ausgegangen, dass die Chronische Insomnie mit einer persistierenden Übererregung (Hyperarousal) auf kognitiver, emotionaler, und physiologischer Ebene einhergeht, welche nicht nur die Entstehung der Erkrankung begünstigt, sondern diese auch aufrechterhält. Auf neurobiologischer Ebene wird die Entstehung des Hyperarousals als Folge einer Dominanz von erregungserzeugenden Hirnarealen im Verhältnis zu schlafinduzierenden Hirnarealen angenommen (20). Eine bedeutende Rolle spielt dabei das Orexin-System, dessen Überaktivierung eine vermehrte Stimulierung wachheitsfördernder Signalwege induziert und somit zu Ein- und Durchschlafstörungen führen kann (21). Eine detaillierte Beschreibung der Erkrankung ist in Modul 3 dieses Nutzendossiers zu finden.

Der Wirkmechanismus von Daridorexant

Bei Daridorexant handelt es sich um den ersten und einzigen Vertreter einer neuen Substanzklasse in Europa, den dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten (DORA). Mit ihrem selektiven und zielgerichteten Ansatz und – falls erforderlich – der Möglichkeit einer Langzeittherapie unterscheiden sich DORA in der Wirkweise und Anwendung grundlegend von allen bisher verfügbaren Therapieoptionen. Gemäß Nr. 32 Anlage III Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung) ist die Verordnungsfähigkeit von Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstößende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) in Deutschland auf bis zu vier Wochen (28 Tage) beschränkt (22). Mit dem Beschluss des G-BA vom 17. August 2023 – in Kraft getreten am 11. November 2023 – wurde jedoch die Behandlung mit Daridorexant unter Nr. 32b Spiegelstrich 3 Anlage III AM-RL von der allgemeinen Verordnungseinschränkung von Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa explizit ausgenommen (23).

In Studien wurde durchweg berichtet, dass DORA eine gut verträgliche Behandlungsklasse bei Insomnien sind und ein deutlich besseres Sicherheitsprofil aufweisen als herkömmliche Hypnotika und Sedativa (d. h., Benzodiazepine und Z-Substanzen) (24). In der veröffentlichten Literatur wurde kein DORA mit körperlicher Abhängigkeit, Entzug, Missbrauchspotenzial oder Suizidgedanken in Verbindung gebracht (24). DORA gelten insbesondere auch als gut verträgliche Behandlungsoption für ältere Erwachsene, Erwachsene mit Atemwegserkrankungen und Jugendliche (24).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die pharmakologische Wirkung von Daridorexant beruht auf der Bindung an die Orexin-Rezeptoren 1 und 2 und die damit einhergehende Inhibition der wachheitsfördernden Wirkung der Orexine. Das Potenzial hinsichtlich der Antagonisierung von OX1R und OX2R ist dabei vergleichbar. Daridorexant wirkt *in vitro* als kompetitiver, orthosterischer Antagonist und bindet daher reversibel im aktiven Zentrum der Orexin-Rezeptoren, was derselben Bindungsstelle des natürlichen Liganden entspricht (siehe auch Abbildung 2-3).

Ein wesentlicher Vorteil von Daridorexant gegenüber bisher verfügbaren Hypnotika besteht in der hohen Selektivität der Bindung an OX1R und OX2R. Daridorexant zeigte keine relevante *in vitro*-Aktivität an anderen zentralen oder peripheren pharmakologischen Zielstrukturen, einschließlich γ -Aminobuttersäure (Gamma-Aminobutyric Acid, GABA)-Rezeptoren. Auf diese Weise können eine weitreichende, unspezifische Hemmung neuronaler Signalwege und die damit verbundenen Nebenwirkungen wie Abhängigkeits- oder Toleranzentwicklung, die etwa für bisher verfügbare Kurzzeittherapeutika wie GABA-A-Rezeptormodulatoren (d. h. Benzodiazepine und Nicht-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten [sogenannte Z-Substanzen]) typisch sind, vermieden werden (12, 25). Darüber hinaus zeigten präklinische Daten, dass die motorische und kognitive Funktionsfähigkeit unter Daridorexant erhalten bleibt. Dies stützt die Annahme, dass die Wirkung von Daridorexant auf einer selektiven Hemmung der Orexin-induzierten Übererregung in den wachmachenden Hirnarealen beruht, nicht jedoch auf einer weitreichenden Hemmung des zentralen Nervensystems (12).

Mit seinem neuartigen Wirkmechanismus fördert Daridorexant einen Schlaf, in dem die natürliche Schlafarchitektur erhalten bleibt: Daridorexant erhöht die Dauer des Rapid Eye Movement (REM)-Schlafs und des Non-REM-Schlafs in physiologischen Proportionen und bewahrt somit das natürliche Verhältnis von orthodoxem Non-REM-Schlaf zum Gesamtschlaf und paradoxem Traum- bzw. REM-Schlaf zum Gesamtschlaf. Damit unterscheidet sich Daridorexant grundlegend von den bisher verfügbaren GABA-A-Rezeptormodulatoren, die vor allem den Non-REM-Schlaf verlängern, während die Dauer des REM-Schlafs reduziert wird (25). Eine kürzlich veröffentlichte Analyse zeigte außerdem, dass Daridorexant die Anzahl und Dauer längerer nächtlicher Wachphasen (d. h. ≥ 6 Minuten) signifikant reduziert, was mit einer verbesserten Leistungsfähigkeit am Tag einherging (26).

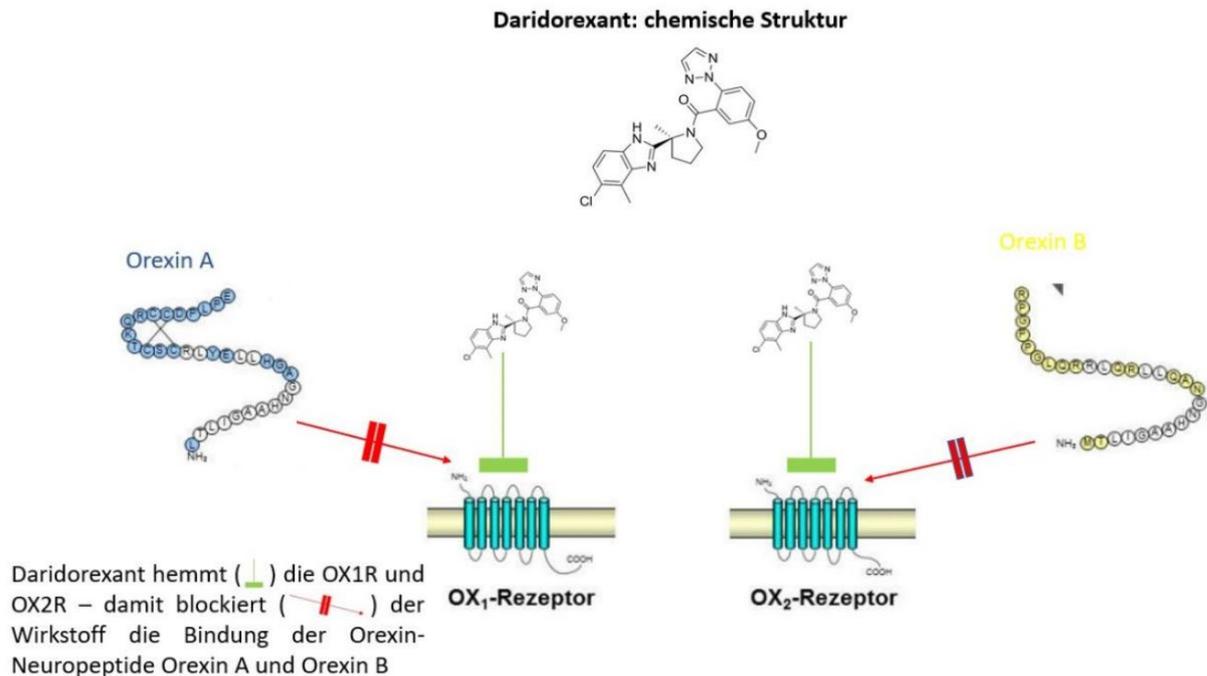


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Daridorexant

OX1R: Orexin-1-Rezeptor; OX2R: Orexin-2-Rezeptor

Quelle: Idorsia, basierend auf (11) und (10)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Daridorexant wurden in drei klinischen Phase-III-Studien bestätigt. Während bisher verfügbare Hypnotika und Sedativa (d. h. Benzodiazepine und Z-Substanzen) aufgrund ihres hohen Gewöhnungs- und Abhängigkeitspotenzials nur zur Kurzzeittherapie zugelassen und ausschließlich zur Behandlung von Kurzzeit-Insomnien für einen Zeitraum von maximal 28 Tagen – einschließlich Ausschleichphase – indiziert sind (27), zeigte Daridorexant selbst in Langzeitstudien mit einer Behandlungsdauer von bis zu 12 Monaten ein gutes Verträglichkeitsprofil und eine nachhaltige Verbesserung insomnischer Symptome sowie der Tagesaktivität (im Sinne des „Daytime Functioning“, also des Antriebs- bzw. Energetischen Niveaus bei Einnahme der Regeldosis von 50 mg) (28, 29). In klinischen Studien gab es bei Studienteilnehmenden mit Insomnie keine Anzeichen für einen Missbrauch oder Entzugserscheinungen, die auf eine körperliche Abhängigkeit nach dem Absetzen der Behandlung hinwiesen (24, 28-31).

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt gemäß Fachinformation eine 50-mg-Tablette einmal pro Nacht und ist abends in den 30 Minuten vor dem Zubettgehen einzunehmen. Somit beträgt die Regeldosierung 50 mg Daridorexant pro Tag. In Ausnahmefällen wird je nach klinischer Einschätzung, bei Menschen mit Chronischer Insomnie und einer mäßigen Leberfunktionsstörung oder bei gleichzeitiger Gabe von mittelstarken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren, aufgrund der langsameren Verstoffwechslung von Daridorexant, eine 25-mg-Tablette pro Nacht empfohlen (32).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
QUVIVIQ [®] wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. ^b	Nein	29.04.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ b: Gesamtes zugelassenes Anwendungsgebiet			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation für QUVIVIQ[®] entnommen (32). Angaben zur Zulassungserteilung wurden der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) entnommen (33).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die administrativen Angaben zum Wirkstoff Daridorexant (Abschnitt 2.1.1) stammen aus der deutschen Fachinformation von QUVIVIQ® (Stand: Juni 2023) und aus den Zulassungsunterlagen von Idorsia. Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels (Abschnitt 2.1.2) wurden aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen von Idorsia und aus publizierter Fachliteratur entnommen.

Die Informationen im Abschnitt 2.2 wurden der Fachinformation für QUVIVIQ® entnommen. Angaben zur Zulassungserteilung wurden der Internetseite der EMA entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2024.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 21.02.2024]
2. Soya S, Sakurai T. Evolution of Orexin Neuropeptide System: Structure and Function. *Front Neurosci.* 2020;14:691.
3. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(3):171-81.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(19):10911-6.
5. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(1):322-7.
6. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573-85.
7. Ebrahim IO, Howard RS, Kopelman MD, Sharief MK, Williams AJ. The hypocretin/orexin system. *J R Soc Med*. 2002;95(5):227-30.
8. Bonifazi A, Del Bello F, Giorgioni G, Piergentili A, Saab E, Botticelli L, et al. Targeting orexin receptors: Recent advances in the development of subtype selective or dual ligands for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Med Res Rev*. 2023.
9. Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: Setting the arousal threshold. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002;3(5):339-48.
10. Ventzke K. Die zirkadiane Regulation des Orexin-Systems. Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck aus der Sektion Medizin. 2019.
11. Jöhren O, Brüggemann N, Dominiak P. Orexins (hypocretins) and adrenal function. *Horm Metab Res*. 2004;36(6):370-5.
12. Roch C, Bergamini G, Steiner MA, Clozel M. Nonclinical pharmacology of daridorexant: a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(10):2693-708.
13. Eggermann E, Serafin M, Bayer L, Machard D, Saint-Mleux B, Jones BE, Mühlethaler M. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. *Neuroscience*. 2001;108(2):177-81.
14. Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci*. 2005;25(28):6716-20.
15. Liu RJ, van den Pol AN, Aghajanian GK. Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions. *J Neurosci*. 2002;22(21):9453-64.
16. Yamanaka A, Tsujino N, Funahashi H, Honda K, Guan JL, Wang QP, et al. Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290(4):1237-45.
17. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*. 2017;93(4):747-65.
18. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Idorsia – Reaching out for more. Company presentation. 2024. Verfügbar unter: <https://www.idorsia.com/documents/com/fact-sheets-presentations/idorsia-company-presentation.pdf>. [Zugriff am: 18.01.2024]
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-11 in Deutsch – Entwurfsfassung. 2022. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html. [Zugriff am: 22.01.2024]
20. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):547-58.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Stand: 12. Mai 2023. 2023.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant). 2023.
24. Evidera. Dual Orexin Receptor Antagonists - Drug Class Safety Review - Targeted Literature Review Report, EVG-30836-02. 2022.
25. Treiber A, de Kanter R, Roch C, Gatfield J, Boss C, von Raumer M, et al. The Use of Physiology-Based Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling in the Discovery of the Dual Orexin Receptor Antagonist ACT-541468. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;362(3):489-503.
26. Di Marco T, Scammell TE, Meinel M, Seboek Kinter D, Datta AN, Zammit G, Dauvilliers Y. Number, Duration, and Distribution of Wake Bouts in Patients with Insomnia Disorder: Effect of Daridorexant and Zolpidem. *CNS Drugs.* 2023;37(7):639-53.
27. Bundesärztekammer, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Leitfaden „Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Medikamenten“. 2022.
28. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol.* 2022;21(2):125-39.
29. Kunz D, Dauvilliers Y, Benes H, García-Borreguero D, Plazzi G, Seboek Kinter D, et al. Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. *CNS Drugs.* 2023;37(1):93-106.
30. Muehlan C, Vaillant C, Zenklusen I, Kraehenbuehl S, Dingemans J. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(11):1063-78.
31. Asai Y, Sano H, Miyazaki M, Iwakura M, Maeda Y, Hara M. Suvorexant (Belsomra®) Tablets 10, 15, and 20 mg): Japanese Drug-Use Results Survey. *Drugs R D.* 2019;19(1):27-46.
32. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Fachinformation QUVIVIQ (Daridorexant) 25 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2023. 2023.
33. European Medicines Agency (EMA). QUVIVIQ (Daridorexant): EPAR - Medicine overview. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/quviviq-epar-medicine-overview_en.pdf. [Zugriff am: 22.01.2024]