

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V

Tasimelteon (Hetlioz®)

Vanda Pharmaceuticals Inc.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.07.2016

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.....	5
Tabelle 2-3: Bindungsaffinitäten für die Melatoninrezeptoren MT ₁ - und MT ₂	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wahrnehmung von Licht und nachfolgende Reizweiterleitung	7
Abbildung 2-2: Chemische Strukturformel von Tasimelton	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aMT6s	6-Sulfatoxy-Melatonin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CYP1A1	Cytochrom P450 1A1
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
CTS	<i>Circadian Timing System</i> (zirkadianes Timing-System)
G-Protein	Guanosinriphosphat-bindendes Protein
h	Stunde
inkl.	inklusive
iPRGc	<i>Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells</i> (intrinsische photosensitive retinale Ganglienzellen)
K_i	Dissoziationskonstante K_i
mg	Milligramm
MT ₁ -Rezeptor	Melatoninrezeptor 1
MT ₂ -Rezeptor	Melatoninrezeptor 2
nM	Nanomolar
Non-24	<i>Non-24 Hour Sleep-Wake Disorder</i> (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom)
PZN	Pharmazentralnummer
RHT	retinohypothalamischer Trakt
SCN	suprachiasmatischer Nukleus
τ	Tau
z. B.	zum Beispiel

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:	Tasimelteon
Handelsname:	Hetlioz®
ATC-Code:	N05CH03

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
11287045	EU/1/15/1008/001	20 mg	30 Stück

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.

Einleitung

Tasimelteon ist ein Melatoninrezeptor-Agonist, der zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (*Non-24 Hour Sleep-Wake Disorder*, Non-24) bei völlig blinden Erwachsenen zugelassen ist und eingesetzt wird (1, 18, 21). Bei völlig blinden Patienten mit Non-24 bewirkt Tasimelteon eine Synchronisation der zirkadianen Rhythmen, einschließlich des endokrinen Hormonrhythmus von Melatonin und Cortisol sowie des Schlaf-Wach-Rhythmus, mit dem externen 24 Stunden-Rhythmus.

Beschreibung der zirkadianen Rhythmen

Zirkadiane Rhythmen werden spontan durch einen endogenen Oszillator des suprachiasmatischen Nukleus (SCN) mit nahezu, aber nicht exakt, 24 Stunden (h) generiert (24). Das zirkadiane Timing ist genetisch durch eine Reihe von autoregulatorischen Transkriptions- und Translationsrückkopplungsschleifen, bestehend aus Uhren-Genen (*Clock Genes*) und deren Proteinprodukten, festgelegt (6, 32, 33, 39). Diese Uhren-Gene werden ubiquitär im gesamten Gehirn und Körper exprimiert, sodass es für die lokalen Oszillatoren möglich ist, rhythmische Prozesse spezifisch für ein bestimmtes Gewebe zu regulieren (9, 47, 49). Fast die Hälfte aller Säugergene werden irgendwo im Körper rhythmisch exprimiert und die Uhren-Gene sind in nahezu jedem Organ, das bislang untersucht wurde, einschließlich Herz, Lunge, Leber, Darm, Pankreas und Fettgewebe, vorhanden (44, 47-50). Folglich sind viele Prozesse, die für die allgemeine Gesundheit wesentlich sind, stark vom zirkadianen System beeinflusst. Dazu gehören der Schlaf-Wach-Rhythmus, die Herzleistung, die Immunfunktion, die Körpertemperatur, der Stoffwechsel, die Sauerstoffausnutzung, die Hormonsekretion, das Ernährungsverhalten, die Stimmungslage und die Konzentration (2, 4, 20, 30, 32, 42, 43).

Das Timing dieser Rhythmen wird durch ein zirkadianes Timing-System (*Circadian Timing System*, CTS) koordiniert, das aus den Eingangssignalen, dem zentralen „Taktgeber“ und Ausgangssignalen besteht, die die Timing-Informationen an die „untergeordneten“ Oszillatoren im Gehirn und Körper weiterleiten.

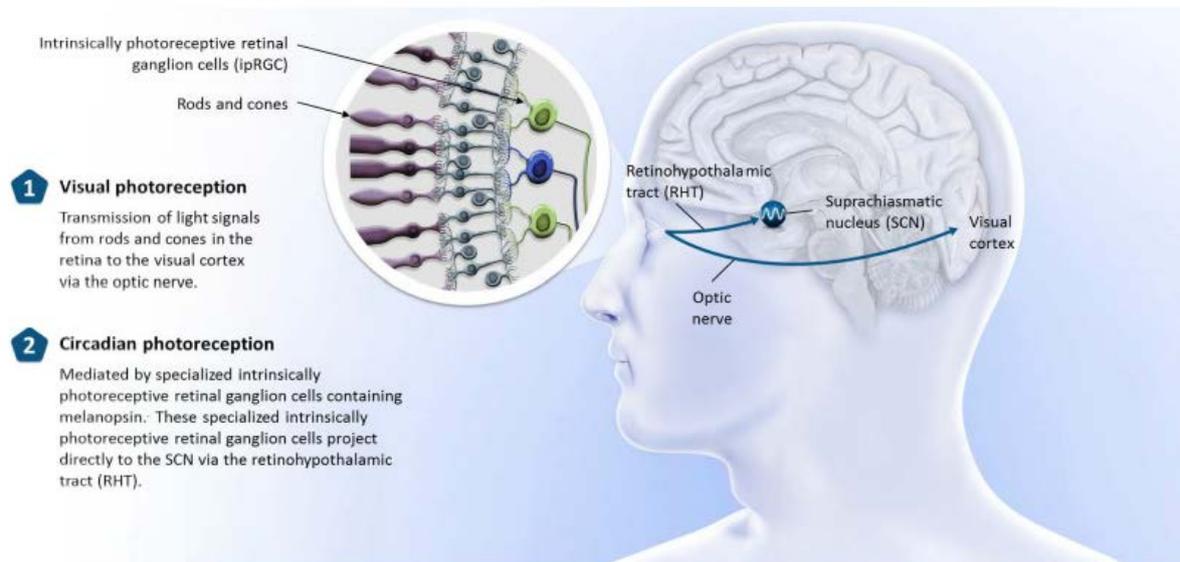
Der wesentliche externe Reiz, der den Schrittmacher mit dem 24-Stunden-Tag der Erde synchronisiert, ist der Licht-Dunkel-Zyklus, welcher ausschließlich durch die Augen von spezialisierten photosensitiven retinalen Ganglienzellen (*Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells*, iPRGc) wahrgenommen wird (Abbildung 2-1). Bei den meisten, völlig blinden Individuen ist die zirkadiane Lichtwahrnehmung nicht möglich und der Schrittmacher kehrt zu seiner intrinsischen Periode (τ , Tau), welche gewöhnlich länger als 24 h (Spanne 23,8 h - 25,1 h) ist, zurück (24).

Es ist bekannt, dass die rhythmische Freisetzung von Melatonin (produziert durch die Zirbeldrüse), von Cortisol (produziert durch die Nebenniere) und die Schlaf-Wach-Zyklen unter der regulatorischen Kontrolle des SCN sind (7). Unter der Kontrolle des SCN wird Melatonin ausschließlich während der Nacht ausgeschüttet (sowohl bei nacht- als auch bei tagaktiven Tieren) und stellt das biochemische Signal der Dunkelheit dar. Daher ist die Messung des Melatonins eine akzeptierte Methode zur Erfassung der zirkadianen Periode (τ) (8, 19, 24, 29).

Beschreibung des Schlaf-Wach-Rhythmus

Der natürliche Schlaf-Wach-Rhythmus wird durch zwei Prozesse kontrolliert - homöostatisch und zirkadian. Der homöostatische Schlafantrieb erhöht sich mit jeder Stunde des Wachseins, jedoch sind Schlafantrieb und Schläfrigkeit nicht gleich zu setzen. Unabhängig vom Schlafantrieb produziert der zentrale Schrittmacher ein Signal, dessen Aktivität unter normalen „synchronisierten“ Bedingungen tagsüber ansteigt, während gleichzeitig der homöostatische Schlafantrieb gesteigert wird. Das zirkadiane Signal wirkt dem Schlafantrieb entgegen und ermöglicht es dem Menschen wach zu bleiben. Es bleibt für mehr als 16 h oder 17 h bestehen.

Erlischt die Stärke des Signals, überwiegen der Schlaf-Antrieb und die Neigung zu schlafen. Ebenso wie der Schlafantrieb mit zunehmender Schlafdauer abnimmt, so nimmt auch das Signal ab. Beide Systeme ermöglichen unter normalen Bedingungen konsolidierte Schlaf- und Wachperioden.



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 2-1: Wahrnehmung von Licht und nachfolgende Reizweiterleitung

Pathophysiologie des Non-24

Non-24 ist eine zirkadiane Rhythmus-Störung, die durch fehlende Synchronisation des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus und des externen 24-Stunden-Rhythmus auftreten kann. Non-24 kann dabei bei sehenden sowie bei völlig blinden Menschen ohne Lichtempfinden auftreten, wobei letztere ein höheres Risiko aufweisen an Non-24 zu erkranken (26, 28, 40). Die Prävalenz von Non-24 liegt bei völlig blinden Menschen bei ca. 50 % (14, 27, 41).

Aufgrund fehlenden Lichtes sind Individuen außerstande den zentralen Schrittmacher sowie deren *Output* zu synchronisieren, sodass der Schrittmacher zu seiner endogenen und nicht exakt 24 Stunden-Dauer zurückkehrt. Infolgedessen weicht das Zeitintervall der Physiologie und des Verhaltens, welches durch den zirkadianen Rhythmus kontrolliert wird (z. B. das Zeitintervall der Melatonin- und Cortisolproduktion, Körperkerntemperatur-Rhythmen, metabolische Prozesse, Wachsamkeit, Leistungserbringung und Schlaf-Wach Zyklen) vom 24-Stunden-Tag ab. Bei einem progressiven täglichen *Shift* der internen zirkadianen Rhythmen zu einem späteren Zeitpunkt relativ zum 24-Stunden Rhythmus, treten normale Schlafenszeiten einzig für wenige Tage oder Wochen mit Unterbrechungen auf und das zu einer Zeit die von der individuellen, freilaufenden zirkadianen Dauer (τ , Tau) abhängt.

Somit erfährt der Betroffene eine deutliche, progrediente Verschiebung der Einschlaf- und Aufwachzeiten sowie eine übermäßige Tagesmüdigkeit (25, 27, 41). Menschen mit Non-24 leiden deshalb an einer zirkadianen Rhythmusstörung (31, 51). Die hiermit verbundenen sozialen Auswirkungen sind bedeutsam und können bis zur Arbeitsunfähigkeit betroffener Individuen führen.

Wirkmechanismus von Tasimelteon

Tasimelteon ((1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihydro-4-benzofuranyl) cyclopropyl] methyl] propanamide) ist ein neu entwickelter Melatoninrezeptor-Agonist mit zwei chiralen Zentren (16, 21).

Die Fähigkeit der Melatoninrezeptor-Aktivierung eine Phasenverschiebung zu bewirken und die zirkadiane Uhr zu stabilisieren (22, 34, 52), liefert ein überzeugendes pharmakologisches Grundprinzip für das therapeutische Potenzial in der Behandlung von Non-24.

Nach heutigem Wissenstand existieren mindestens zwei Melatoninrezeptoren (MT₁- und MT₂-Rezeptor), die sich im zentralen Nervensystem (insbesondere im SCN, in der *Pars Tuberalis* sowie in der Netzhaut) und in der Peripherie befinden (1, 11, 17). Es wird vermutet, dass MT₁-Rezeptoren für die Auslösung des Schlafbeginns (10, 23) und MT₂-Rezeptoren für die Regulierung der zirkadianen Oszillation des SCN verantwortlich sind (11, 17, 18, 36).

Die Aktivierung von MT₁ versus MT₂ resultiert in einzigartigen G-Protein gekoppelten *Second-Messenger*-Kaskaden, die eine molekulare Grundlage für die verschiedenen Funktionen dieser beiden Rezeptoren liefert (3, 15, 38). Diese einzigartigen Signalkaskaden verändern letztlich die Kanalsignalisierung und die Genexpressionsmuster in den SCN-Neuronen, die wiederholt die zirkadiane Uhr einstellen (12, 23).

Angesichts der theoretisch unterschiedlichen Funktion der beiden Melatoninrezeptoren, führen die unterschiedlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der verschiedenen Komponenten der Melatonin-Rezeptor-Agonisten zu unterschiedlichen Modulationen des Melatonin-Systems. Die genauen Bindungseigenschaften eines bestimmten Agonisten sind wichtig, um seine therapeutische Wirkung zu bestimmen.

Tasimelteon ist ein starker und selektiver Agonist für den MT₁- und den MT₂-Rezeptor (1, 18, 46). Zusätzlich weist Tasimelteon ein einzigartiges pharmakodynamisches Profil mit einer 4,4-fach höheren Affinität zum MT₂-Rezeptor als zum MT₁-Rezeptor auf (16, 27, 35) (Tabelle 2-3).

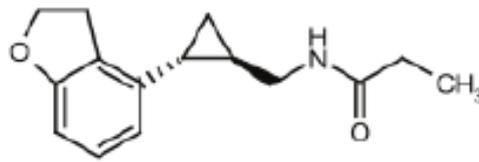
Tabelle 2-3: Bindungsaffinitäten für die Melatoninrezeptoren MT₁- und MT₂

	MT ₁	MT ₂	MT ₁ : MT ₂
Tasimelteon, Ki (nM)	0,304	0,0692	4,4
Melatonin, Ki (nM)	0,081	0,383	0,211

Die Anpassung des zirkadianen Systems an die externe Umgebung erfordert eine zirkadiane Uhr (innere Uhr), die in verschiedenen Richtungen in Abhängigkeit vom Subtyp der Erkrankung verstärkt oder verschoben wird. Daher wird die optimale Verwendung eines Melatoninrezeptor-Agonisten als Therapeutikum nicht notwendigerweise durch Replizieren der Amplitude oder der Dauer von endogenem Melatonin erreicht, sondern durch Phasenverschiebung der SCN-Aktivität während einzelner, kurzer Zeitfenster der maximalen Wirksamkeit, die kurz vor dem Zubettgehen und dem Aufwachen auftritt (5, 22).

Tasimelteon hat eine kurze Halbwertszeit von $1,3 \pm 0,4$ h (46). Darüber hinaus haben die primären Metabolite von Tasimelteon eine mindestens 13-fach niedrigere Bindungsaffinität zu den Melatoninrezeptoren als die Ausgangssubstanz. Diese schwache Affinität suggeriert, dass derartige Metabolite wahrscheinlich keinen bedeutenden Einfluss auf die beobachteten klinischen Effekte haben (46). Am Metabolismus von Tasimelteon und Melatonin sind zum Teil verschiedene Enzyme beteiligt. Während beim Metabolismus von Tasimelteon hauptsächlich die Isozyme CYP1A2 und CYP3A4 beteiligt sind, wird davon ausgegangen, dass bei der Metabolisierung von Melatonin insbesondere CYP1A1, CYP1A2 und vermutlich CYP2C19 involviert sind. Der Hauptmetabolit von Melatonin ist das inaktive 6-Sulfatoxy-Melatonin (aMT6s) (37, 46).

Tasimelteon stellt aufgrund seiner Wirkung als Melatoninrezeptor-Agonist und seiner pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften (Abbildung 2-2) eine optimale Behandlungsmöglichkeit für Non-24 dar. Tasimelteon bindet bevorzugt, mit einer 4,4-fach stärkeren Bindungsaffinität, an den MT₂- als an den MT₁-Rezeptor und besitzt eine kurze Halbwertszeit von $1,3 \pm 0,4$ h. Diese Eigenschaften ermöglichen eine zeitlich präzise und zielgerichtete Synchronisierung des zentralen Schrittmachers und demzufolge eine Anpassung des endogenen zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus mit der 24-Stunden-Umgebung. Dafür ist es notwendig, dass Tasimelteon täglich zur selben Zeit eingenommen wird (45).



Quelle: (16)

Abbildung 2-2: Chemische Strukturformel von Tasimelteon

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend, da für das Anwendungsgebiet in Deutschland außer Hetlioz[®] keine Arzneimittel zur Behandlung von völlig blinden Non-24-Patienten zugelassen sind.

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 Dossiers 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 ^a
Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24) bei völlig blinden Erwachsenen	ja	03.07.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Hetlioz[®] (46) und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom Datum 03.07.2015 (13).

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

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

Die Informationen für den Abschnitt 2.1.1 wurde der deutschen Fachinformation von Hetlioz[®] entnommen (46). Die Informationen des Abschnittes 2.2 wurden der deutschen Fachinformation von Hetlioz[®] als auch dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom Datum 03.07.2015 entnommen (13).

Die Informationen für den Abschnitt 2.1.2 sind der Referenzliste für Modul 2 zu entnehmen (Abschnitt 2.4).

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. Arendt J, Rajaratnam SM. *Melatonin and its Agonists: An Update*. The British Journal of Psychiatry. 2008. 193, 267-269.
2. Boivin DB, Czeisler CA, Dijk DJ, Duffy JF, Folkard S, Minors DS, et al. *Complex Interaction of the Sleep-Wake Cycle and Circadian Phase Modulates Mood in Healthy Subjects*. Archives of General Psychiatry. 1997. 54, 145-152.
3. Brydon L, Roka F, Petit L, de Coppet P, Tissot M, Barrett P, et al. *Dual Signaling of Human Mel1a Melatonin Receptors via G(i2), G(i3), and G(q/11) Proteins*. Molecular Endocrinology. 1999. 13, 2025-2038.
4. Buijs RM, Scheer FA, Kreier F, Yi C, Bos N, Goncharuk VD, et al. *Organization of Circadian Functions: Interaction with the Body*. Progress in Brain Research. 2006. 153, 341-360.
5. Burgess HJ, Revell VL, Eastman CI. *A Three Pulse Phase Response Curve to Three Milligrams of Melatonin in Humans*. The Journal of Physiology. 2008. 586, 639-647.
6. Chen R, Schirmer A, Lee Y, Lee H, Kumar V, Yoo SH, et al. *Rhythmic PER Abundance Defines a Critical Nodal Point for Negative Feedback Within the Circadian Clock Mechanism*. Molecular Cell. 2009. 36, 417-430.
7. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, et al. *Stability, Precision, and Near-24-Hour Period of the Human Circadian Pacemaker*. Science. 1999. 284, 2177-2181.
8. Czeisler CA, Klerman EB. *Circadian and Sleep-Dependent Regulation of Hormone Release in Humans*. Recent Progress in Hormone Research. 1999. 54, 97-130.
9. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. *Restricted Feeding Uncouples Circadian Oscillators in Peripheral Tissues from the Central Pacemaker in the Suprachiasmatic Nucleus*. Genes & Development. 2000. 14, 2950-2961.
10. Dubocovich ML, Hudson RL, Sumaya IC, Masana MI, Manna E. *Effect of MT1 Melatonin Receptor Deletion on Melatonin-Mediated Phase Shift of Circadian Rhythms in the C57BL/6 Mouse*. Journal of Pineal Research. 2005. 39, 113-120.
11. Dubocovich ML, Markowska M. *Functional MT1 and MT2 Melatonin Receptors in Mammals*. Endocrine. 2005. 27, 101-110.
12. Dubocovich ML, Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI. *Molecular Pharmacology, Regulation and Function of Mammalian Melatonin Receptors*. Frontiers Bioscience. 2003. 8, 1093-1108.
13. Europäische Kommission. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 03.07.2015 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Hetlioz - Tasimelteon" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates*. 2015.
14. Flynn-Evans EE, Tabandeh H, Skene DJ, Lockley SW. *Circadian Rhythm Disorders and Melatonin Production in 127 Blind Women With and Without Light Perception*. Journal of Biological Rhythms. 2014. 29, 214-220.
15. Godson C, Reppert SM. *The Mel1a Melatonin Receptor is Coupled to Parallel Signal Transduction Pathways*. Endocrinology. 1997. 138, 397-404.

16. Hardeland R. *Tasimelteon, a Melatonin Agonist for the Treatment of Insomnia and Circadian Rhythm Sleep Disorders*. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2009. 10, 691-701.
17. Hardeland R, Poeggeler B. *Melatonin and Synthetic Melatonergic Agonists: Actions and Metabolism in the Central Nervous System*. *Central Nervous System Agents Medicinal Chemistry*. 2012. 12, 189-216.
18. Johnsa JD, Neville MW. *Tasimelteon: A Melatonin Receptor Agonist for Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder*. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2014. 48, 1636-1641.
19. Kripke DF, Elliott JA, Youngstedt SD, Rex KM. *Circadian Phase Response Curves to Light in Older and Young Women and Men*. *Journal of Circadian Rhythms*. 2007. 5, 4.
20. Kumar Jha P, Challet E, Kalsbeek A. *Circadian Rhythms in Glucose and Lipid Metabolism in Nocturnal and Diurnal Mammals*. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015. 418 Pt 1, 74-88.
21. Lavedan C, Forsberg M, Gentile AJ. *Tasimelteon: A Selective and Unique Receptor Binding Profile*. *Neuropharmacology*. 2015. 91, 142-147.
22. Lewy AJ, Bauer VK, Ahmend S, Thomas KH, Cutler NL, Singer CM. *The Human Phase Response Curve (PRC) to Melatonin is About 12 Hours out of Phase with the PRC to Light*. *Chronobiology International*. 1998. 15, 71-83.
23. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, et al. *Molecular Dissection of Two Distinct Actions of Melatonin on the Suprachiasmatic Circadian Clock*. *Neuron*. 1997. 19, 91-102.
24. Lockley SW, Arendt J, Skene DJ. *Visual Impairment and Circadian Rhythm Disorders*. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2007. 9, 301-314.
25. Lockley SW, Dijk DJ, Kosti O, Skene DJ, Arendt J. *Alertness, Mood and Performance Rhythm Disturbances Associated With Circadian Sleep Disorders in the Blind*. *Journal of Sleep Research*. 2008. 17, 207-216.
26. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J. *Comparison Between Subjective and Actigraphic Measurement of Sleep and Sleep Rhythms*. *Journal of Sleep Research*. 1999. 8, 175-183.
27. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R. *Relationship Between Melatonin Rhythms and Visual Loss in the Blind*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997. 82, 3763-3770.
28. Lockley SW, Skene DJ, Butler LJ, Arendt J. *Sleep and Activity Rhythms are Related to Circadian Phase in the Blind*. *Sleep*. 1999. 22, 616-623.
29. Lockley SW, Skene DJ, James K, Thapan K, Wright J, Arendt J. *Melatonin Administration can Entrain the Free-Running Circadian System of Blind Subjects*. *The Journal of Endocrinology*. 2000. 164, 1-6.
30. Logan RW, Sarkar DK. *Circadian Nature of Immune Function*. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012. 349, 82-90.
31. Lu BS, Zee PC. *Circadian Rhythm Sleep Disorders*. *Chest*. 2006. 130, 1915-1923.
32. Maywood ES, O'Neill JS, Chesham JE, Hastings MH. *Minireview: The Circadian Clockwork of the Suprachiasmatic Nuclei--Analysis of a Cellular Oscillator That Drives Endocrine Rhythms*. *Endocrinology*. 2007. 148, 5624-5634.
33. Mohawk JA, Takahashi JS. *Cell Autonomy and Synchrony of Suprachiasmatic Nucleus Circadian Oscillators*. *Trends in Neurosciences*. 2011. 34, 349-358.
34. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N, et al. *Physiological Effects of Melatonin: Role of Melatonin Receptors and Signal Transduction Pathways*. *Progress in Neurobiology*. 2008. 85, 335-353.

35. Paulis L, Simko F, Laudon M. *Cardiovascular Effects of Melatonin Receptor Agonists*. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2012. 21, 1661-1678.
36. Pfeffer M, Rauch A, Korf HW, von Gall C. *The Endogenous Melatonin (MT) Signal Facilitates Reentrainment of the Circadian System to Light-Induced Phase Advances by Acting Upon MT2 Receptors*. Chronobiology International. 2012. 29, 415-429.
37. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited. *Fachinformation Circadin 2mg Retardtabletten. (Stand: 07/2015)*. 2015.
38. Reppert SM, Godson C, Mahle CD, Weaver DR, Slaugenhaupt SA, Gusella JF. *Molecular Characterization of a Second Melatonin Receptor Expressed in Human Retina and Brain: The Mel1b Melatonin Receptor*. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1995. 92, 8734-8738.
39. Reppert SM, Weaver DR. *Coordination of Circadian Timing in Mammals*. Nature. 2002. 418, 935-941.
40. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr., Vitiello MV, et al. *Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part II, Advanced Sleep Phase Disorder, Delayed Sleep Phase Disorder, Free-Running Disorder and Irregular Sleep-Wake Rhythm. An American Academy of Sleep Medicine Review*. Sleep. 2007. 30, 1484-1501.
41. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, Nakagawa H. *Circadian Rhythm Abnormalities in Totally Blind People: Incidence and Clinical Significance*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1992. 75, 127-134.
42. Saper CB, Cano G, Scammell TE. *Homeostatic, Circadian and Emotional Regulation of Sleep*. Journal of Comparative Neurology. 2005. 493, 92-98.
43. Scheer FA, Kalsbeek A, Buijs RM. *Cardiovascular Control by the Suprachiasmatic Nucleus: Neural and Neuroendocrine Mechanisms in Human and Rat*. Biological Chemistry. 2003. 384, 697-709.
44. Storch KF, Lipan O, Leykin I, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, et al. *Extensive and Divergent Circadian Gene Expression in Liver and Heart*. Nature. 2002. 417, 78-83.
45. U.S. Food and Drug Administration (FDA). *PCNS Drugs Advisory Committee. Tasimelteon: For the Treatment of Non-24 Hour Sleep-Wake Disorder in Blind Individuals Without Light Perception*. 2013.
46. Vanda Pharmaceuticals Inc. *Fachinformation Hetlioz*. 2015.
47. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, et al. *Resetting Central and Peripheral circadian oscillators in transgenic rats*. Science. 2000. 288, 682-685.
48. Yan J, Wang H, Liu Y, Shao C. *Analysis of Gene Regulatory Networks in the Mammalian Circadian Rhythm*. PLoS Computational Biology. 2008. 4, e1000193.
49. Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, et al. *PERIOD2::LUCIFERASE Real-Time Reporting of Circadian Dynamics Reveals Persistent Circadian Oscillations in Mouse Peripheral Tissues*. Proceedings National Academy Sciences. 2004. 101, 5339-5346.
50. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB. *A Circadian Gene Expression Atlas in Mammals: Implications for Biology and Medicine*. Proceedings of the National Academy Sciences. 2014. 111, 16219-16224.
51. Zhu L, Zee PC. *Circadian Rhythm Sleep Disorders*. Neurologic Clinics. 2012. 30, 1167-1191.
52. Zisapel N. *Circadian Rhythm Sleep Disorders: Pathophysiology and Potential Approaches to Management*. CNS Drugs. 2001. 15, 311-328.