

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pitolisant (Wakix®)

Bioprojet Deutschland GmbH
als örtlicher Vertreter von Bioprojet Pharma SAS

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 04.04.2023

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 des Wirkmechanismus 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) 8

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ACh | Acetylcholin |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| DA | Dopamin |
| EDS | Schwerste Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness) |
| EU | Europäische Union |
| G _i | Inhibitorisches G-Protein |
| G _s | Stimulierendes G-Protein |
| GPCR | G-Protein gekoppelter Rezeptor |
| H ₁ | Histamin-H ₁ -Rezeptor |
| H ₂ | Histamin-H ₂ -Rezeptor |
| H ₃ | Histamin-H ₃ -Autorezeptor |
| NT1 | Narkolepsie Typ 1 |
| NT2 | Narkolepsie Typ 2 |
| NA | Nordadrenalin |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| REM | Rapid Eye Movement |

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: | Wakix® |
| 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 |
|------------------------------|------------------|------------|---|
| 11617117 | EU/1/15/1068/001 | 4,5 mg | 30 Filmtabletten |
| 11617123 | EU/1/15/1068/002 | 18 mg | 30 Filmtabletten |
| 13748964 (außer Vertrieb) | EU/1/15/1068/003 | 18 mg | 90 (3 × 30) Filmtabletten (Mehrfachpackung) |
| 14886295 | EU/1/15/1068/004 | 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 (Wakix®) stellt als potenter Antagonist und inverser Agonist am Histamin-H₃-Autorezeptor den ersten Vertreter dieser Therapiekategorie zur Behandlung der Narkolepsie dar (Thorpy 2020, Romigi *et al.* 2018). Seit dem Jahr 2016 ist Pitolisant (ehemals auch Tripolisant) in der Europäischen Union (EU) als orale Behandlungsmöglichkeit für Erwachsene zugelassen, die an einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie leiden (Bioprojet Pharma 2023). Narkolepsie ist eine seltene neurologische, chronische und nicht heilbare Erkrankung, die sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auftritt und zu einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus führt. Typischerweise treten die ersten Symptome bei über 50 % der Patienten vor dem vollendeten 18. Lebensjahr auf und manifestieren sich bei einem Teil der Patienten schon vor Eintritt in die Pubertät (Bassetti *et al.* 2021). Zu den Leitsymptomen der Narkolepsie gehört eine schwerste Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness, EDS), die bei allen Patienten zu beobachten ist, sowie das Auftreten einer Kataplexie, an der ca. 60 – 75 % der Kinder mit Narkolepsie leiden (Blackwell *et al.* 2022). Die EDS tritt zudem meist als erstes Symptom bei Kindern als auch bei Erwachsenen auf, wobei Kindern unterschiedliche, entwicklungsbedingte Reaktionen auf die Schläfrigkeit zeigen, wie beispielsweise Reizbarkeit, Aggressivität und emotionale Labilität (Plazzi *et al.* 2018). Bei einer Minderheit der Patienten tritt eine Kataplexie als initiales Symptom auf. Oft folgen erste kataplektische Symptome Monate bis Jahre später auf das erstmalige Auftreten der EDS (Blackwell *et al.* 2022). Bei Kindern zeigen sich Kataplexien häufig als ausgeprägte Muskelschwäche im Gesicht und/oder des Kiefers und der Augenlider kombiniert mit dem spontanen Herausstrecken der Zunge (Plazzi *et al.* 2018). Weiterhin sind als typische Symptome Halluzinationen beim Einschlafen oder Aufwachen, Schlafparalyse sowie ein gestörter Nachtschlaf bekannt (Calik 2017; Golden und Lipford 2018).

Das Krankheitsbild der Narkolepsie wird in zwei Subtypen differenziert: Narkolepsie Typ 1 (NT1, mit Kataplexie und/oder Hypocretin-Defizit) und Narkolepsie Typ 2 (NT2, ohne Kataplexie oder Hypocretin-Defizit) (Hanin *et al.* 2021). Als eine mögliche Ursache für das

Auftreten einer NT1 konnte innerhalb der letzten 20 Jahre ein Verlust hypocretinerger Neurone des Hypothalamus identifiziert werden. Als Auslöser des Untergangs dieser Neurone werden autoimmunologische Prozesse diskutiert. Das Neuro-Peptidhormon Hypocretin ist an der Schlaf-Wach-Regulation beteiligt, wobei es unter anderem die Phase des Wachseins stabilisiert, und die Phase des REM-Schlafes (Rapid Eye Movement, REM) inhibiert. Bedingt durch den Hypocretin-Mangel in der Zerebrospinalflüssigkeit kommt es zu einer pathophysiologischen Überlagerung der Wach- und REM-Schlaf-Phasen, wodurch die NT1-typischen Symptome auftreten. Während ein Hypocretin-Defizit häufig bei NT1-Patienten nachgewiesen werden kann, liegt bei der Mehrheit der NT2-Patienten der Hypocretin-Spiegel im Normbereich, weshalb eine andere Ätiologie vermutet wird (Golden und Lipford 2018).

Das Ziel einer nicht-medikamentösen oder medikamentösen Therapie der Narkolepsie ist die Reduktion der krankheitsbedingten Symptome. Kausale Ansätze sind derzeit nicht vorhanden. Narkoleptiker leiden aufgrund ihrer Symptome oft an starken psychosozialen Beeinträchtigungen und sind in ihrem Alltag durch die EDS stark eingeschränkt. Patienten, die an schweren Kataplexien leiden, können zudem durch den Verlust der Kontrolle über ihren Körper sowohl sich als auch ihre Umwelt massiv gefährden (Weeß 2016).

Pitolisant hat die Eigenschaft die EDS zu reduzieren und dadurch die Wachsamkeit und Aufmerksamkeit von betroffenen Patienten zu fördern. Des Weiteren hat es auch einen positiven Einfluss auf Kataplexien und kann deren Auftreten minimieren (Fabara *et al.* 2021). Pitolisant bewirkt als hochselektiver Antagonist und inverser Agonist des Histamin-H₃-Autorezeptors eine gesteigerte Histamin-Freisetzung aus histaminergen Neuronen. Als inverser Agonist kann Pitolisant die Aktivität des Histamin-H₃-Autorezeptors unter dessen Basislevel senken und dadurch noch effektiver als ein reiner Antagonist wirken (Schwartz 2011). Neben Hypocretin übt das körpereigene Amin Histamin ebenso einen entscheidenden Einfluss auf die Schlaf-Wach-Regulation aus. Eine Studie aus dem Jahr 2009 zeigte, dass bei Narkoleptikern oft auch die Histamin-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit erniedrigt ist (Nishino *et al.* 2009). Außer Pitolisant ist momentan kein weiterer Wirkstoff für die Behandlung einer Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen, der die Histamin-Neurotransmission im Gehirn stimuliert. Neben der Histamin-Ausschüttung erhöht Pitolisant zusätzlich auch die Freisetzung weiterer stimulierender Neurotransmitter wie Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin aus nicht-histaminergen Neuronen, die einen positiven Einfluss auf Wachsamkeit und Aufmerksamkeit haben (Schwartz 2011).

Im Detail handelt es sich bei den Histamin-H₃-Autorezeptoren um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR). Durch die Bindung eines Agonisten an der Transmembrandomäne des präsynaptischen Histamin-H₃-Autorezeptors wird die Dissoziation eines inhibitorischen G-Proteins (G_i) ausgelöst (Abbildung 1). Der Histamin-H₃-Autorezeptor ist dabei sowohl an histaminergen als auch an nicht-histaminergen Neuronen zu finden. In histaminergen Neuronen kommt es infolge der Dissoziation des G_i-Proteins zu einer Hemmung des Enzyms L-Histidin-Decarboxylase, welches Histidin zu Histamin umwandelt, und zu einer Unterdrückung der Histaminfreisetzung aus dem Neuron. Pitolisant hemmt als inverser Agonist die Dissoziation

des G_i -Proteins und führt somit in histaminergen Neuronen zu einer Aufhebung der Hemmung der L-Histidin-Decarboxylase, wodurch vermehrt L-Histidin zu Histamin umgewandelt wird, und dann auch verstärkt in den präsynaptischen Spalt ausgeschüttet werden kann. Postsynaptisch bindet Histamin dann an H_1 - und H_2 -Rezeptoren, bei denen es sich ebenfalls um GPCR handelt, die an ein stimulierendes G-Protein (G_s) gekoppelt sind. Durch die Dissoziation des G_s -Proteins werden Signalkaskaden ausgelöst, die zu einer erhöhten Wachsamkeit und Aufmerksamkeit führen. Pitolisant führt zusätzlich durch die Bindung von Histamin- H_3 -Autorezeptoren nichthistaminergem Neuronen zu einer gesteigerten Freisetzung der stimulierenden Neurotransmitter Acetylcholin, Dopamin und Noradrenalin, die durch die Aktivierung ihrer postsynaptischen Rezeptoren ebenfalls Wachsamkeit und Aufmerksamkeit steigern (Ligneau *et al.* 2007; Lin 2000; Schwartz 2011). Pitolisant führt dabei jedoch nicht zu einer erhöhten Freisetzung von Dopamin am Nucleus accumbens im Striatum, der eine entscheidende Rolle im Belohnungs- und Suchtverhalten des Menschen spielt. Pitolisant besitzt somit ein äußerst geringes Suchtpotential. Im Vergleich zu Natriumoxybat oder Methylphenidat, die ebenfalls zur Narkolepsitherapie bei Kindern eingesetzt werden, weist Pitolisant damit einen entscheidenden Therapievorteil auf (Fabara *et al.* 2021).

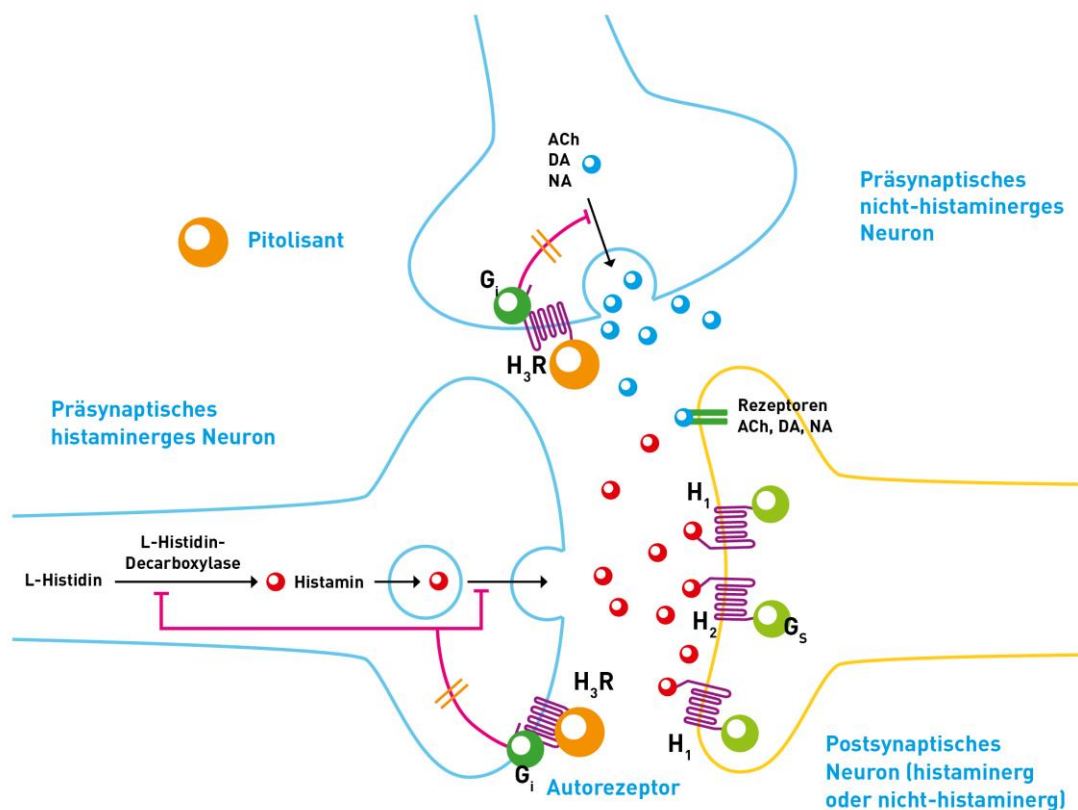


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Pitolisant. H_1 , H_2 : Histamin-Rezeptoren, H_3R : Histamin- H_3 -Autorezeptor; G_i : inhibitorisches G-Protein; G_s : stimulierendes G-Protein; ACh: Acetylcholin; DA: Dopamin; NA: Noradrenalin. (Abbildung modifiziert nach Lin 2000)

Für die Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie steht derzeit laut der aktuellen europäischen Leitlinie zur Behandlung von Narkolepsie nur Natriumoxybat (Xyrem®) als EU-weit zugelassene Therapieoption zur Verfügung (Bassetti *et al.* 2021). Aufgrund des Ablaufs und der zum Zeitpunkt der Dossiererstellung stattfindenden Überarbeitung der deutschen S1-Leitlinie „Narkolepsie“ wurde deren Inhalte, wie beispielsweise die dort aufgeführten Therapiemöglichkeiten, nicht berücksichtigt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Natriumoxybat kann bei Patienten ab 7 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg eingesetzt werden, wobei es als Saft in 2 Teildosen beim Zubettgehen und 2,5 bis 4 Stunden später verabreicht werden soll (UCB 2021). In Deutschland steht zusätzlich Methylphenidat als Therapieoption für Kinder ab 6 Jahren zu Verfügung, wobei nur das Medikament „Ritalin® 10 mg Filmtabletten“ für die Indikation „Narkolepsie bei Kindern“ eine nationale Zulassung hat. Die Gesamtdosis Methylphenidat sollte laut Fachinformation nach einer Phase der Eindosierung auf 2 – 3 Einzelgaben verteilt werden und 60 mg nicht überschreiten (Novartis Pharma 2018). Die Erweiterung der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten einer Narkolepsie bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren durch Pitolisant (Wakix®) stellt nun erstmals eine Option dar, die ein geringes Suchtpotential aufweist. Pitolisant liegt als Tabletten zur oralen Einnahme mit den Wirkstärken 4,5 mg und 18 mg vor. Die niedrigste effektive Dosis (4,5 mg, 9 mg, 18 mg, 36 mg) sollte einmal morgens zum Frühstück appliziert werden, wobei eine Gesamtdosis von 36 mg nicht überschritten werden darf. Bei Jugendlichen und Kindern, die weniger als 40 kg wiegen, darf die Gesamtdosis 18 mg nicht überschreiten. Die einmal tägliche Einnahme bedeutet einen entscheidenden Compliance-Vorteil im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen. Pitolisant liegt in Wakix® als Pitolisant-Hydrochlorid vor, wobei 4,5 mg bzw. 18 mg Pitolisant dabei 5 mg bzw. 20 mg Pitolisant-Hydrochlorid entsprechen (Bioprojet Pharma 2023). Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass Pitolisant sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen nach etwa drei Stunden die höchste Plasmakonzentration erreicht. Die maximale Plasmakonzentration von Pitolisant ist jedoch in pädiatrischen Patienten höher, wobei Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren eine dreifach höhere Plasmakonzentration im Vergleich zu Erwachsenen aufweisen und Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren eine zweifach höhere Plasmakonzentration. Die unterschiedlichen maximalen Plasmakonzentrationen sind auf die unterschiedlichen Körpergewichte von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zurückzuführen und sind im Rahmen der angepassten Dosierungsempfehlungen von Pitolisant für Jugendliche und Kindern berücksichtigt worden (Lecendreux *et al.* 2020).

Zusammenfassend erweitert Pitolisant das Spektrum der wenigen Therapieoptionen bei der Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie um ein Arzneimittel mit einem neuartigen Wirkmechanismus und günstigem Nebenwirkungsprofil. Aufgrund seiner Pharmakodynamik und -kinetik weist Pitolisant entscheidende Therapievorzüge im Vergleich zu bestehenden Behandlungsoptionen auf. Als Antagonist und inverser Agonist am Histamin-H₃-Rezeptor erhöht er zerebral die Freisetzung von Histamin-, Acetylcholin-, Dopamin- und Noradrenalin. Infolgedessen werden bei betroffenen Patienten Wachheit und Aufmerksamkeit gesteigert und die EDS damit deutlich reduziert. Auch ein positiver Einfluss auf das Auftreten von Kataplexien bei Kindern mit einer NT1 wird unter dem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Einsatz von Pitolisant beobachtet. Da die durch Pitolisant stimulierte Dopaminfreisetzung nicht im Nucleus accumbens erfolgt, weist Pitolisant ein äußerst geringes Suchtpotential auf und unterscheidet sich dadurch deutlich von bestehenden Therapieoptionen. Ein weiterer Therapievorteil liegt zudem in der nur einmal täglichen Applikation am Morgen. Dadurch wird das Risiko des Vergessens einer Einnahme deutlich reduziert und die Therapietreue enorm gefördert.

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 |
|---|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Wakix wird angewendet bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. ^b | ja | 24.02.2023 | A |
| <p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das für das Dossier relevante Anwendungsgebiet umfasst Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. Da Pitolisant auch bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie zugelassen ist, lautet das vollständige Label laut Fachinformation „Wakix wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.“ In dem Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen (Patienten ab 18 Jahren) mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ist Pitolisant bereits vom G-BA bewertet worden.</p> | | | |

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 2023).

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 |
|--|----------------------------------|
| Wakix wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. | 31.03.2016 |

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.

Die in Tabelle 2-4 aufgeführten Angaben wurden der Fachinformation für Pitolisant entnommen (Bioprojet Pharma 2023).

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). Die 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. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, Dolenc-Groselj L, Jennum P, Khatami R, Manconi M, et al. (2021). European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol* 28, 2815-2830.
2. Bioprojet Pharma (2023). Fachinformation - Wakix 4,5 mg / 18 mg Filmtabletten. Stand: März 2023.
3. Blackwell JE, Kingshott RN, Weighall A, Elphick HE und Nash H (2022). Paediatric narcolepsy: a review of diagnosis and management. *Arch Dis Child* 107, 7-11.
4. Calik MW (2017). Update on the treatment of narcolepsy: clinical efficacy of pitolisant. *Nat Sci Sleep* 9, 127-133.
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012). S1-Leitlinie Narkolepsie. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0561_S1_Narkolepsie_2012_abgelaufen.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
6. Fabara SP, Ortiz JF, Anas Sohail A, Hidalgo J, Altamimi A, Tama B und Patel UK (2021). Efficacy of Pitolisant on the Treatment of Narcolepsy: A Systematic Review. *Cureus* 13, e16095.
7. Golden EC und Lipford MC (2018). Narcolepsy: Diagnosis and management. *Cleve Clin J Med* 85, 959-969.
8. Hanin C, Arnulf I, Maranci JB, Lecendreux M, Levinson DF, Cohen D und Laurent-Levinson C (2021). Narcolepsy and psychosis: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 144, 28-41.
9. Lecendreux M, Plazzi G, Franco P, Jacqz-Aigrain E, Robert P, Duvauchelle T und Schwartz JC (2020). Pharmacokinetics of pitolisant in children and adolescents with narcolepsy. *Sleep Med* 66, 220-226.
10. Ligneau X, Landais L, Perrin D, Piriou J, Uguen M, Denis E, Robert P, Parmentier R, Anaclet C, Lin JS, et al. (2007). Brain histamine and schizophrenia: potential therapeutic applications of H3-receptor inverse agonists studied with BF2.649. *Biochem Pharmacol* 73, 1215-1224.
11. 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.
12. Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, Yoshida Y, Watanabe T, Yanai K und Mignot E (2009). Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep* 32, 175-180.
13. Novartis Pharma (2018). Fachinformation - Ritalin® 10 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/89048.pdf [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
14. Plazzi G, Clawges HM und Owens JA (2018). Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. *Pediatr Neurol* 85, 21-32.
15. Romigi A, Vitrani G, Lo Giudice T, Centonze D und Franco V (2018). Profile of pitolisant in the management of narcolepsy: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 12, 2665-2675.
16. Schwartz JC (2011). The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol* 163, 713-721.

17. Thorpy MJ (2020). Recently Approved and Upcoming Treatments for Narcolepsy. *CNS Drugs* 34, 9-27.
18. UCB (2021). Fachinformation - Xyrem® 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: September 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013032> [Zugriffsdatum: 06.02.2023].
19. Weeß H-G (2016). Die seltene Erkrankung Narkolepsie - Pitolisant aus Expertensicht. *Arzneimitteltherapie* 34, 418-420.