

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pitolisant (Ozawade®)

Bioprojet Deutschland GmbH
als örtlicher Vertreter von Bioprojet Pharma SAS

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.10.2021

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 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 | 10 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 10 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 11 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 11 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 12 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| 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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 11 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung der Wirkmechanismus von Pitolisant. H ₁ , H ₂ : Histamin-Rezeptoren, H ₃ R: Histamin-H ₃ -Autorezeptor; G _i : inhibitorisches G-Protein; G _s : stimulierendes G-Protein; ACh: Acetylcholin; DA: Dopamin; NA: Noradrenalin. (Abbildung modifiziert nach Lin 2000) | 8 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|---------------------------------|--|
| ACh | Acetylcholin |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| cAMP | Zyklisches Adenosinmonophosphat |
| CPAP | Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (continuous positive airway pressure) |
| DA | Dopamin |
| DEA | Drug Enforcement Administration |
| EDS | Übermäßige Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness) |
| G _i | Inhibitorisches G-Protein |
| G _s | Stimulierendes G-Protein |
| H ₁ , H ₂ | Histamin-Rezeptoren |
| H ₃ R | Histamin-H ₃ -Autorezeptor |
| NA | Noradrenalin |
| OSA | Obstruktive Schlafapnoe |
| PZN | Pharmazentralnummer |

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: | Pitolisant |
| Handelsname: | Ozawade |
| ATC-Code: | N07XX11 |

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 |
|--|------------------|------------|------------------|
| Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung | | | |
| 17550472 | EU/1/21/1546/001 | 4,5 mg | 30 Filmtabletten |
| 17550489 | EU/1/21/1546/002 | 18 mg | 30 Filmtabletten |
| 17550495 | EU/1/21/1546/003 | 18 mg | 90 Filmtabletten |

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.

Pitolisant ist ein potenter, oral wirksamer Histamin-H₃-Rezeptor-Antagonist bzw. inverser Agonist, der durch die Blockade der Histamin-H₃-Autorezeptoren die Aktivität der histaminergen Neuronen des Gehirns steigert und dadurch den Wachzustand fördert. Zudem werden in Anwesenheit von Pitolisant vermehrt die Neurotransmitter Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin aus nicht-histaminergen Neuronen freigesetzt, welche ebenfalls zu einer gesteigerten Wachheit führen. Daher wird Pitolisant zur Behandlung von übermäßiger Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) eingesetzt (Bioprojet Pharma 2021).

Die übermäßige Tagesschläfrigkeit und die ihr zugrunde liegende Krankheit OSA gehen mit deutlichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität einher (Akashiba *et al.* 2002; Parish und Lyng 2003). Obstruktive Schlafapnoe beschreibt das wiederholte Kollabieren der oberen Atemwege während des Schlafens, was zu Schnarchen, Atemaussetzern, aber auch bis hin zu Erstickungsanfällen führen kann, wodurch die natürliche, nächtliche Regeneration durch das Schlafen generell verringert ist (Mannarino *et al.* 2012). Die daraus resultierende, übermäßige Tagesschläfrigkeit stellt ein Leitsymptom der OSA dar, welches maßgeblich für die verminderte Lebensqualität der Patienten verantwortlich ist (Moyer *et al.* 2001). Müdigkeit und Konzentrationsschwächen können sich insbesondere im Arbeitsumfeld negativ bemerkbar machen und in Situationen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (z.B. Verkehrsteilnahme, Umgang mit Gefahrgütern, kognitiv anspruchsvolle Arbeiten, u. ä.), auch weitreichende Folgen haben (Garbarino *et al.* 2016a; Garbarino *et al.* 2016b). Auch Privat- und Sozialleben leiden oftmals, da eine aktive Partizipation daran durch die EDS nicht mehr uneingeschränkt möglich ist (Al Lawati *et al.* 2009; Parish und Lyng 2003).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie bezifferte die weltweite Zahl der OSA-Patienten auf ca. 936 Millionen (Benjafield *et al.* 2019), wobei sich insbesondere bei Parametern wie Alter, Geschlecht oder Body-Mass-Index erhebliche Unterschiede in der Prävalenz zeigen (Senaratna *et al.* 2017). Speziell für Deutschland ergaben die Daten der SHIP-Studie für moderate bis

schwere OSA eine Prävalenz von 21,2 % und für OSA mit EDS eine Prävalenz von 6,3 % (Fietze *et al.* 2019).

Mit der Vielzahl an Faktoren und Begleiterkrankungen, die zu OSA führen (Mannarino *et al.* 2012; Pinto *et al.* 2016), muss eine Therapie der Grunderkrankung OSA patientenindividuell erfolgen. Zur Behandlung des Leitsymptoms EDS könnte Pitolisant durch seine selektive Wirkung und gute Verträglichkeit jedoch bei vielen Patienten eingesetzt werden und somit auch zu einer verbesserten Lebensqualität beitragen (Harwell und Fasinu 2020).

Wirksamkeit durch selektive Ausschüttung von Neurotransmittern

Basierend auf der Entdeckung des Histamin-H₃-Rezeptors in den 1980er Jahren und weiteren Forschungen zur histaminergen Reizweiterleitung, wurde mit Pitolisant (ehemals auch Tripolisant) ein inverser Agonist entdeckt, der die endogene Reduktion der Histamin-Ausschüttung nicht nur unterbinden, sondern die Rezeptoraktivität auch unter das Basislevel senken kann (Khilnani und Khilnani 2011). Inverse Agonisten setzen die Aktivität der Rezeptoren herab und können dadurch eine ähnliche Wirkung wie Antagonisten aufweisen (Schwartz 2011). Dabei bindet Pitolisant, ein Piperidin-Derivat, an Histamin-H₃-Rezeptoren, welche in enger Verbindung mit der Regulation der Wachheit stehen (Monti *et al.* 1991; Thakkar 2011). Bei Bindung an den Rezeptor werden die Histamin-Ausschüttung im Gehirn und die Freisetzung der Neurotransmitter Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin erhöht, wodurch eine gesteigerte Wachheit erreicht wird (Schwartz 2011).

Im Normalzustand führt die Aktivierung des präsynaptischen H₃-Rezeptors durch die Dissoziation des inhibitorischen G-Proteins (G_i) zu einer Hemmung der L-Histidin-Decarboxylase und verhindert eine weitere Histamin-Ausschüttung in den synaptischen Spalt. Am nicht-histaminergen Neuron führt die Dissoziation des inhibitorischen G-Proteins zur Begrenzung der Ausschüttung von Neurotransmittern. Bei Bindung von Pitolisant an die Transmembrandomäne des H₃-Rezeptors wird die Dissoziation des G_i-Proteins verhindert. Damit wird die im Normalzustand bestehende Hemmung der Histaminfreisetzung und -produktion aus L-Histidin durch Pitolisant aufgehoben und führt am präsynaptischen histaminergen Neuron zu einer verstärkten Ausschüttung von Histamin. Dieses bindet postsynaptisch an H₁- und H₂-Rezeptoren und führt über die Aktivierung stimulierender G-Proteine (G_s) zu einer erhöhten Wachheit. Am präsynaptischen nicht-histaminergen Neuron bewirkt die Anwesenheit von Pitolisant zudem die Ausschüttung der Neurotransmitter Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin, welche dann ebenfalls anregend auf postsynaptische Neuronen wirken. Somit wirkt Pitolisant als inverser Agonist, der einerseits eine höhere Histaminausschüttung hervorruft und andererseits die Freisetzung von Neurotransmittern induziert. (Abbildung 1; Ligneau *et al.* 2007; Lin 2000; Schwartz 2011).

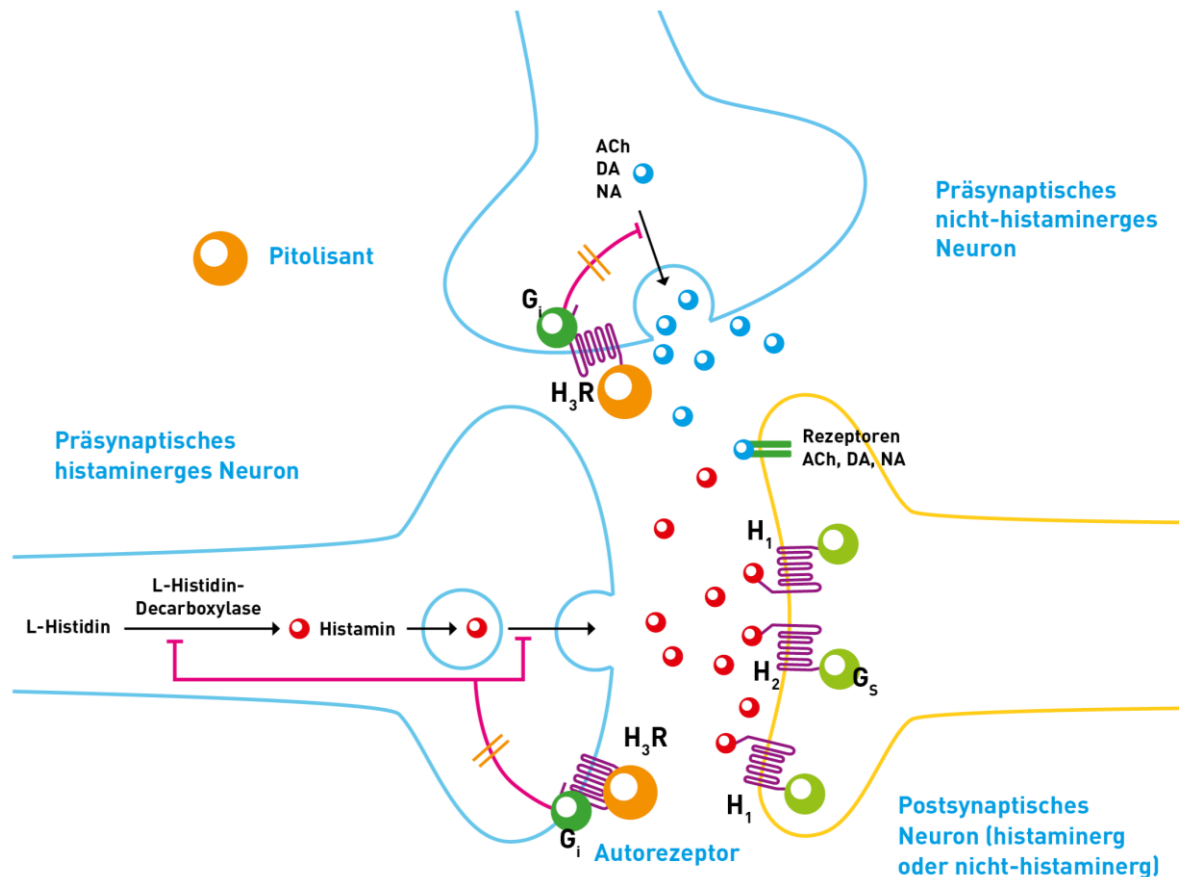


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Wirkmechanismen von Pitolisant. H₁, H₂: Histamin-Rezeptoren, H₃R: Histamin-H₃-Autorezeptor; G_i: inhibitorisches G-Protein; G_s: stimulierendes G-Protein; ACh: Acetylcholin; DA: Dopamin; NA: Noradrenalin. (Abbildung modifiziert nach Lin 2000)

Im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen zur Behandlung von EDS, wie zum Beispiel Solriamfetol (zur Behandlung von EDS bei Narkolepsie und OSA) oder Modafinil (zur Behandlung von EDS bei Narkolepsie), führt die Einnahme von Pitolisant jedoch zu keiner erhöhten Dopamin-Ausschüttung im Striatum am Nucleus accumbens, welcher eine zentrale Rolle im Belohnungs- und Suchtverhalten einnimmt (Uguen *et al.* 2013). Daher kann das Suchtpotenzial von Pitolisant als äußerst gering eingestuft werden (Bioprojet Pharma 2021; Dauvilliers *et al.* 2013).

Dies wurde in einer Studie zum Missbrauchspotenzial von Pitolisant auch eindrücklich belegt (Setnik *et al.* 2020). Es zeigte sich nicht nur ein signifikant geringeres Missbrauchspotenzial von Pitolisant gegenüber dem Vergleichsarm mit Phentermin, sondern auch ein insgesamt günstiges Gesamtprofil, ähnlich dem Placebo-Arm der Studie. Das Sucht- und Missbrauchspotenzial von Pitolisant kann entsprechend vergleichbar mit Placebo eingestuft werden. In den Zulassungsstudien HAROSA I und HAROSA II wurde das Suchtpotenzial von Pitolisant nochmals im Endpunkt Amphetamine-Like-Withdrawal-Symptoms untersucht, wobei ebenfalls keinerlei Anzeichen für einen möglichen Missbrauch des Arzneimittels auftraten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(Dauvilliers *et al.* 2020; Pépin *et al.* 2021). Die selektive Wirkung von Pitolisant beugt somit einer missbräuchlichen Nutzung vor, was sich auch in der DEA-Bewertung als „non-scheduled drug“ (Hoffman 2019) und der unabhängigen ATC-Klassifizierung unter „Andere Mittel für das Nervensystem“ (N07X), im Gegensatz zu „Psychostimulanzien, Mittel zur Behandlung der ADHS und Nootropika“ (N06B), widerspiegelt (BfArM 2021).

Für die spezifische Behandlung des Hauptsymptoms EDS bei OSA stand als Arzneimittel bisher nur das potenzielle Psychostimulans Solriamfetol zur Verfügung. Mit der Zulassung von Pitolisant (Ozawade®) ist nun erstmals eine therapeutische Option für die Behandlung von EDS bei OSA verfügbar, die kein Suchtpotenzial aufweist. Der Wirkstoff Pitolisant ist unter dem Handelsnamen Wakix® außerdem für die Behandlung der EDS bei Narkolepsie zugelassen und zeigt dort eine gute Wirksamkeit (Lamb 2020). In dem für die Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet, zur Behandlung von EDS bei Patienten mit OSA, liegen Tabletten mit den Wirkstärken 4,5 mg und 18 mg vor. Als Dosierung ist die niedrigste effektive Dosis (4,5 mg, 9 mg oder 18 mg) vorgesehen (Bioprojet Pharma 2021; vgl. Tabelle 2-2). Pitolisant liegt als Pitolisant-Hydrochlorid vor und wird gemäß Fachinformation als Filmtablette oral eingenommen. Die Dosisangaben 4,5 mg bzw. 18 mg entsprechen dabei 5 mg bzw. 20 mg Pitolisant-Hydrochlorid, was wiederum 4,45 mg bzw. 17,8 mg reinem Pitolisant entspricht. Pitolisant wird schnell absorbiert und erreicht nach etwa drei Stunden die höchste Plasmakonzentration bei einer Serumbindung von über 90 % und annähernd gleicher Verteilung zwischen Plasma und roten Blutzellen. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt ca. 10 – 12 Stunden, eine Steady-State-Konzentration wird bei wiederholter Einnahme nach etwa 5 – 6 Tagen erreicht. Pitolisant wird zu inaktiven, konjugierten und nicht-konjugierten Glycinen und Glucoroniden verstoffwechselt und in erster Linie mit dem Urin ausgeschieden (Bioprojet Pharma 2021).

Zusammenfassend basiert der Wirkmechanismus von Pitolisant auf der Förderung der Wachheit über die Steigerung der Aktivität der histaminergen Neuronen des Gehirns durch die Blockade der Histamin-Autorezeptoren und der Ausschüttung der Neurotransmitter Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin aus nicht-histaminergen Neuronen. Mit Pitolisant bietet sich eine Behandlungsmöglichkeit für EDS bei erwachsenen Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder die eine solche Therapie nicht vertragen haben, verringert werden kann.

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 Dossiers 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 |
|--|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Ozawade wird angewendet, zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), 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 oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde. | Nein | 22.07.2021 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. CPAP: kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; EDS: übermäßige Tagesschläfrigkeit; OSA: obstruktive Schlafapnoe | | | |

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

Die in Tabelle 2-3 aufgeführten Angaben wurden der Fachinformation für Pitolisant entnommen (Bioprojet Pharma 2021).

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.

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|----------------------------------|
| Keine | |
| | |

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.

Der Wirkmechanismus von Pitolisant wurde auf Basis der Fachinformation sowie Sekundärliteratur dargestellt (siehe Referenzliste). Sekundärliteratur wurde durch eine orientierende Literatursuche in PubMed identifiziert.

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. Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, Omori C, Saito O, Majima T und Horie T (2002). Relationship Between Quality of Life and Mood or Depression in Patients With Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest* 122, 861-865.
2. Al Lawati NM, Patel SR und Ayas NT (2009). Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis* 51, 285-293.
3. Benjafield A, Ayas N, Eastwood P, Heinzer R, Ip M, Morrell M, Nunez C, Patel S, Penzel T, Pépin J-L, *et al.* (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 7.
4. BfArM (2021). Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf> [Zugriffsdatum: 17.03.2021].
5. Bioprojet Pharma (2021). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Ozawade 4,5 mg/18 mg Filmtabletten. Stand Juli 2021.
6. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, Lehert P, Ding C-L, Lecomte J-M, Schwartz J-C (2013). Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology* 12, 1068-1075.
7. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T, Georgiev O, Tiholov R, Lecomte I, Tamiés R, Levy P, *et al.* (2020). Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 201, 1135-1145.
8. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, Glaser S, Glos M, Schmidt CO, Stubbe B, *et al.* (2019). Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res* 28, e12770.
9. Garbarino S, Durando P, Guglielmi O, Dini G, Bersi F, Fornarino S, Toletone A, Chiorri C und Magnavita N (2016a). Sleep apnea, sleep debt and daytime sleepiness are independently associated with road accidents. A cross-sectional study on truck drivers. *PloS one* 11, e0166262.
10. Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, Mancardi GL und Magnavita N (2016b). Risk of occupational accidents in workers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep* 39, 1211-1218.
11. Harwell V und Fasinu PS (2020). Pitolisant and Other Histamine-3 Receptor Antagonists- An Update on Therapeutic Potentials and Clinical Prospects. *Medicines (Basel)* 7, 55.
12. Hoffman M (2019). Pitolisant Approved for Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy. Verfügbar unter: <https://www.neurologylive.com/view/pitolisant-approved-for-excessive-daytime-sleepiness-in-narcolepsy> [Zugriffsdatum: 5.11.2020].
13. Khilnani G und Khilnani AK (2011). Inverse agonism and its therapeutic significance. *Indian J Pharmacol* 43, 492-501.

14. Lamb YN (2020). Pitolisant: A Review in Narcolepsy with or without Cataplexy. *CNS Drugs* 34, 207-218.
15. Ligneau X, Landais L, Perrin D, Piriou J, Uguen M, Denis E, Robert P, Parmentier R, Anacleit C, Lin JS, *et al.* (2007). Brain histamine and schizophrenia: potential therapeutic applications of H3-receptor inverse agonists studied with BF2.649. *Biochemical pharmacology* 73, 1215-1224.
16. Lin JS (2000). Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep Med Rev* 4, 471-503.
17. Mannarino MR, Di Filippo F und Pirro M (2012). Obstructive sleep apnea syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 23, 586-593.
18. Monti JM, Jantos H, Boussard M, Allier H, Orellana C und Olivera S (1991). Effects of selective activation or blockade of the histamine H3 receptor on sleep and wakefulness. *European Journal of Pharmacology* 205, 283-287.
19. Moyer CA, Sonnad SS, Garetz SL, Helman JI und Chervin RD (2001). Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *Sleep medicine* 2, 477-491.
20. Parish JM und Lyng PJ (2003). Quality of Life in Bed Partners of Patients With Obstructive Sleep Apnea or Hypopnea After Treatment With Continuous Positive Airway Pressure. *Chest* 124, 942-947.
21. Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, Partinen M, Fietze I, Belev G, Dokic D, *et al.* (2021). Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. *Chest* 159, 1598-1609.
22. Pinto JA, Ribeiro DK, Cavallini AFdS, Duarte C und Freitas GS (2016). Comorbidities associated with obstructive sleep apnea: a retrospective study. *International archives of otorhinolaryngology* 20, 145-150.
23. Schwartz J-C (2011). The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *British Journal of Pharmacology* 163, 713-721.
24. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS und Dharmage SC (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 34, 70-81.
25. Setnik B, McDonnell M, Mills C, Scart-Grès C, Robert P, Dayno JM und Schwartz J-C (2020). Evaluation of the abuse potential of pitolisant, a selective H3-receptor antagonist/inverse agonist, for the treatment of adult patients with narcolepsy with or without cataplexy. *Sleep* 43, zsz252.
26. Thakkar MM (2011). Histamine in the regulation of wakefulness. *Sleep Medicine Reviews* 15, 65-74.
27. Uguen M, Perrin D, Belliard S, Ligneau X, Beardsley P, Lecomte J und Schwartz J (2013). Preclinical evaluation of the abuse potential of Pitolisant, a histamine H3 receptor inverse agonist/antagonist compared with Modafinil. *British Journal of Pharmacology* 169, 632-644.