

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

*Solriamfetol (Sunosi®)*

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.05.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	18

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Übersicht der Wirkstoffe zur Behandlung der EDS einhergehend mit Narkolepsie nach Kallweit und Bassetti (2017).....	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	17

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Schema der neuroanatomischen und neurochemischen Grundlagen für die Interaktionen zwischen Serotonin (5-HT)-Neuronen und Locus coeruleus (LC)-Noradrenalin (NE)-Neuronen im Hirnstamm .....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel
D	Dopamin
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DNRI	Selektiver Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
EDS	Excessive daytime sleepiness (Exzessive Tagesschläfrigkeit)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
GABA	Gamma-Aminobutyric acid (Gamma-Aminobuttersäure)
H3-Rezeptor	Histamin-H3-Rezeptor
HT	Hydroxytryptamin
IC50	Mittlere inhibitorische Konzentration
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10
Ki	Dissoziationskonstante
NREM	Non-Rapid Eye Movement
5-HT	Serotonin
LC	Locus coeruleus
NE	Noradrenalin
GLU	Glutamin
DA	Dopamin
HA	Histamin
NT1	Narkolepsie Typ 1 (mit Kataplexie)
NT2	Narkolepsie Typ 2 (ohne Kataplexie)
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PZN	Pharmazentralnummer
REM	Rapid Eye Movement
SXB	Sodium oxybate (Natriumoxybat)
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Solriamfetol
<b>Handelsname:</b>	Sunosi®
<b>ATC-Code:</b>	NB06BA14

*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
16243621	EU/1/19/1408/002	75 mg	28 Stk.
16243667	EU/1/19/1408/007	150 mg	28 Stk.

### 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.*

Solriamfetol wurde zugelassen zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) und bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure) nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Es handelt sich somit um zwei Anwendungsgebiete, die durch eine ähnliche Symptomatik, die übermäßige Tagesschläfrigkeit, gekennzeichnet sind [1].

Solriamfetol ist ein Derivat der Aminosäure Phenylalanin und somit eine nicht-amphetaminische Substanz. Solriamfetol wird chemisch beschrieben als (R)-2-Amino-3-phenylpropylcarbamathydro-chlorid, ein Phenylalaninderivat mit einem Molekulargewicht von 194,23 Dalton als freie Base und 230,69 Dalton als Hydrochloridsalz. Es handelt sich um einen selektiven Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [1].

Der Mechanismus von Solriamfetol zur Verbesserung der Wachheit bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit im Zusammenhang mit Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe ist noch nicht vollständig charakterisiert. Die Wirksamkeit von Solriamfetol wird durch seine Aktivität als selektiver Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (DNRI) vermittelt [1]. Für die Monoamine Serotonin, Noradrenalin und Dopamin ist bekannt, dass sie als Neurotransmitter eine wichtige Rolle in der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus und weiterer verschiedener physiologischer Funktionen spielen [2].

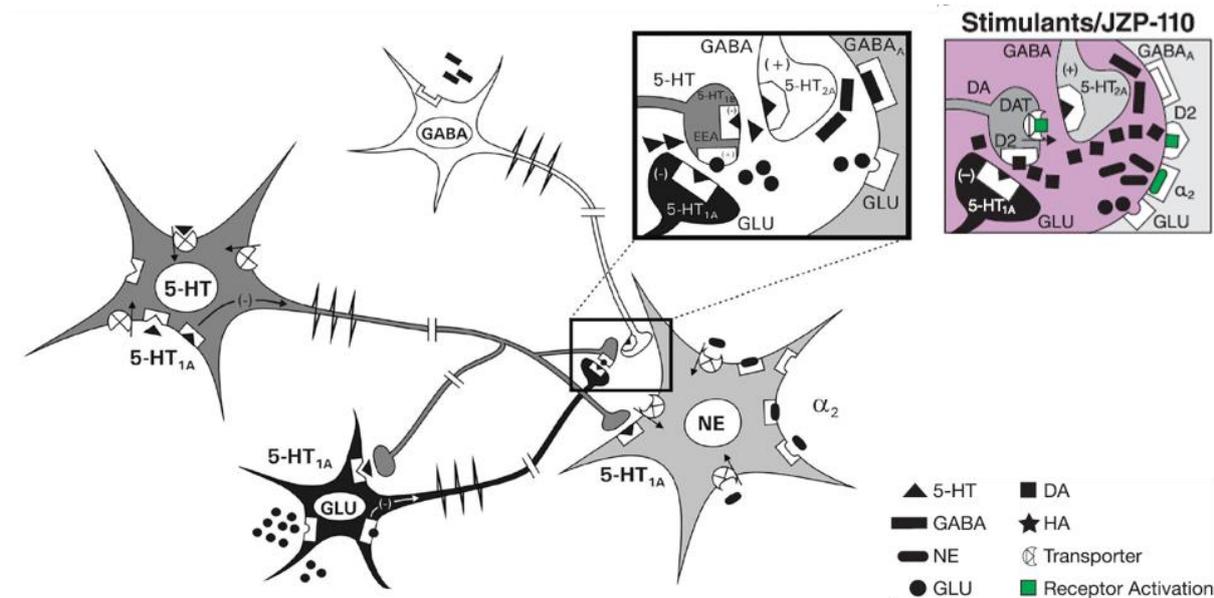


Abbildung 2-1: Schema der neuroanatomischen und neurochemischen Grundlagen für die Interaktionen zwischen Serotonin (5-HT)-Neuronen und Locus coeruleus (LC)-Noradrenalin (NE)-Neuronen im Hirnstamm

LC-NE-Neuronen senden aufsteigende Projektionen an den Kortex, welche die Wachheit fördern und absteigende Projektionen an das Rückenmark, die für die Aufrechterhaltung des Muskeltonus wichtig sind.

Links: Der Hirnstammkreislauf zeigt 5-HT-Neuronen aus dem dorsalen Raphe-Kernen des Hirnstamms sowie Glutamat- und GABA-Projektionen auf den LC, die als Modulatoren der NE-Aktivität dienen. 5-HT übt einen hemmenden Tonus auf die Aktivität der LC-NE-Neuronen aus, und LC-NE-Neuronen liefern einen anregenden Tonus für 5-HT-Neuronen (nicht abgebildet). Glutamat und GABA im LC beeinflussen direkt das NE-Neuronen-Signalisierung durch Modulation des Serotonin-Inputs. Medikamente, die zur Behandlung von Narkolepsie eingesetzt werden, erhöhen die NE-Freisetzung und/oder die Verfügbarkeit mit Veränderungen auf die Aktivität der LC-NE-Neuronen.

Rechts: Amphetamine/Sympathomimetika/JZP-110 (Solriamfetol): Klassische Wachmacher-Medikamente, wie Amphetamine, wirken durch die erhöhte Freisetzung und/oder Wiederaufnahme von NE und DA (je nach Medikament) und steigern dadurch die Aufmerksamkeit und Wachheit. Diese Wirkstoffe können auch die Serotonin-Neuronenaktivität erhöhen und die Aktivität von Noradrenalin-LC-Neuronen verringern [3, 4]. Solriamfetol ist von den klassischen Wachmachern (Stimulanzen) abzugrenzen, da es selektiv die Wiederaufnahme von NA und DA hemmt, aber nicht die Ausschüttung dieser Monoamine fördert [5].  
Modifiziert nach [3, 4].

### Regulation des Schlaf-Wach Rhythmus

Die Schlaf-Wach Regulation wird von speziellen Neuronenpopulationen im Gehirn gesteuert, welche entweder aktivierend (exzitatorisch) oder hemmend (inhibitorisch) wirken (siehe Abbildung 2-1) [6]. Bei der Signalübertragung zwischen Nervenzellen spielen

Neurotransmitter eine wichtige Rolle. Die wichtigsten Neurotransmitter sind hierbei unter anderem Noradrenalin (NE), Serotonin (5-HT), Dopamin (DA) und Hypokretin (Orexin) [6].

Im Allgemeinen werden Neurotransmitter von einer Nervenzelle nach Eingang eines elektrischen Signals in den synaptischen Spalt ausgeschüttet, und durch die Bindung der Neurotransmitter an die Rezeptoren der benachbarten Nervenzelle wird das Signal übertragen. Nach der Signalübertragung werden die Neurotransmitter vom präsynaptischen Neuron (der zuerst angeregten Nervenzelle) wieder aufgenommen werden, bis es nach Eingang des nächsten Signals zu einer erneuten Ausschüttung kommt [6, 7].

Die an der Schlaf-Wach Regulation beteiligten Neurotransmittersysteme sitzen hauptsächlich im Hirnstamm (dorsale Raphe-Kerne, Locus coeruleus). Die Neuronen verfügen über Projektionen unterschiedlichen Ausmaßes in andere Hirnareale und unterliegen einer komplexen, wechselseitigen Regulation. [6, 7]. Es ist bekannt, dass Noradrenalin-Neuronen des Locus coeruleus aufsteigende Projektionen an den Kortex senden, welche die Wachheit fördern und absteigende Projektionen an das Rückenmark, die für die Aufrechterhaltung des Muskeltonus wichtig sind [4].

Die Funktion von Serotonin und Dopamin in der Schlaf-Wach Regulation konnte bisher noch nicht komplett aufgeklärt werden. Es wurde gezeigt, dass diese zwei Substanzen ebenfalls vermehrt im Wachzustand ausgeschüttet werden und zur Wachheit beitragen [6]. Hypokretin spielt vermutlich sowohl für die Aufrechterhaltung der Wachheit wie auch des Schlafes, eine übergeordnete Rolle [6].

Die Regulation des Schlaf-Wach Zyklus ist ebenfalls noch nicht vollständig aufgeklärt. Es konnte bis dato gezeigt werden, dass diese Regulation einer Vielzahl von verschiedenen Neurotransmittersystemen, welche exakt auf einander abgestimmt sind, unterliegt [6, 7]. Kommt es zu einem Ungleichgewicht der beteiligten Neurotransmitter, können Signale zwischen Nervenzellen nicht mehr oder nur unzureichend übertragen werden. Dies könnte zu einer verminderten Funktion der betroffenen Hirnareale beitragen.

### **Solriamfetol – selektiver Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer**

Die Wachheit-fördernde Wirkung von Solriamfetol wurde in Tiermodellen von Schlafapnoe und Narkolepsie gezeigt. Die parenterale Gabe von Solriamfetol hatte eine deutliche, die Wachheit fördernde Wirkung. Solriamfetol erhöhte die individuellen Dopamin-Spiegel im Striatum und die Noradrenalin-Spiegel im präfrontalen Cortex. In *in vitro* Modellen konnte nachgewiesen werden, dass Solriamfetol in mikromolekularer Konzentration mit niedriger Affinität spezifisch an Dopamin- und Noradrenalin-Transporter bindet ( $K_i=14,2 \mu\text{M}$  bzw.  $3,7 \mu\text{M}$ ), und die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin ( $IC_{50}=2,9 \mu\text{M}$  bzw.  $4,4 \mu\text{M}$ ) verhindert, ohne gleichzeitig die Freisetzung dieser Monoamine zu fördern [1, 5].

Zudem weist Solriamfetol keine nennenswerte Bindungsaffinität zu anderen Rezeptoren von Neurotransmittern wie Serotonin, GABA, Adenosin, Histamin, Orexin, Benzodiazepin, muskarinergem Acetylcholin oder nikotinergem Acetylcholin auf. Dies begründet die

Kategorisierung als spezifischer DNRI. Durch die Aktivität als spezifischer DNRI unterscheidet sich Solriamfetol von anderen wachheitsfördernden Arzneimitteln, wie z.B. Pitolisant (H3-Rezeptor-Antagonist/Agonist) oder Amphetaminen (klassische Stimulanz).

Solriamfetol wurde von der WHO mit dem ATC-Code N06BA14 in die Gruppe der Stimulanzien kategorisiert. Von den klassischen Stimulanzien wie Amphetaminen ist Solriamfetol jedoch deutlich abzugrenzen, da es nicht die Freisetzung von Monoaminen, wie z. B. Dopamin fördert, sondern selektiv die Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron hemmt [5]. Klassische Stimulanzien wirken im Wesentlichen dadurch, dass diese die Freisetzung von Katecholaminen (d. h., Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin) fördern und/oder deren Wiederaufnahme hemmen. Dies erhöht die Konzentration an Dopamin und Noradrenalin im Großhirn und dadurch wird die stark stimulierende Wirkung auf das zentrale Nervensystem entfaltet [8]. Folgend werden die Aufmerksamkeit und Wachheit gesteigert [4]. Klassische Stimulanzien können auch die Konzentration der Katecholamine und die Aktivität von Serotonin-Neuronen im Locus coeruleus erhöhen sowie die Aktivität von Noradrenalin-Neuronen im Locus coeruleus (LC-Neuronen) verringern (siehe Abbildung 2-1). LC-Neuronen sind für etwa 90 % des Noradrenalins im Großhirn verantwortlich und gelten als wichtig für Vermittlung von Wach- und Erregungszuständen [3, 4].

Für Amphetamine wird aufgrund der stimulierenden Wirkung ein hohes Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential angenommen [9]. Solriamfetol zeigte ein geringes Missbrauchspotential, wie auch in einer Studie im Vergleich zur schwachen Stimulanz Phentermin gezeigt werden konnte [5, 10]. Im Unterschied zu klassischen Stimulanzien traten unter Solriamfetol-Anwendung keine unerwünschten Effekte wie Rebound-Insomnie in einer über sechs Monate andauernden klinischen Studie [11] oder Hyperaktivität in Tierstudien auf [5, 10, 12].

Vor diesem Hintergrund fördert Solriamfetol die Wachheit, kann aber nicht als eine typische Stimulanz bezeichnet werden.

Eine signifikante Auswirkung auf die Rate an Kataplexien, welche bei Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie auftreten, konnte in den klinischen Studien zu Solriamfetol bislang nicht nachgewiesen werden [13, 14].

### **Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie)**

Die „klassische“ Narkolepsie (ICD-10 G47.4) ist eine seltene, unheilbare, chronische neurologische Erkrankung und beschreibt eine Hypersomnie zentralnervösen Ursprungs ohne Bezug zu schlafbezogenen Atmungsstörungen. Sie gehört zur Gruppe der Schlafsuchte, da ihr eine Störung der Schlaf-Wach-Regulation zu Grunde liegt. Im ICSD-2 wird die primäre Narkolepsie unterschieden in Narkolepsie Typ 1 mit Kataplexie (NT1, „klassische Narkolepsie“) und Narkolepsie Typ 2 ohne Kataplexie (NT2 „monosymptomatische Narkolepsie“) sowie die sekundäre Narkolepsie (u.a. bei strukturellen Läsionen des Hypothalamus oder oberen Hirnstamms bei Ischämie, Tumor oder Neurosarkoidose) [15-18].

Betroffen sind bei der Narkolepsie der Wachzustand, der Non-Rapid Eye Movement (NREM)- und Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf und deren Übergänge mit entsprechend vielschichtigen Symptomen [15]. Das Hauptsymptom der Narkolepsie stellt die exzessive Tagesschläfrigkeit dar. Auch Kataplexien treten bei Narkolepsie-Patienten häufig auf, werden jedoch insgesamt weniger belastend wahrgenommen als die EDS [19]. Bei Narkolepsie besteht eine häufige Symptomkombination aus übermäßiger Tagesschläfrigkeit (EDS), Kataplexie, gestörtem Nachtschlaf, hypnagoge Halluzinationen und Schlaflähmung [20-23]. Die EDS bei Narkolepsie ist charakterisiert durch wiederholte, unfreiwillige und unkontrollierbare Einschlaf-Episoden von kurzer Dauer (meist weniger als eine Stunde), die meist während der Hauptwachperiode auftreten. Der narkoleptische Patient schläft typischerweise 10 bis 20 Minuten und erwacht erfrischt, beginnt sich aber innerhalb der nächsten zwei bis drei Stunden wieder schläfrig zu fühlen, und das Muster wiederholt sich [24]. Die EDS stellt eine starke Belastung im Alltag dar, da die Schlafattacken plötzlich und unerwartet in Situationen auftreten, in denen Schlaf normalerweise nie eintritt, z.B. während einer Untersuchung, bei interaktiven Geschäftsgesprächen, beim Essen, Gehen oder Fahren und bei aktiven Gesprächen [24].

Bei Narkolepsie-Patienten tritt die EDS als erstes Symptom auf und bleibt meist lebenslang bestehen. Neben der EDS können bei Patienten mit NT1 u. a. Kataplexien auftreten, welche mit teilweisem oder vollständigem Verlust der Muskelspannung einhergehen. Kataplexien sind zwar stark charakteristisch für die Narkolepsie und treten bei geschätzt 76 % der Patienten auf, folgen zumeist erst Monate oder Jahre später nach der Erstsymptomatik der EDS [25-27]. Der Tonusverlust durch die Kataplexie tritt meist bei vollem Bewusstsein auf und wird durch starke Emotionen, wie Freude, Überraschung, Ärger oder Furcht ausgelöst [28].

Unfälle durch Schläfrigkeit können in fast jeder Situation auftreten, passieren aber am häufigsten während des Fahrens, des Betriebs von Geräten, im Haushalt oder bei normaler Erwerbstätigkeit. Die Schläfrigkeit kann schwerwiegende sozialen Folgen haben und z. B. zu ehelicher Disharmonie oder Verlust des Arbeitsplatzes führen. In der Jugend treten häufig Bildungsschwierigkeiten auf, sodass die Möglichkeiten zur höheren Bildung nicht genutzt werden können [24, 29-32]. Eine dänische Studie berichtet, dass Narkolepsie Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine höhere Arbeitslosigkeit aufweisen. Auch die Familie und Haushalte von Patienten sind durch die Narkolepsie betroffen. Es konnte gezeigt werden, dass die Partner der Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit ein geringeres Einkommen beziehen. Der Haushalt betroffener Patienten und deren Partner hingegen ist mit deutlich höheren Gesundheitskosten konfrontiert im Vergleich zu Partnern nicht narkoleptischer Personen [33]. Somit sind neben den Patienten auch deren Partner indirekt von der Erkrankung und den damit einhergehenden Konsequenzen betroffen. Die Ursachen der Narkolepsie sind bislang nicht geklärt. Bei der NT1 ist eine mangelhafte Orexin-Neurotransmission feststellbar, so dass erniedrigte Hypokretinspiegel im Liquor messbar sind [34, 35]. Als auslösende Faktoren für den Hypokretinmangel werden Autoimmunreaktionen und genetische Faktoren diskutiert [21, 36]. Auch ein Zusammenhang mit Schutzimpfungen gegen den H1N1-Virus wird diskutiert [37-41].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zur Diagnostik und Behandlung der Narkolepsie liegen in Deutschland nur ältere Leitlinien aus dem Jahr 2009 (S3 – Leitlinie Version 1.0) und 2012 (S1 – Leitlinie) vor, die die neuen zugelassenen Substanzen Pitolisant und Solriamfetol noch nicht enthalten [15, 18]. In diesen Leitlinien wird beschrieben, dass eine medikamentöse Behandlung ausschließlich der Symptome der Narkolepsie möglich ist, eine kausale Behandlung der Grunderkrankung bislang jedoch nicht vorliegt. Es liegen keine internationalen, aktuellen Leitlinien vor, allerdings wird seitens der Experten Pitolisant als Arzneimittel zur Behandlung der EDS einhergehend mit Narkolepsie empfohlen [34].

Es sind verschiedene Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Narkolepsie zugelassen, die vor allem die Hauptsymptome Tagesschläfrigkeit und der Kataplexie-Anfälle adressieren (siehe Tabelle 2-1). Es wird eine lebenslange Therapie in Abhängigkeit der Störungswahrnehmungen der Betroffenen empfohlen [21, 34, 42-45].

Tabelle 2-3: Übersicht der Wirkstoffe zur Behandlung der EDS einhergehend mit Narkolepsie nach Kallweit und Bassetti (2017)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Empfehlung in der Leitlinie
Pitolisant (Wakix®)	Pitolisant wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie [46].	Pitolisant wird als First-line-Therapie zur Behandlung der EDS aufgeführt [34].
Modafinil (Vigil®)	Modafinil ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie einhergeht. Exzessive Schläfrigkeit wird definiert als Schwierigkeit, wach zu bleiben sowie als eine erhöhte Einschlafneigung in unangemessenen Situationen [47].	Kallweit und Bassetti führen Modafinil als First-line-Therapie zur Behandlung der EDS auf [34].
Natriumoxybat (Xyrem®)	Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie bei erwachsenen Patienten [48].	Natriumoxybat wird als First-line-Therapie zur Behandlung der EDS aufgeführt [34]. Für Patienten ohne Kataplexie ist Natriumoxybat nicht zugelassen.
Methylphenidat (Ritalin®)	Zwanghafte Schlafanfälle während des Tages (Narkolepsie) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie. Die Symptome der Narkolepsie umfassen Tagesmüdigkeit, nicht angebrachte Schlafepisoden und plötzlichen Verlust des Muskeltonus [49].	Methylphenidat ist Mittel der zweiten Wahl zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie

Ein aktueller Artikel von Kallweit und Bassetti 2017 empfiehlt die Wirkstoffe Pitolisant, Modafinil und Natriumoxybat zur Behandlung der EDS als First-line Therapie [34]. Aus einer Netzwerkmetaanalyse von Leheret und Falissard 2018 geht eine vergleichbare Wirksamkeit der drei Wirkstoffe zur Reduktion der EDS hervor [50].

Pitolisant (Wakix®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Narkolepsie mit und ohne Kataplexie und wird nach Kallweit und Bassetti als ein Mittel der ersten Wahl zur

Reduktion der EDS empfohlen [34, 46]. Bei Pitolisant handelt es sich um einen H3-Rezeptor-Antagonist/inverser Agonist des H3-Rezeptors, der mittels Blockierung der Histamin-Autorezeptoren die Histamin-Konzentration im Gehirn erhöht. Die daraus folgende Aktivität von histaminergen Neuronen im Gehirn, einem wichtigen Erregungssystem, mit weitläufigen Projektionen in das gesamte Gehirn, wird durch die Rezeptor-Blockade verstärkt. Darüber hinaus moduliert Pitolisant verschiedene Neurotransmittersysteme und erhöht dadurch die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn [34, 46]. Pitolisant wird noch nicht in den altdeutschen Leitlinien aufgeführt, wird jedoch als Orphan drug seitens des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Narkolepsie mit und ohne Kataplexie empfohlen. Pitolisant konnte in zwei randomisiert kontrollierten pivotalen Studien gegenüber Placebo und Modafinil signifikante Effekte gegenüber Placebo in der Reduktion der Tagesschläfrigkeit zeigen, war jedoch gegenüber Modafinil nicht überlegen [51-53]. Ein direkter Vergleich zu SBX bei der Behandlung der Symptome der Kataplexie liegt nicht vor. Pitolisant wird als gleichwertig gegenüber Modafinil in der Behandlung der Tagesschläfrigkeit angesehen, und könnte zudem positive Effekte auf eine Reduktion der Kataplexie-Raten haben [50, 53]. Der Zusatznutzen von Pitolisant als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wird seitens des G-BA als nicht quantifizierbar eingestuft [54].

Modafinil (Vigil®) ist seit 1992 in Europa zugelassen zur Reduktion der EDS einhergehend mit Narkolepsie und wird in den deutschen und internationalen Leitlinien als ein Mittel der ersten Wahl bei der vorwiegenden Symptomatik der Tagesschläfrigkeit aufgeführt [18, 55, 56]. Nach erneuter Überprüfung seitens der EMA verlor Modafinil im Jahr 2011 auf Grund eines ungünstigen Nutzen-Risikos die Zulassung zur Behandlung der EDS einhergehend mit obstruktiver Schlafapnoe [57]. Der G-BA hat Modafinil als zVT für die Population der Narkolepsie Patienten ohne Kataplexien bestimmt. Der Wirkmechanismus, durch den Modafinil die Wachheit fördert, ist laut Fachinformation (Vigil®) nicht vollständig geklärt [47]. Bei Modafinil handelt es sich um ein zentral wirkendes Sympathomimetikum, welches die Wachheit möglicherweise über das Dopaminsystem fördert [34, 47]. *In vivo* und *in vitro* Daten weisen darauf hin, dass Modafinil an den Dopaminrezeptor bindet und die Dopamin-Wiederaufnahme hemmt, allerdings nicht als direkter Dopaminrezeptor-Agonist wirkt. Die wachheitsfördernden Wirkungen von Modafinil werden durch D1-/D2-Rezeptorantagonisten antagonisiert, was darauf hinweist, dass Modafinil eine indirekte agonistische Aktivität besitzt. Außerdem bindet Modafinil an den Noradrenalin-Transporter und hemmt die Noradrenalin-Wiederaufnahme, die Interaktionen sind jedoch schwächer als zum Dopamin-Transporter [47]. Zur Anwendung von Modafinil gab es seit der Zulassung allerdings vermehrt Sicherheitsbedenken. Im Jahr 2008 wurde für Modafinil ein Rote-Hand-Brief aufgrund schwerer Hautreaktionen und psychischer Symptome, d. h., Psychosen, Manien, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Suizidgedanken und aggressives Verhalten, veröffentlicht [58]. Die EMA entzog Modafinil im Jahr 2011 die Zulassung zur Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit assoziiert mit mittelschwerem bis schwerem obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms mit exzessiver Tagesschläfrigkeit trotz adäquater CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) -Therapie nach einer erneuten Sicherheitsbewertung des

Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) [59]. Im Jahr 2019 wurde von den herstellenden pharmazeutischen Unternehmen auf eine mögliche teratogene Wirkung von Modafinil in einem erneuten Rote Hand Brief hingewiesen, weswegen von einer Anwendung während der Schwangerschaft abgeraten wird [60].

Natriumoxybat (SXB, Xyrem®) ist zugelassen zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie; für Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie ist SXB nicht zugelassen [48]. Kallweit und Bassetti führen Natriumoxybat als Mittel der ersten Wahl zur Reduktion der EDS auf, jedoch besitzt Natriumoxybat in Europa nur eine Zulassung für NT1 Patienten [18, 34]. SXB gilt aber nach der internationalen Leitlinie als Mittel der ersten Wahl, wenn bei diesen Patienten eine Kombination der Symptome Kataplexie, Tagesschläfrigkeit und gestörter Nachtschlaf vorliegt [56]. Die Kombination von SXB und Modafinil wirkt besser auf die Tagesschläfrigkeit als die jeweilige Monotherapie, obwohl die Kombinationstherapie nicht explizit zugelassen ist [18]. Bei Kombination der beiden Wirkstoffe wird allerdings eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen, wie Tremor und Parästhesie beobachtet [18].

Bei SXB handelt es sich um das Natriumsalz der Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) [48]. Welche/r Wirkmechanismus/en hier zugrunde liegt/en ist nicht genau bekannt. Als einer der beteiligten Mechanismen wird vermutet, dass SXB durch die Förderung des langsamen (Delta-) Wellen-Schlafes wirkt und den nächtlichen Schlaf festigt [48]. Dabei könnte es durch Stimulation von GABA-B Rezeptoren wirken [34]. Die Einnahme von SXB erfolgt aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit zweimal während der Nacht im Abstand von 2,5 – 4 h nach dem Zubettgehen und wegen der Formulierung als Lösung in oraler Form [48]. SXB wird in Deutschland als Betäubungsmittel eingestuft. SXB wirkt stark sedierend auf das zentrale Nervensystem (ZNS) und reduziert neben der EDS und den Kataplexien auch den fragmentierten Nachtschlaf.

Methylphenidat (Ritalin®) kann zur Behandlung der EDS bei Narkolepsie eingesetzt werden, gilt heute aufgrund der kardiovaskulären Nebenwirkungen aber nur als Mittel der dritten Wahl [15, 49]. Es ist ausschließlich in Deutschland auf Grund klinischer Empfehlungen zur Behandlung der Narkolepsie im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zugelassen. Methylphenidat ist als Betäubungsmittel eingestuft und birgt ein Sucht- und Missbrauchspotential, worauf in der Fachinformation hingewiesen wird [46]. Bei Methylphenidat handelt es sich um ein Psychostimulans mit ausgeprägten Effekten auf zentrale und motorische Aktivitäten. Der Wirkmechanismus ist beim Menschen nicht vollständig aufgeklärt. Im Tiermodell wirkt es indirekt sympathomimetisch durch die Freisetzung von Noradrenalin und die Hemmung der Wiederaufnahme. Mit steigender Konzentration setzt Methylphenidat auch Dopamin frei und hemmt dessen Wiederaufnahme. Im Unterschied zu Amphetaminen werden keine Katecholamine freigesetzt. Im Menschen wird vermutet, dass der Effekt von Methylphenidat auf einer Inhibierung der Dopamin-Wiederaufnahme im Striatum zurückzuführen ist, ohne dass eine Freisetzung von Dopamin ausgelöst wird [49].

### **Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit bei OSA**

Die EDS bis hin zu unfreiwilligem Einschlafen ist das Leitsymptom der obstruktiven Schlafapnoe (OSA). Die OSA zählt wie die Narkolepsie zu den Schlafstörungen (ICD-10 Code G47.31). Bei dieser schlafbezogenen Atmungsstörung, kommt es trotz anhaltender Atembemühungen, die durch die Entspannung der Rachenmuskulatur hervorgerufen werden, sowohl zu Episoden mit partiellem Verschluss (Hypopnoe) oder vollständigem Verschluss der oberen Atemwege (Apnoen) [61, 62]. Die residuale Tagesschläfrigkeit tritt bei den Patienten trotz einer optimalen Behandlung der Grunderkrankung der obstruktiven Schlafapnoe auf.

Die EDS ist definiert als eine Reduktion der zentralnervösen Aktivierung mit den Kennzeichen verminderte Wachheit, reduzierter Daueraufmerksamkeit und imperativer Einschlafdrang bis hin zum Sekundenschlaf in unangebrachten oder gefährlichen Situationen [24, 63]. Das unfreiwillige, nicht kontrollierbare Einnicken geschieht häufiger, aber nicht nur während passiver Tätigkeiten, wie beim Fernsehen, Lesen oder bei Konzertbesuchen. Aufgrund der EDS ergeben sich bei OSA-Patienten erhebliche physische und kognitive Einschränkungen der Leistungsfähigkeit, Probleme im Beruf, und soziale Beziehungen werden beeinträchtigt [61, 62, 64-66]. Befragte Patienten gaben an, dass der gestörte Nachtschlaf sowohl bei den Patienten, als auch bei den Partnern zu Stimmungsschwankungen und Aggressionen führt. Dies kann sich negativ auf die Beziehung ausüben. Weiterhin haben befragte Patienten auf Grund ihrer Müdigkeit häufiger Schwierigkeiten, ihre Emotionen zu zeigen und den Kontakt zu Freunden zu pflegen [65]. Des Weiteren weisen OSA Patienten mit EDS im Vergleich zu Patienten ohne EDS zum Beispiel deutlich häufiger Depressionen sowie kardiovaskuläre Probleme auf [67]. Daraus resultiert eine starke Belastung des Alltags einhergehend mit einer verminderten Lebensqualität [61, 62, 66-70]. Besonders gefährlich erscheint die EDS im Straßenverkehr, da ein 3-7-fach erhöhtes Unfallrisiko bei OSA-Patienten mit EDS besteht [71, 72].

Die EDS ist als das Leitsymptom der OSA nach der ICSD-3 Klassifikation unter anderem Bestandteil der Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe und mitbestimmend für den Schweregrad der Erkrankung [16, 61, 73, 74].

Die Behandlung der EDS bei OSA besteht zunächst in der Primärtherapie der OSA. Die Behandlung der EDS ist integraler Bestandteil der Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung OSA, da sich die OSA-Therapie nach dem Schweregrad und nach der klinischen Symptomatik der Erkrankung, insbesondere der Tagesschläfrigkeit, richtet: Das Ziel der Therapie besteht in einem ungestörten Schlaf mit weniger als 15 Apnoe-Ereignissen pro Stunde Schlafzeit; gleichzeitig soll das Auftreten von Tagesschläfrigkeit reduziert oder vermieden werden [61]. Patienten, welche mittels einer Primärtherapie hinsichtlich der Apnoe-Ereignisse gut eingestellt sind, können trotzdem weiterhin unter residualer EDS leiden. Derzeit existiert keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der residuale EDS bei OSA [61]. Eine Recherche in der AMIS-Datenbank hat mit Ausnahme von Sunosi® kein zugelassenes Arzneimittel für die Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Schlafapnoe identifiziert. Andere Arzneimittel, die zur Behandlung der EDS bei OSA untersucht wurden, besitzen in Deutschland / Europa keine Zulassung in dieser Indikation [75, 76]. Modafinil hatte

eine Zulassung zur Behandlung der EDS bei OSA, die jedoch von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Jahr 2011 zurückgezogen worden ist [59].

Von der DGSM wird ein Therapiealgorithmus zur Behandlung der OSA empfohlen, der einen multidisziplinären und ganzheitlichen Ansatz zu Grunde legt [61]. Zu den Basismaßnahmen zählen die Minderung der Risikofaktoren wie Übergewicht und Schlafhygiene sowie die Behandlung von internistischen, Hals-, Nasen-Ohren-ärztlichen, psychiatrischen und neurologischen Grunderkrankungen [74, 77-79]. Die Einleitung einer Atemwegs-Überdrucktherapie (Continuous positive airway pressure (CPAP)-Therapie stellt bei Bestehen einer behandlungsbedürftigen OSA - nach Therapieversuch durch die genannten Lifestyle-Interventionen - zurzeit den Goldstandard zur Behandlung der OSA dar. Mit der CPAP werden durch eine Positivdruckbeatmung die Atemwege offen gehalten und bei den meisten Patienten ist die Therapie hinsichtlich der Behandlung der Apnoen und der EDS auch erfolgreich [61, 80-85]. Bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit wird bei einem AHI  $\leq$  30 alternativ eine Behandlung mit Unterkieferprotrusionschienen (UPS) empfohlen [61, 86-88]. UPS werden im Rahmen eines aktuellen G-BA Bewertungsverfahrens hinsichtlich ihres Nutzens überprüft, sind aber bisher in Deutschland nicht erstattungsfähig [89]. Im vorläufigen Bericht des IQWiG zu diesem Nutzenbewertungsverfahren wird die Tagesschläfrigkeit als Leitsymptom der OSA beschrieben und deren Ermittlung mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) als patientenrelevanter Endpunkt (Kategorie Morbidität) eingestuft. In der Gesamtanalyse zeigte sich allerdings kein Anhaltspunkt für einen Effekt der UPS im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung [90]. Das IQWiG bewertet die UPS vorläufig bezüglich der übermäßigen Tagesschläfrigkeit als nicht-unterlegen gegenüber einer CPAP-Therapie aufgrund von Subgruppenanalysen [91].

Bei einem Großteil der Patienten mit EDS und OSA führt die Standardbehandlung mit CPAP zu einer Reduktion der OSA Symptomatik und der Symptomatik der EDS. Dennoch verbleibt eine Patientengruppe mit residualer EDS, deren OSA – gemessen am AHI – gut eingestellt ist und für die aktuell keine Behandlungsoption besteht. Der Anteil der Patienten mit EDS trotz adäquater Primärbehandlung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion wird auf ca. 6 % der OSA Patienten mit OSA-Primärtherapie geschätzt (residuale EDS) [61, 92].

Bei OSA-Patienten, bei denen trotz effektiver Behandlung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion mittels CPAP/UPS-Therapie weiterhin Tagesschläfrigkeit vorliegt, wird von der DGSM - nach Ausschluss möglicher anderer Ursachen wie unzureichende Nutzung, Leckagen, andere Schlafstörungen sowie weitere organische oder psychische Ursachen für Tagesschläfrigkeit - die off-label Anwendung von Modafinil empfohlen [61, 92]. Eine Analyse des Off-Label-Use von Modafinil in Deutschland aus den Jahren 2010 und 2011 ergab, dass Modafinil geschätzt zu 30 % off-label verschrieben wurde und davon 20,3% der Diagnose OSA (Code G47.31) zuzurechnen waren [93]. Demnach scheint Modafinil im klinischen Alltag trotz der fehlenden Zulassung und der Sicherheitsbedenken angewendet zu werden [61].

Für die begrenzte Patientenpopulation der residualen EDS bei OSA besteht bisher mit Ausnahme von Sunosi® keine zugelassene Therapieoption. Im klinischen Alltag wird aufgrund der fehlenden Alternativen Modafinil im „off-label use“ empfohlen und angewendet, was aber

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

aufgrund der aberkannten Zulassung und der von der EMA in diesem Zusammenhang geäußerten Sicherheitsbedenken weder klinisch adäquat noch erstattungsfähig erscheint [59, 61].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Sunosi® wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie ohne Kataplexie	nein	20.01.2020	A
Sunosi® wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie	nein	20.01.2020	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten beruhen auf der Fachinformation zu Sunosi® (Stand Februar 2020) [1]. Die Einteilung der angegebenen Indikationen erfolgte basierend auf dem G-BA Beratungsgespräch. Vom G-BA wurde eine Differenzierung der Narkolepsie-Population in die Teilpopulationen Narkolepsie mit Kataplexie und Narkolepsie ohne Kataplexie gefordert [94].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stimulanzien sind nach Ziffer 44 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V) von der Verordnung ausgeschlossen. Ausnahmen zu dem Verordnungsaußchluss bestehen aktuell lediglich in den Indikationen Narkolepsie und hyperkinetischen Störungen bzw. Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörungen (im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie). Die Erstattungsfähigkeit von Sunosi® ist in dem Indikationsgebiet OSA derzeit nicht gegeben. Eine zusätzliche Ausnahmeregelung für das neue Indikationsgebiet wird derzeit im Gemeinsamen Bundesausschuss beraten. Aus diesem Grund wird zum jetzigen Zeitpunkt kein Dossier für das Indikationsgebiet OSA eingereicht.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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

Nicht zutreffend.

### 2.3 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.*

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Die allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel Sunosi® und die Beschreibung des Anwendungsgebietes erfolgten basierend auf der Fachinformation (Stand Februar 2020), aktuellen Fachartikeln und Leitlinien. Zu deren Identifikation wurden nicht systematische Literatur-recherchen durchgeführt.

Anhand der aktuellen deutschen Leitlinien und einer Recherche in der AMIS-Datenbank (Zugang über Internetportal des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)) wurden in Deutschland zugelassene Wirkstoffe in den Indikationsgebieten der Tagesschläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) identifiziert.

Die Beschreibung der Anwendungsgebiete und der Wirkmechanismen anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel erfolgte basierend auf den Fachinformationen, Rote Hand-Briefen und in einer nicht systematischen Literaturrecherche identifizierten Fachartikeln.

## **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. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Zusammenfassung der Merkmale - Sunosi. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx\\_146818\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146818/anx_146818_de.pdf), [Aufgerufen am: 27.01.2020]. 2020

2. Wisor, J. P., Nishino, S., Sora, I., Uhl, G. H., Mignot, E. et al. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci* 2001; 21(5): 1787-94.

3. Szabo, S. T., Blier, P. Functional and pharmacological characterization of the modulatory role of serotonin on the firing activity of locus coeruleus norepinephrine neurons. *Brain Res* 2001; 922(1): 9-20.

4. Szabo, S. T., Thorpy, M. J., Mayer, G., Peever, J. H., Kilduff, T. S. Neurobiological and immunogenetic aspects of narcolepsy: Implications for pharmacotherapy. *Sleep Med Rev* 2019; 43: 23-36.

5. Baladi, M. G., Forster, M. J., Gatch, M. B., Mailman, R. B., Hyman, D. L. et al. Characterization of the Neurochemical and Behavioral Effects of Solriamfetol (JZP-110), a

Selective Dopamine and Norepinephrine Reuptake Inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2018; 366(2): 367-376.

6. Unbehauen, T., Jähne, A., Riemann, D. Der Zusammenhang zwischen Sucht und Schlaf: Grundlagen der Schlafregulation. *SUCHT - Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis / Journal of Addiction Research and Practice* 2013; 59: 17-23.

7. Jones, B. E. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26(11): 578-86.

8. Sulzer, D., Sonders, M. S., Poulsen, N. W., Galli, A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog Neurobiol* 2005; 75(6): 406-33.

9. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Fachinformation Elvanse. URL: <https://www.shire.de/-/media/shire/shireglobal/shiregermany/pdf/files/product%20information/fi-elvanse.pdf>, [Aufgerufen am: 06.02.2020]. 2018

10. Carter, L. P., Henningfield, J. E., Wang, Y. G., Lu, Y., Kelsh, D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the human abuse liability of solriamfetol, a selective dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Psychopharmacol* 2018; 32(12): 1351-1361.

11. Malhotra, A., Shapiro, C., Pepin, J. L., Hedner, J., Ahmed, M. et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *Sleep* 2019.

12. Hasan, S., Pradervand, S., Ahnaou, A., Drinkenburg, W., Tafti, M. et al. How to keep the brain awake? The complex molecular pharmacogenetics of wake promotion. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(7): 1625-40.

13. Jazz Pharmaceuticals, Clinical Study Report ADX-N05-N202 A twelve-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallelgroup, multi-center study of the safety and efficacy of ADX-N05 in the treatment of excessive daytime sleepiness in subjects with narcolepsy [Aufgerufen am: 12.02.2019]. 2014

14. Jazz Pharmaceuticals, Clinical Study Report 14-003 - A twelve-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group, multicenter study of the safety and efficacy of JZP-110 [(R)-2-amino-3-phenylpropylcarbamate hydrochloride] in the treatment of excessive sleepiness in subjects with obstructive sleep apnea (OSA) [Aufgerufen am: 15.02.2019]. 2017

15. Deutsche Gesellschaft für Neurologie - S1 Leitlinie, Narkolepsie. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-056l\\_S1\\_Narkolepsie\\_2012\\_abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-056l_S1_Narkolepsie_2012_abgelaufen.pdf), [Aufgerufen am: 5.11.2019]. 2012
16. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest 2014; 146(5): 1387-1394.
17. Rodenbeck, A., Geisler, P., Schulz, H. III-4.2.1 Internationale Klassifikation von Schlafstörungen, 3. Version (ICSD-3). In: Schulz, H., Geisler, P., Rodenbeck, A., editors.: Kompendium Schlafmedizin. Springer. 2014.
18. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. URL: [https://www.dgsm.de/downloads/akkreditierung\\_ergebnisqualitaet/S3-Leitlinie\\_Nicht\\_erholsamer\\_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf](https://www.dgsm.de/downloads/akkreditierung_ergebnisqualitaet/S3-Leitlinie_Nicht_erholsamer_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf), [Aufgerufen am: 5.11.2019]. 2009
19. Shneerson JM.; Dauvilliers YA.; Plazzi G.; M. A., Garcia-Borreguero D The Impact of Narcolepsy and Its Treatment – A European Study. European Neurological Review 2008; 3(2): 105-108.
20. Mayer, G., Kotterba, S. Narkolepsie - Diagnose und Therapie. Deutsches Ärzteblatt 2001; Jg. 98(Heft 5): A249-A254.
21. Thorpy, M. J., Dauvilliers, Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. Sleep Med 2015; 16(1): 9-18.
22. Billiard, M., Bassetti, C., Dauvilliers, Y., Dolenc-Groselj, L., Lammers, G. J. et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006; 13(10): 1035-48.
23. Black, J., Swick, T., Bogan, R., Lai, C., Carter, L. P. Impact of sodium oxybate, modafinil, and combination treatment on excessive daytime sleepiness in patients who have narcolepsy with or without cataplexy. Sleep Med 2016; 24: 57-62.
24. American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. [Aufgerufen am: 05.03.2019]. 2001
25. Khatami, R., Luca, G., Baumann, C. R., Bassetti, C. L., Bruni, O. et al. The European Narcolepsy Network (EU-NN) database. J Sleep Res 2016; 25(3): 356-64.

26. Luca, G., Haba-Rubio, J., Dauvilliers, Y., Lammers, G. J., Overeem, S. et al. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res* 2013; 22(5): 482-95.
27. Ruoff, C., Rye, D. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(10): 1611-1622.
28. Overeem, S., Mignot, E., van Dijk, J. G., Lammers, G. J. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiological insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18(2): 78-105.
29. Daniels, E., King, M. A., Smith, I. E., Shneerson, J. M. Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res* 2001; 10(1): 75-81.
30. Dodel, R., Peter, H., Spottke, A., Noelker, C., Althaus, A. et al. Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2007; 8(7-8): 733-41.
31. Dodel, R., Peter, H., Walbert, T., Spottke, A., Noelker, C. et al. The socioeconomic impact of narcolepsy. *Sleep* 2004; 27(6): 1123-8.
32. Jennum, P., Ibsen, R., Kjellberg, J. Long-term health and socioeconomic consequences of childhood and adolescent-onset of narcolepsy. *Sleep Med* 2020; 67: 23-27.
33. Jennum, P., Ibsen, R., Petersen, E. R., Knudsen, S., Kjellberg, J. Health, social, and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners. *Sleep Med* 2012; 13(8): 1086-93.
34. Kallweit, U., Bassetti, C. L. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(8): 809-817.
35. Nishino, S., Sakurai, E., Nevsimalova, S., Yoshida, Y., Watanabe, T. et al. Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep* 2009; 32(2): 175-80.
36. Mignot, E. J. History of narcolepsy at Stanford University. *Immunol Res* 2014; 58(2-3): 315-39.

37. Oberle, D., Drechsel-Bauerle, U., Schmidtman, I., Mayer, G., Keller-Stanislawski, B. Incidence of Narcolepsy in Germany. *Sleep* 2015; 38(10): 1619-28.
38. Ahmed, S. S., Schur, P. H., MacDonald, N. E., Steinman, L. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun* 2014; 50: 1-11.
39. Miller, E., Andrews, N., Stellitano, L., Stowe, J., Winstone, A. M. et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ* 2013; 346: f794.
40. Montplaisir, J., Petit, D., Quinn, M. J., Ouakki, M., Deceuninck, G. et al. Risk of narcolepsy associated with inactivated adjuvanted (AS03) A/H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine in Quebec. *PLoS One* 2014; 9(9): e108489.
41. Sarkanen, T. O., Alakuijala, A. P. E., Dauvilliers, Y. A., Partinen, M. M. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2017; 38: 177-186.
42. Abad, V. C., Guilleminault, C. New developments in the management of narcolepsy. *Nat Sci Sleep* 2017; 9: 39-57.
43. Barateau, L., Lopez, R., Dauvilliers, Y. Management of Narcolepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18(10): 43.
44. Barateau, L., Lopez, R., Dauvilliers, Y. Treatment Options for Narcolepsy. *CNS Drugs* 2016; 30(5): 369-79.
45. Bhattarai, J., Sumerall, S. Current and Future Treatment Options for Narcolepsy: A Review. *Sleep Sci* 2017; 10(1): 19-27.
46. Bioprojet Pharma, Fachinformation Pitolisant [Aufgerufen am: 19.07.2019]. 2018
47. Teva, Fachinformation Modafinil. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 04.12.2018]. 2015
48. UCB Pharma, Fachinformation Natriumoxybat. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 04.12.2018]. 2018

49. Novartis Pharma, Fachinformation Ritalin. URL: <https://www.fachinfo.de>, [Aufgerufen am: 04.12.2018]. 2018
50. Lehert, P., Falissard, B. Multiple Treatment Comparison in Narcolepsy: a Network Meta-analysis. *Sleep* 2018.
51. Dauvilliers, Y., Bassetti, C., Lammers, G. J., Arnulf, I., Mayer, G. et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013; 12(11): 1068-75.
52. Kollb-Sielecka, M., Demolis, P., Emmerich, J., Markey, G., Salmonson, T. et al. The European Medicines Agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Sleep Med* 2017; 33: 125-129.
53. Romigi, A., Vitrani, G., Lo Giudice, T., Centonze, D., Franco, V. Profile of pitolisant in the management of narcolepsy: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 2665-2675.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss, 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 – Pitolisant. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-255/2017-01-19\\_Geltende-Fassung\\_Pitolisant\\_D-250.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-255/2017-01-19_Geltende-Fassung_Pitolisant_D-250.pdf), [Aufgerufen am: 28.11.2019]. 2017
55. Blackwell Publishing Ltd., Billiard, M., Dauvilliers, Y., Dolenc-Groselj, L., Lammers, G. J., Mayer, G. et al. Management of narcolepsy in adults. *European Handbook of Neurological Management*: Volume 1. URL: [https://www.eaneurology.org/fileadmin/user\\_upload/guideline\\_papers/EFNS\\_guideline\\_2011\\_Management\\_of\\_narcolepsy\\_in\\_adults.pdf](https://www.eaneurology.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2011_Management_of_narcolepsy_in_adults.pdf), [Aufgerufen am: 28.11.2018]. 2011
56. Morgenthaler, T. I., Kapur, V. K., Brown, T., Swick, T. J., Alessi, C. et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007; 30(12): 1705-11.
57. European Medicines Agency, Fragen und Antworten zu der Überprüfung von Modafinilhaltigen Arzneimitteln URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-modafinil-re-examination\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-modafinil-re-examination_de.pdf), [Aufgerufen am: 07.02.2020]. 2011

58. Cephalon, Roter-Hand-Brief: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zum Zusammenhang von Vigil® (Modafinil) mit schwerem Hautausschlag und psychischen Symptomen. URL:

[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/info-vigil.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/info-vigil.pdf?__blob=publicationFile&v=2), [Aufgerufen am: 28.06.2019]. 2008

59. European Medicines Agency, Modafinil - EMEA-H-A31-1186 - ANHANG II WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modafinil-article-31-referral-annex-i-ii-iii-iv\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modafinil-article-31-referral-annex-i-ii-iii-iv_de.pdf), [Aufgerufen am: 17.09.2019]. 2010

60. Zulassungsinhaber von modafinilhaltigen Arzneimitteln, Modafinil: Mögliches Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-modafinil.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-modafinil.pdf?__blob=publicationFile&v=2), [Aufgerufen am: 28.06.2019]. 2019

61. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung, S3-Leitlinie Nichterholsamer Schlaf/Schlafstörungen– Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen. URL: [https://www.dgsm.de/downloads/aktuelles/S3%20LL%20Nichterholsamer%20Schlaf%20Kap%20SBAS%2011818\\_20\\_s2\\_2017.pdf](https://www.dgsm.de/downloads/aktuelles/S3%20LL%20Nichterholsamer%20Schlaf%20Kap%20SBAS%2011818_20_s2_2017.pdf), [Aufgerufen am: 30.11.2018]. 2017

62. Lurie, A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol* 2011; 46: 1-42.

63. Koehler, U., Apelt, S., Augsten, M., Dette, F., Jerrentrup, L. et al. [Daytime sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea (OSA) - pathogenetic factors]. *Pneumologie* 2011; 65(3): 137-42.

64. IQWiG, Obstruktive Schlafapnoe URL: [https://www.gesundheitsinformation.de/obstruktive-schlafapnoe.2120.de.pdf?all\\_backgrounds=0&all\\_details=0&all\\_lexicons=0&all\\_reports=0&overview=1&print=1&theme=0](https://www.gesundheitsinformation.de/obstruktive-schlafapnoe.2120.de.pdf?all_backgrounds=0&all_details=0&all_lexicons=0&all_reports=0&overview=1&print=1&theme=0), [Aufgerufen am: 07.01.2020]. 2015

65. Brostrom, A., Johansson, P., Stromberg, A., Albers, J., Martensson, J. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome--patients' perceptions of their sleep and its effects on their life situation. *J Adv Nurs* 2007; 57(3): 318-27.

66. Stepnowsky, C., Sarmiento, K. F., Bujanover, S., Villa, K. F., Li, V. W. et al. Comorbidities, Health-Related Quality of Life, and Work Productivity Among People With Obstructive Sleep Apnea With Excessive Sleepiness: Findings From the 2016 US National Health and Wellness Survey. *J Clin Sleep Med* 2019; 15(2): 235-243.
67. Leger, D., Stepnowsky, C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2020; 51: 101275.
68. Reimer, M. A., Flemons, W. W. Quality of life in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2003; 7(4): 335-49.
69. Breugelmans, J. G., Ford, D. E., Smith, P. L., Punjabi, N. M. Differences in patient and bed partner-assessed quality of life in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(5): 547-52.
70. Goncalves, M. A., Paiva, T., Ramos, E., Guilleminault, C. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest* 2004; 125(6): 2091-6.
71. Somers, V. K., White, D. P., Amin, R., Abraham, W. T., Costa, F. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008; 118(10): 1080-111.
72. McNicholas, W. T. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2): 154-60.
73. Zucconi, M., Ferri, R. ESRS - Sleep Medicine Textbook Chapter B1. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures 2014: 95-109.
74. Epstein, L. J., Kristo, D., Strollo, P. J., Jr., Friedman, N., Malhotra, A. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(3): 263-76.
75. Mason, M., Cates, C. J., Smith, I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(7): CD011090.

76. Mason, M., Welsh, E. J., Smith, I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(5): CD003002.

77. Randerath, W. J., Verbraecken, J., Andreas, S., Bettge, G., Boudewyns, A. et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011; 37(5): 1000-28.

78. Randerath, W. J., Hein, H., Arzt, M. E., Galetke, W., Nilius, G. et al. Konsensuspapier zur Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *J. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 2014; 18: 34-52.

79. Qaseem, A., Holty, J. E., Owens, D. K., Dallas, P., Starkey, M. et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013; 159(7): 471-83.

80. Bratton, D. J., Gaisl, T., Schlatzer, C., Kohler, M. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(11): 869-78.

81. Chai, C. L., Pathinathan, A., Smith, B. Continuous positive airway pressure delivery interfaces for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4): CD005308.

82. Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B. H., White, J., Wright, J. et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3): CD001106.

83. Patel, S. R., White, D. P., Malhotra, A., Stanchina, M. L., Ayas, N. T. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163(5): 565-71.

84. McDaid, C., Griffin, S., Weatherly, H., Duree, K., van der Burgt, M. et al. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2009; 13(4): iii-iv, xi-xiv, 1-119, 143-274.

85. McDaid, C., Duree, K. H., Griffin, S. C., Weatherly, H. L., Stradling, J. R. et al. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 2009; 13(6): 427-36.

86. Levy, P., Kohler, M., McNicholas, W. T., Barbe, F., McEvoy, R. D. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15015.
87. Madbouly, E. M., Nadeem, R., Nida, M., Molnar, J., Aggarwal, S. et al. The role of severity of obstructive sleep apnea measured by apnea-hypopnea index in predicting compliance with pressure therapy, a meta-analysis. *Am J Ther* 2014; 21(4): 260-4.
88. Weaver, T. E., Grunstein, R. R. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2): 173-8.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss Einleitung des Beratungsverfahrens – Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen nach § 135 Abs. 1 SGB V. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/3342/>, [Aufgerufen am: 22.10.2019]. 2019
90. IQWiG, Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen - Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) - Auftrag N18-03. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/n-projekte/n18-03-unterkieferprotrusionsschiene-bei-leichter-bis-mittelgradiger-obstruktiver-schlafapnoe-bei-erwachsenen.9673.html>, [Aufgerufen am: 22.10.2019].
91. Freemantle, N. Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: should we lock the crazy aunt in the attic? *BMJ* 2001; 322(7292): 989-91.
92. Gasa, M., Tamisier, R., Launois, S. H., Sapene, M., Martin, F. et al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 2013; 22(4): 389-97.
93. Fritze, J. e. a. Psychostimulanzien: Spektrum der Verordnungen und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2017; 24: 56-62.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-065, Solriamfetol zur Behandlung der exzessiven Schläfrigkeit [Aufgerufen am: 24.07.2019]. 2019