

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: 14.11.2022

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 | 11 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 11 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 11 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2..... | 12 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 13 |

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 | 11 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 12 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 2-1: Präpro-Orexin, Orexin-Neuropeptide und Orexin-Rezeptoren, basierend auf Jöhren et al. (2004), modifiziert durch Ventzke (2019)..... | 7 |
| Abbildung 2-2: Orexin als Teil des Erregungssystems, basierend auf Sakurai (2007); Modifiziert durch Idorsia (2022)..... | 8 |
| Abbildung 2-3: Eigene Darstellung des Wirkmechanismus von Daridorexant, basierend auf Jöhren et al. (2004), modifiziert durch Ventzke (2019)..... | 10 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| DORA | Dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. <i>European Medicines Agency</i>) |
| GABA | γ -Aminobuttersäure (Gammaaminobuttersäure) |
| LC | Locus coeruleus |
| LDT | Laterodorsaler tegmentaler Kern (engl. <i>Laterodorsal Tegmental Nucleus</i>) |
| LHA | Lateraler Hypothalamusbereich (engl. <i>Lateral Hypothalamic Area</i>) |
| Non-REM | Non- rapid eye movement |
| OX1R | Orexin-1-Rezeptor |
| OX2R | Orexin-2-Rezeptor |
| PH | Posteriorer Hypothalamus |
| PPT | Pädunkulopontiner Tegmentalkern (engl. <i>Pedunculopontine Nucleus</i>) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| REM-Schlaf | <i>Rapid eye movement</i> – Schlaf |
| TMN | Nucleus tuberomammillaris (engl. <i>Tuberomammillary Nucleus</i>) |
| VTA | Ventraler tegmentaler Bereich (engl. <i>Ventral Tegmental Area</i>) |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung wird eine gendergerechte Sprache verwendet, soweit dies mit der vorhandenen Evidenz vereinbar ist. Bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern wird eine neutrale Form verwendet, insofern dies möglich ist. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter (w/m/d). Eine ggf. dennoch vorhandene verkürzte Sprachform oder mit Sternchen (*) hat lediglich formale Gründe und beinhaltet keinerlei Wertung.

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 0); 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 0 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: | noch nicht zugewiesen |

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 |
|---------------------------|------------------|------------|---------------|
| 18113064 | EU/1/22/1638/005 | 25 mg | 20 Tabletten |
| 18113093 | EU/1/22/1638/006 | 50 mg | 20 Tabletten |

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 und dessen Funktionen sind maßgeblich an der Regulierung und Stabilisierung verschiedener Gehirnaktivitäten beteiligt (Soya und Sakurai, 2020). Insbesondere ist das Orexin-System für die Regulierung von Schlaf und Wachheit zuständig. Wird zu viel Orexin ausgeschüttet, kann das den Schlaf-Wach-Rhythmus stören, da der Körper vermehrt im Wachzustand bleibt (Sakurai, 2007, Hagan et al., 1999).

Das Orexin-Gen liegt auf dem Chromosom 17 am Locus 17q21-22. Es kodiert das Vorläuferprotein Präproorexin, das aus 131 Aminosäuren besteht. Durch proteolytische Spaltung von Präproorexin, wie in Abbildung 2-1 zu sehen ist, entstehen die Proteine Orexin A und Orexin B. Orexin A und B gehören zu den Neuropeptiden, werden in den lateralen Hypothalamusbereichen synthetisiert (de Lecea et al., 1998) und aktivieren in unterschiedlichem Ausmaß die Orexin-1- und Orexin-2-Rezeptoren. Das Orexin-Peptid A besteht aus 33 Aminosäureresten und Orexin B aus 28 Aminosäureresten, die eine Aminosäuren-Sequenzhomogenität von 48 % besitzen. Während das Orexin A einen N-terminalen Pyroglutamyl- und einen C-terminalen Amid-Rest besitzt, hat das Orexin B nur eine Amid-Gruppe am C-terminalen Ende (Sakurai et al., 1998).

Während der Orexin-Rezeptor 2 eine hohe Affinität sowohl zu Orexin A als auch zu Orexin B aufweist, besitzt der Orexin-Rezeptor 1 zu Orexin A eine 100- bis 1000-fach erhöhte Affinität als zu Orexin B. Die Übereinstimmung der Aminosäuren der Orexin-Rezeptoren liegt bei 64 % (Sutcliffe und de Lecea, 2002).

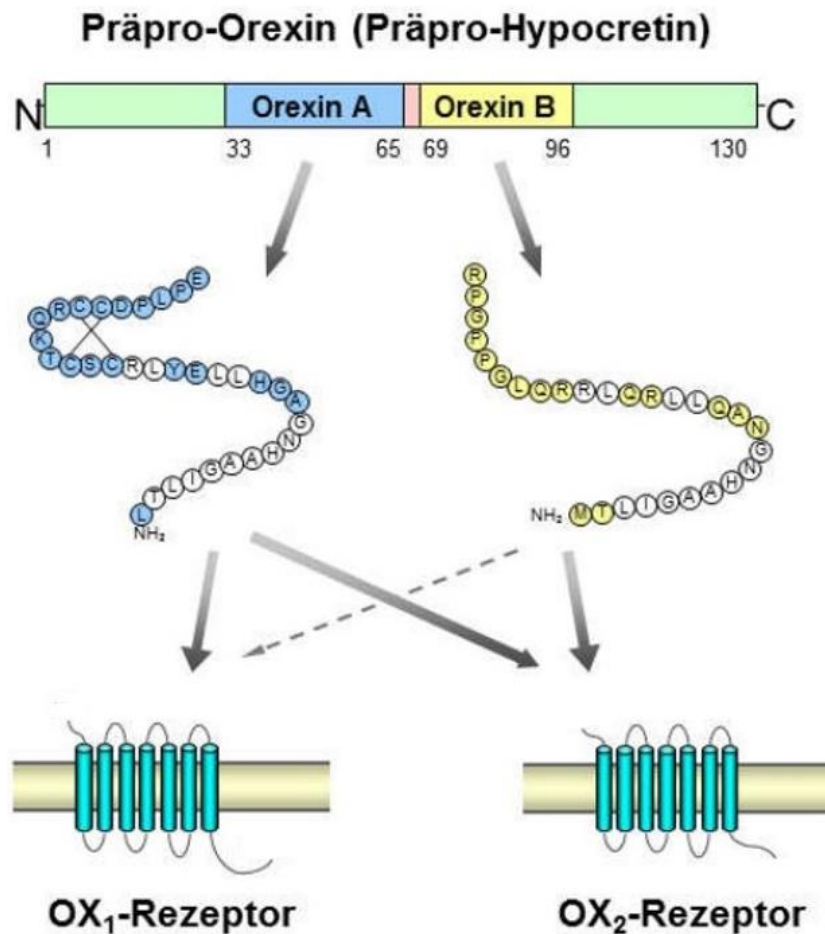


Abbildung 2-1: Präpro-Orexin, Orexin-Neuropeptide und Orexin-Rezeptoren, basierend auf Jöhren et al. (2004), modifiziert durch Ventzke (2019)

Orexin-produzierende Neuronen sind während des Wachzustands aktiv und ruhen während des Schlafes (Roch et al., 2021, Sakurai, 2007). Diese Orexin-Neuronen projizieren zu unterschiedlichen wachmachenden Neuronenpopulationen, unter anderem (siehe auch Abbildung 2-2; (Eggermann et al., 2001, Hagan et al., 1999, Lee et al., 2005, Liu et al., 2002, Yamanaka et al., 2002)):

- noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus, welche hauptsächlich Orexin-1-Rezeptor (OX1R) exprimieren
- histaminergen Neuronenpopulationen des tuberomammillären Kerns, welche hauptsächlich Orexin-2-Rezeptor (OX2R) exprimieren
- serotonerge Neuronen der dorsalen Raphe, welche sowohl OX1R als auch OX2R exprimieren)
- dopaminergen Neuronen, welche sowohl OX1R als auch OX2R exprimieren

- cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns und des ventralen tegmental Areal, welche jeweils OX1R und OX2R exprimieren

Die Hauptwirkung der Orexine besteht darin, dass sie den Wachzustand stabilisieren. Orexin wird ausgeschüttet und bindet an die Orexin-Rezeptoren, wodurch wiederum verschiedene Botenstoffe, wie oben beschrieben Dopamin, Serotonin oder Histamin, aus unterschiedlichen Hirnarealen ausgeschüttet werden (siehe auch Abbildung 2-2). Dies geschieht durch Aktivierung der wachmachenden Bereiche des zentralen Nervensystems (de Lecea et al., 1998, Scammell et al., 2017).

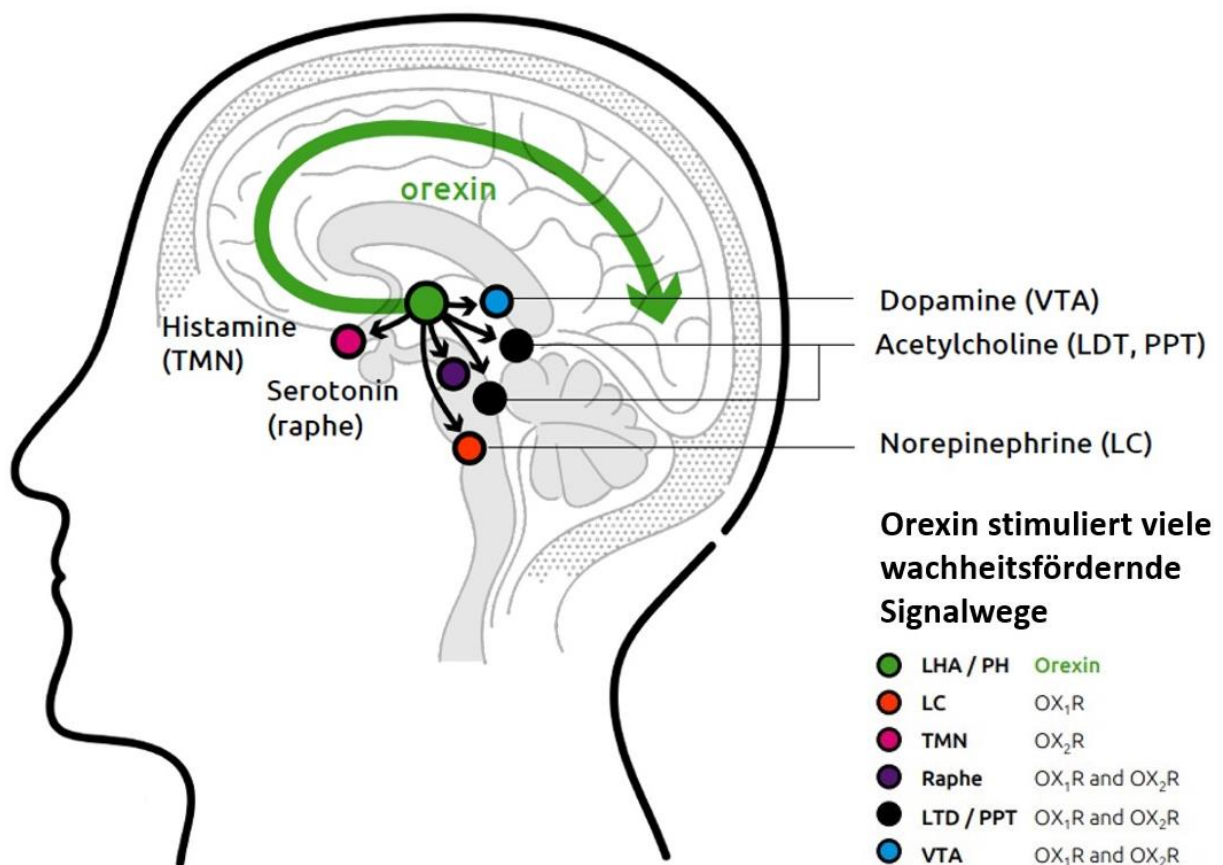


Abbildung 2-2: Orexin als Teil des Erregungssystems, basierend auf Sakurai (2007);
Modifiziert durch Idorsia (2022)

Die Insomnische Störung

Die vermehrte Ausschüttung von Orexinen, die wachmachende Bereiche aktivieren und den Wachzustand stabilisieren, führt zu einer Insomnischen Störung (de Lecea et al., 1998, Scammell et al., 2017).

Bei der Insomnischen Störung handelt es sich gemäß DSM-5 um eine chronische Schlafstörung, die mindestens drei Monate besteht, mindestens drei Tage pro Woche auftritt und mit Ein- bzw. Durchschlafproblemen oder mit nicht erholsamem Schlaf einhergeht. Zusätzlich leiden die

Betroffenen unter Beeinträchtigungen der Tagesaktivität und einer verminderten Lebensqualität. Momentan wird die Insomnische Störung nach dem ICD-10 kodiert. In Zukunft wird die Chronische Insomnische Störung nach dem ICD-11 (in Kraft seit 01.01.2022), in Kapitel 7 (Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2022) als eigenständige Erkrankung mit dem Code 7A00 unter ‚Schlaf-Wach-Störungen‘ gelistet und kodiert. Im ICD-11 wird die Insomnische Störung, die über den Zeitraum von drei Monaten besteht, als Chronische Insomnische Störung beschrieben. Die nachfolgenden Abschnitte beziehen sich auf die Chronische Insomnische Störung nach der Definition des ICD-11 (Riemann et al., 2017, Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2022).

Die Ursachen für eine Insomnische Störung sind vielfältig. Als Auslöser gelten genetische, neurologische und psychosoziale Faktoren. Dabei wird davon ausgegangen, dass bei der Insomnischen Störung eine persistierende Übererregung (Hyperarousal) auf kognitiver, emotionaler, und physiologischer Ebene besteht. Hyperarousal gilt als Folge von dominanten Arousal-vermittelnden Hirnarealen, wohingegen schlafinduzierte Bereiche im Gehirn weniger stark aktiv sind. Ein bedeutender Part wird dabei dem Orexin-System zugeschrieben. Eine Übererregung des Orexin-Systems kann dazu führen, dass vermehrt wachheitsfördernde Signalwege stimuliert werden, was zur Ein- und Durchschlafstörung führt (Riemann et al., 2017). 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-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.

In Studien wurde durchweg berichtet, dass DORA eine gut verträgliche Behandlungsklasse bei Schlafstörungen sind und ein deutlich besseres Sicherheitsprofil aufweisen als herkömmliche Hypnotika und Sedativa (d. h. Benzodiazepine und Z-Substanzen) (EVIDERA, 2022). In der veröffentlichten Literatur wurde kein DORA mit Abhängigkeit, Entzug, Missbrauchspotenzial oder Suizidgedanken in Verbindung gebracht (EVIDERA, 2022). Was die Untergruppen betrifft, so gelten DORAs im Allgemeinen als sichere Behandlungsoption für ältere Erwachsene, Erwachsene mit Atemwegserkrankungen, und Jugendliche (EVIDERA, 2022).

Die Entdeckung des Orexin-Systems und die damit verbundenen Erkenntnisse über Orexine wurden für die Entwicklung neuer Therapieoptionen bei der Insomnischen Störung avisiert. Der neuartige Wirkstoff Daridorexant ist ein dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist (DORA) zur wirksamen und gut verträglichen Behandlung einer Chronischen Insomnischen Störung (Roch et al., 2021). Daridorexant (ACT-541468) hat bis 2020 drei klinische Studien der Phase 3 zur Behandlung der chronischen Insomnischen Störung durchlaufen (Boss et al., 2020).

Daridorexant bindet an die Orexin-Rezeptoren 1 und 2 und hemmt dadurch die Wirkung der Orexine. Diese duale Hemmung verbessert das Einschlafen (siehe Abbildung 2-3). Daridorexant wirkt dabei *in vitro* als kompetitiver, orthosterischer Antagonist. Kompetitiv ist ein Antagonist, wenn dieser reversibel an die molekulare Zielstruktur bindet. Unter orthosterischem Antagonisten ist zu verstehen, dass ein Wirkstoff einen bzw. mehrere Rezeptoren besetzt und rezeptorvermittelt eine Wirkung auf die Zielzelle ausübt. Daridorexant hat demnach ein gleiches Potential hinsichtlich der Antagonisierung von OX1R und OX2R. Der Wirkstoff zielt durch die selektive Ausrichtung auf die Aktivität der wachmachenden Neuronen ab und reduziert deren Aktivität, weshalb die weit verbreitete Hemmung neuronaler Bahnen und die damit verbundenen Nebenwirkungen, wie Abhängigkeit- und Toleranzentwicklung, vermieden werden können. Diese sind für positive γ -Aminobuttersäure (GABA)-A-Rezeptormodulatoren (Benzodiazepine- und Nicht-Benzodiazepinrezeptorantagonisten), typisch. Daridorexant erhöht die Dauer des Rapid eye movement (REM) - Schlafes – und des Non-REM-Schlafes in physiologischen Proportionen, was darauf hindeutet, dass Daridorexant die natürliche Schlafarchitektur bewahrt. Demnach hat Daridorexant das Potential, das natürliche Verhältnis von orthodoxem Non-REM-Schlaf zu Gesamtschlaf und paradoxem Traum- bzw. REM-Schlaf zum Gesamtschlaf zu bewahren. (Treiber et al., 2017).

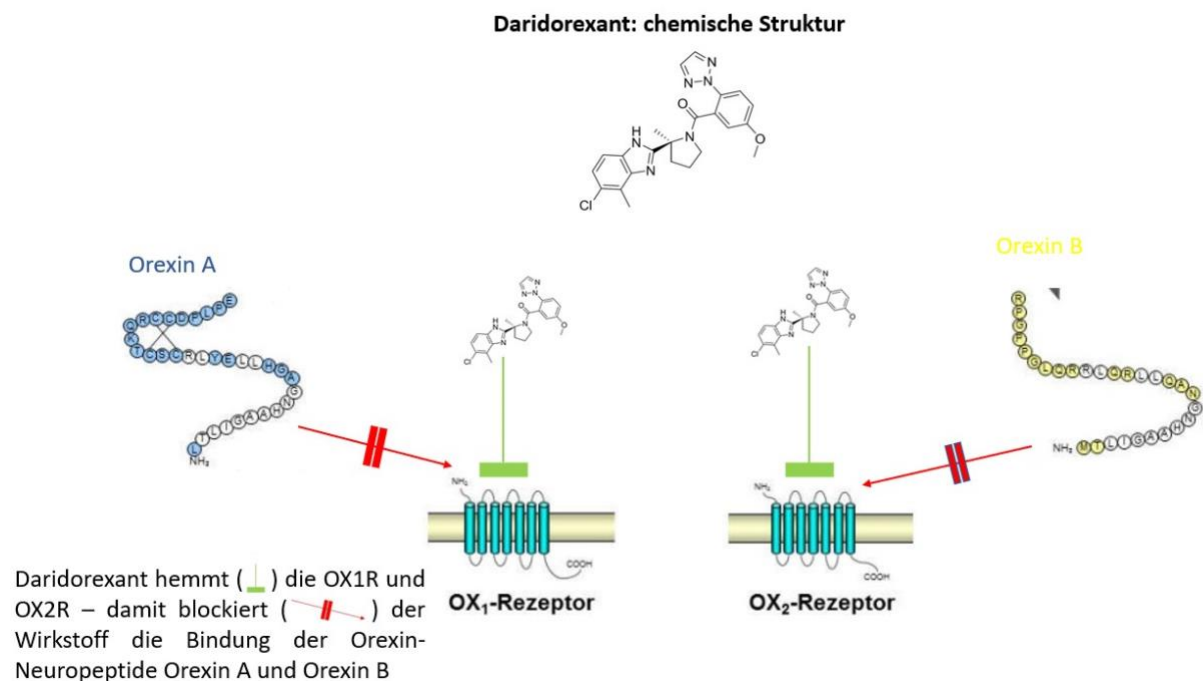


Abbildung 2-3: Eigene Darstellung des Wirkmechanismus von Daridorexant, basierend auf Jöhren et al. (2004), modifiziert durch Ventzke (2019)

Die empfohlene reguläre 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. In Ausnahmefällen je nach klinischer Einschätzung wird nur bei Personen in besonderen Lebenslagen, d. h. im Falle

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

von Daridorexant bei Erwachsenen mit mäßiger Leberfunktionsstörung oder gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren, aufgrund der langsameren Verstoffwechslung von Daridorexant, eine 25-mg-Tablette pro Nacht empfohlen.

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: mit einer Behandlungsdauer von 28 Tagen, gemäß der Arzneimittelrichtlinie Anlage III, Nr. 32 | | | |

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

Die Angaben wurden der Fachinformation für QUVIVIQ[®] entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2022a). Angaben zur Zulassungserteilung wurden der Internetseite der European Medicines Agency (EMA) entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2022b) Die Behandlungsdauer entspricht der Verordnungseinschränkungen nach Anlage III des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 |
|---|--|
| 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 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Die administrativen Angaben zum Wirkstoff Daridorexant (Abschnitt 2.1.1) stammen aus der deutschen Fachinformation von QUVIVIQ® (Stand: 11.11.2022) 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.

Für Abschnitt 2.2:

Die Informationen in diesem Abschnitt wurden der Fachinformation für QUVIVIQ® entnommen. Angaben zur Zulassungserteilung wurden der Internetseite der European Medicines Agency (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. BOSS, C., GATFIELD, J., BROTSCHI, C., HEIDMANN, B., SIFFERLEN, T., VON RAUMER, M., SCHMIDT, G., WILLIAMS, J. T., TREIBER, A. & ROCH, C. 2020. The Quest for the Best Dual Orexin Receptor Antagonist (Daridorexant) for the Treatment of Insomnia Disorders. *ChemMedChem*, 15, 2286-2305.
2. BUNDESAMT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM). 2022. *ICD-11 in Deutsch – Entwurfsfassung* [Online]. Available: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html [Accessed 09.11.2022].
3. DE LECEA, L., KILDUFF, T. S., PEYRON, C., GAO, X., FOYE, P. E., DANIELSON, P. E., FUKUHARA, C., BATTENBERG, E. L., GAUTVIK, V. T., BARTLETT, F. S., 2ND, FRANKEL, W. N., VAN DEN POL, A. N., BLOOM, F. E., GAUTVIK, K. M. & SUTCLIFFE, J. G. 1998. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 322-7.
4. EGGERMANN, E., SERAFIN, M., BAYER, L., MACHARD, D., SAINT-MLEUX, B., JONES, B. E. & MÜHLETHALER, M. 2001. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. *Neuroscience*, 108, 177-181.
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022a. *EPAR - Fachinformation und Produktinformation; Quviviq, INN-daridorexant* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_de.pdf [Accessed 11.11.2022].
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022b. *QUVIVIQ (Daridorexant)* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quviviq> [Accessed 11.11.2022].
7. EVIDERA 2022. Dual Orexin Receptor Antagonists Drug Class Safety Review Targeted Literature Review Report, EVG-30836-02.
8. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022. *Anlage III, Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-769/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2022-11-08.pdf [Accessed 09.11.2022].
9. HAGAN, J. J., LESLIE, R. A., PATEL, S., EVANS, M. L., WATTAM, T. A., HOLMES, S., BENHAM, C. D., TAYLOR, S. G., ROUTLEDGE, C., HEMMATI, P., MUNTUN, R. P., ASHMEADE, T. E., SHAH, A. S., HATCHER, J. P., HATCHER, P. D., JONES, D. N., SMITH, M. I., PIPER, D. C., HUNTER, A. J., PORTER, R. A. & UPTON, N. 1999. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 10911-6.

10. IDORSIA. 2022. *Idorsia Company Presentation: Reaching out for more* [Online]. Available: <https://www.idorsia.com/documents/com/fact-sheets-presentations/idorsia-company-presentation.pdf> [Accessed 09.11.2022].
11. JÖHREN, O., BRÜGGEMANN, N. & DOMINIAK, P. 2004. Orexins (Hypocretins) and Adrenal Function. *Horm Metab Res*, 36, 370-375.
12. LEE, M. G., HASSANI, O. K. & JONES, B. E. 2005. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience*, 25, 6716-6720.
13. LIU, R.-J., VAN DEN POL, A. N. & AGHAJANIAN, G. K. 2002. Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions. *Journal of Neuroscience*, 22, 9453-9464.
14. RIEMANN, D., BAUM, E., COHRS, S., CRÖNLEIN, T., HAJAK, G., HERTENSTEIN, E., KLOSE, P., LANGHORST, J., MAYER, G., NISSEN, C., POLLMÄCHER, T., RABSTEIN, S., SCHLARF, A., SITTE, H., WEEß, H. G., WETTER, T. & SPIEGELHALDER, K. 2017. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. *Somnologie*, 21, 2-44.
15. ROCH, C., BERGAMINI, G., STEINER, M. A. & CLOZEL, M. 2021. Nonclinical pharmacology of daridorexant: a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Psychopharmacology*, 238, 2693-2708.
16. SAKURAI, T. 2007. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 171-181.
17. SAKURAI, T., AMEMIYA, A., ISHII, M., MATSUZAKI, I., CHEMELLI, R. M., TANAKA, H., WILLIAMS, S. C., RICHARDSON, J. A., KOZLOWSKI, G. P., WILSON, S., ARCH, J. R. S., BUCKINGHAM, R. E., HAYNES, A. C., CARR, S. A., ANNAN, R. S., MCNULTY, D. E., LIU, W.-S., TERRETT, J. A., ELSHOURBAGY, N. A., BERGSMA, D. J. & YANAGISAWA, M. 1998. Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior. *Cell*, 92, 573-585.
18. SCAMMELL, T. E., ARRIGONI, E. & LIPTON, J. O. 2017. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*, 93, 747-765.
19. SOYA, S. & SAKURAI, T. 2020. Evolution of Orexin Neuropeptide System: Structure and Function. *Frontiers in Neuroscience*, 14.
20. SUTCLIFFE, J. G. & DE LECEA, L. 2002. The hypocretins: Setting the arousal threshold. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 339-348.
21. TREIBER, A., DE KANTER, R., ROCH, C., GATFIELD, J., BOSS, C., VON RAUMER, M., SCHINDELHOLZ, B., MUEHLAN, C., VAN GERVEN, J. & JENCK, F. 2017. The Use of Physiology-Based Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling in the Discovery of the Dual Orexin Receptor Antagonist ACT-541468. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 362, 489.
22. VENTZKE, K. 2019. *Die zirkadiane Regulation des Orexin-Systems*. Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck aus der Sektion Medizin.
23. YAMANAKA, A., TSUJINO, N., FUNAHASHI, H., HONDA, K., GUAN, J.-L., WANG, Q.-P., TOMINAGA, M., GOTO, K., SHIODA, S. & SAKURAI, T. 2002. Orexins Activate Histaminergic Neurons via the Orexin 2 Receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 290, 1237-1245.