

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fingolimod (Gilenya[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.09.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

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	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Modulation von Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren durch Fingolimod (1).....	8
Abbildung 2-2: Verteilung von Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Subtypen auf Zellen im ZNS (5;12).....	9
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Fingolimod in schubförmig remittierender MS (RRMS).....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CCR7	C-C Chemokin-Typ7-Rezeptoren
DMT	Disease-modifying therapy (krankheitsmodifizierende Therapie)
EAE	Experimentelle autoimmune Enzephalitis
IFN- β	Interferon β
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
OLG	Oligodendrozyt
OPC	Oligodendrozyten-Progenitorzelle
PZN	Pharmazentralnummer
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose)
S1P _{1 (-5)}	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Typ 1 (-5)
S1P Rezeptor	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor
T2	Relaxationszeit T2
TCM-Zellen	Zentrale Gedächtnis-T-Zellen
TEM	Effektor-Gedächtnis-Zellen
TH17	Interleukin 17 produzierende T-Zellen
TN-Zellen	Naive T-Zellen
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fingolimod
Markenname:	Gilenya®
ATC-Code:	L04AA27

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
879464 3	EU/1/11/677/002	0,5 mg	7 Kapseln ^a
683969 5	EU/1/11/677/003	0,5 mg	28 Kapseln
683970 3	EU/1/11/677/004	0,5 mg	84 Kapseln ^b
a: keine Handelspackung (Klinikpackung und Muster) b: Markteinführung nicht geplant			

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.

Die krankheitsmodifizierende therapeutische Wirkung von Fingolimod in der Multiplen Sklerose (MS) beruht sowohl auf immunbasierten als auch potenziell auf direkten zentralen Mechanismen, wodurch die Entzündung im zentralen Nervensystem (ZNS) effektiv reduziert und eine strukturelle Restoration von ZNS Parenchym unterstützt wird (1;2).

Aus einer Vielzahl von tierexperimentellen Daten geht hervor, dass Fingolimod die MS-bedingte beziehungsweise im Modell der experimentellen autoimmunen Enzephalitis (EAE) hervorgerufene Demyelinisierung von Axonen reduziert und durch direkte Modulation von Sphingosin-1-Phosphat (S1P) Rezeptoren auf Zellen im ZNS deren Funktion positiv beeinflusst (1-3).

Fingolimod ist ein Strukturanalogon zu körpereigenem Sphingosin (2), ein liquorgängiger (4) S1P-Rezeptor Modulator, der *in vivo* durch die Sphingosin-Kinase-2 zur aktiven Form, dem Fingolimodphosphat phosphoryliert wird und selektiv und mit hoher Affinität an vier der fünf G-Protein-gekoppelten S1P-Rezeptor Subtypen (S1P₁, S1P₃, S1P₄ und S1P₅) bindet (5).

Das S1P-mimetische Fingolimodphosphat bewirkt eine Internalisierung und Degradierung des auf der Zellmembran exprimierten S1P₁ Rezeptors, wodurch die S1P-Wirkung am Rezeptor funktionell antagonisiert wird (6). In MS-Modellen verlangsamt dieser funktionelle Antagonismus des lymphozytischen S1P₁ die S1P-gesteuerte Auswanderung von Lymphozyten aus den Lymphknoten und damit die Freisetzung-Kinetik von autoreaktiven, pro-inflammatorischen T-Zellen. Dadurch wird deren Rezirkulation und Einwanderung in das ZNS gehemmt, was in einer deutlichen Reduktion der zentralen Entzündungsprozesse resultiert.

Die Effekte von Fingolimod auf die S1P-gesteuerte Auswanderung von Lymphozyten sind in Bezug auf T-Zell-Subsets selektiv (7-10). Der CD8 T-Zell-Pool im Blut mit hauptsächlich CCR7⁺ Effektor-Gedächtnis-T-Zellen ist nicht betroffen. Es werden vorwiegend CD4 T-Zellen, hauptsächlich CCR7⁺ naive T-Zellen und zentrale Gedächtnis-T-Zellen, in Lymphknoten eingefangen (Abbildung 2-1) (1;2;7). Dadurch wird die Anzahl von autoaggressiven T-Zellen, die bei MS via Lymphe und Blut zum ZNS rezirkulieren, deutlich reduziert, was die Basis für die effiziente Suppression der zentralen Entzündung bei MS darstellt. Es gibt außerdem Evidenz, dass die durch Fingolimod in den Lymphknoten zurückgehaltenen T-Zellen das proinflammatorische CD4⁺ TH17 Subset beinhalten. TH17 Zellen haben möglicherweise eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie der entzündlichen Vorgänge bei MS. Nach Behandlung mit Fingolimod war die Zahl der im Blut zirkulierenden CD4⁺ TH17 Zellen deutlich reduziert (2;9;11).

Gewebeständige Effektorlymphozyten ohne reguläre Rezirkulation durch die Lymphknoten, die bei der Immunüberwachung und Eindämmung lokal eindringender Pathogene eine bedeutende Rolle spielen, werden von der Fingolimod-Therapie nicht beeinträchtigt (7;8).

Da Fingolimod einen Teil der Lymphozyten in den Lymphknoten zurückhält, ist die Verminderung der Lymphozytenzahl im peripheren Blut eine erwartete pharmakodynamische Wirkung (2). Eine Zerstörung der Lymphozyten, wie es oft bei zytotoxischen Substanzen der Fall ist, findet aber nicht statt (11). Das Zurückhalten der Lymphozyten durch Fingolimod ist demnach sowohl selektiv als auch reversibel (Redistribution). Patienten, die die Therapie beenden, können nach einem kurzen behandlungsfreien Intervall mit Therapiealternativen weiterbehandelt werden. Im Gegensatz zu klassischen Immunsuppressiva beeinträchtigt Fingolimod nicht die Aktivierung, Expansion oder Proliferation von für die Infektabwehr nötigen Gedächtniszellen (10).

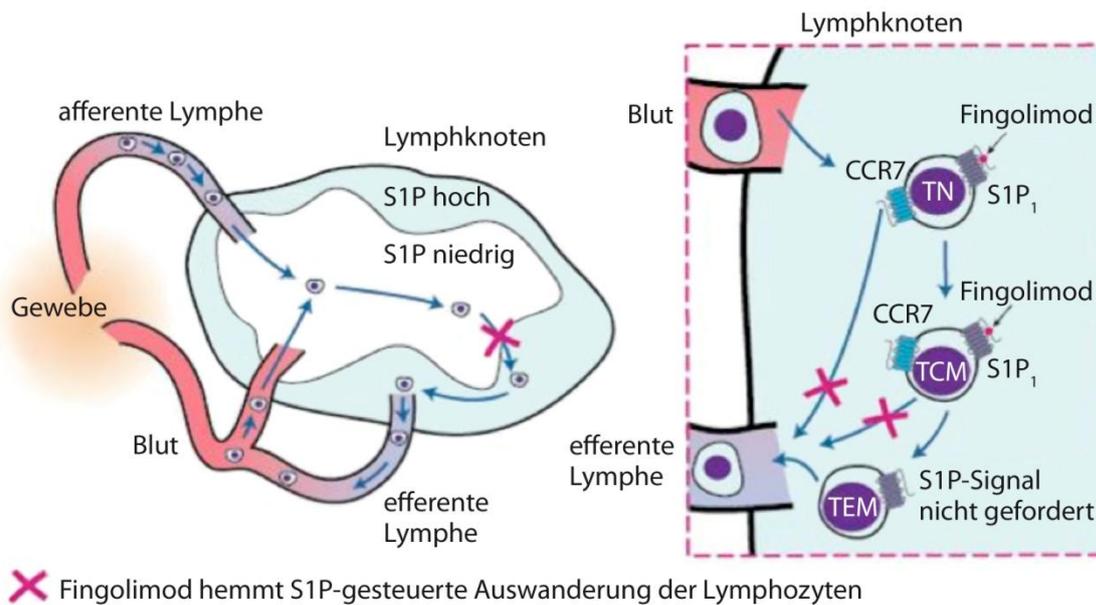


Abbildung 2-1: Modulation von Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren durch Fingolimod (1).

Die Downregulation des Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptors Typ 1 (S1P₁) führt zu reversiblen Zurückhalten zirkulierender Lymphozyten in den Lymphknoten. Naive T-Zellen (TN-Zellen) und zentrale Gedächtnis-T-Zellen (TCM-Zellen) gelangen in die Lymphknoten und werden dort durch ein Signal zurückgehalten, das von C-C Chemokin-Typ-7-Rezeptoren (CCR7) vermittelt wird. S1P interagiert mit S1P₁ zur Überwindung der Signale zum Zurückhalten, so dass T-Zellen aus dem Lymphknoten auswandern können. Effektor-Gedächtnis-Zellen (TEM), die kein CCR7 exprimieren, sind daher weniger von S1P abhängig, um aus den Lymphknoten auszuwandern. Unter Fingolimod-Behandlung wird S1P₁ downreguliert, dadurch wird die S1P–S1P₁-gesteuerte Lymphozytenauswanderung von TN- und TCM-Zellen gehemmt, während TEM-Zellen nicht beeinflusst werden.

Im ZNS wirkt Fingolimod möglicherweise direkt auf in die MS-Pathologie involvierte Zellen und hat dadurch das Potenzial zur Reduktion der Neurodegeneration und der Gliose sowie zur Verstärkung der Neuroprotektion und Reparatur. Fingolimod kann aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften die Blut-Hirn-Schranke überwinden (12;13) und könnte S1P-Rezeptoren auf Zellen im ZNS modulieren (Abbildung 2-2) (5;12), darunter Astrozyten, Oligodendrozyten, Neuronen und Mikroglia. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Fingolimod mit Rezeptoren auf diesen Zellen interagiert (5;14-19); auf Zellen des ZNS werden S1P₁-, S1P₃- und S1P₅-Rezeptoren exprimiert (5;12).

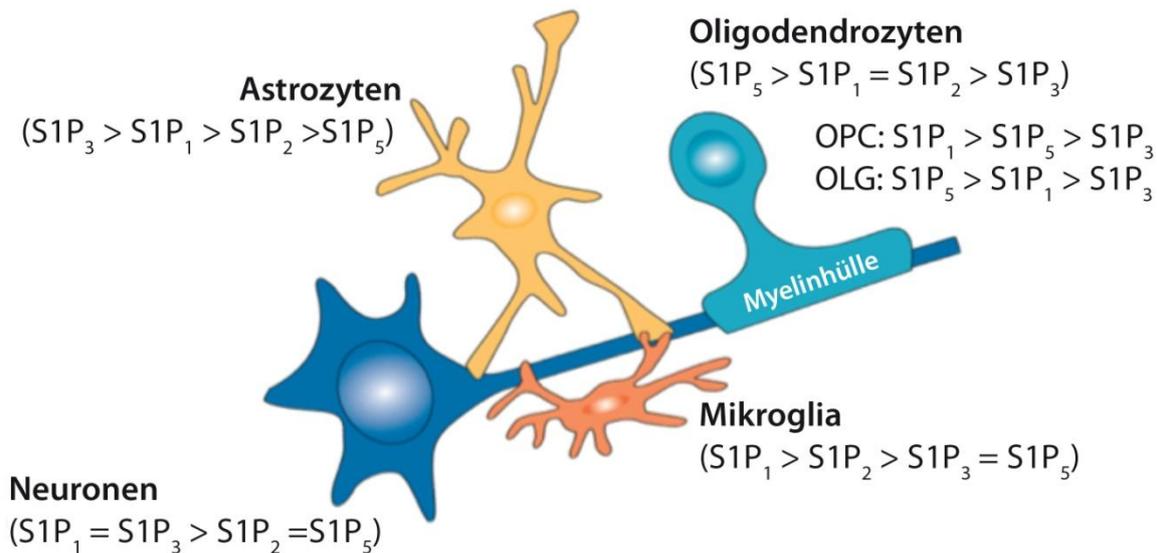


Abbildung 2-2: Verteilung von Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Subtypen auf Zellen im ZNS (5;12).

OPC - Oligodendrozyten-Progenitorzelle; OLG - Oligodendrozyt

Folgende protektive oder restorative Effekte von Fingolimod auf Zellen des ZNS sind experimentell belegt:

- In Oligodendrozyten induziert Fingolimod zeit-, dosis- und stadienabhängige Effekte auf die Proliferation und den Auswuchs der Fortsätze (3;14). In einem mehrzelligen Gehirnschnittmodell fördert Fingolimod die Remyelinisierung und das Auswachsen von Oligodendrozytenfortsätzen nach einem demyelinisierenden Schub (20).
- In Neuronen wurde unter Fingolimod nachweislich die Expression des Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) hochreguliert (18). Dies ist von Bedeutung, da BDNF als ein endogener Faktor mit Einfluss auf die Neuroprotektion angesehen werden kann, der möglicherweise indirekt durch eine Erhöhung neuronaler Aktivität die Myelinisierung beeinflusst.

In MS-Tiermodellen (EAE) wurde festgestellt, dass Fingolimod den Axonverlust, die Demyelinisierung und Gliose reduziert und die motorische Leistung verbessert (3;21-25).

- Die Fingolimod-Behandlung ist in zahlreichen EAE-Modellen in beliebigen Stadien der Erkrankung hochwirksam; sowohl bei prophylaktischer als auch therapeutischer Gabe (22;26-29).
- Es wird angenommen, dass frei zirkulierendes Fingolimodphosphat im Liquor die $S1P_1$ - und $S1P_3$ -Rezeptorfunktion in Astrozyten in vivo antagonisiert (21). Sowohl die Fingolimod-Behandlung als auch ein konditioneller $S1P_1$ -Rezeptormangel in Astrozyten verringerte die Astrogliose bei Tieren mit EAE (21). $S1P_1$ -Rezeptoren könnten also an der Entstehung gliotischer Läsionen beteiligt sein.
- Die $S1P_1$ - und $S1P_3$ -Rezeptorexpression auf reaktiven Astrozyten ist in aktiven und chronisch inaktiven MS-Läsionen erhöht (30). Fingolimod kann durch antagonistische

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Effekte auf diese Rezeptoren (30) möglicherweise die Rezeptor-vermittelte Astrogliose und negative Effekte auf ‚Gap junctions‘ zwischen Neuronen, die eine Rolle im neuronalen Überleben spielen, reduzieren (31).

- Fingolimod hat darüber hinaus protektive Effekte auf die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und dichtet diese ab (29).

Eine detaillierte Darstellung der therapeutischen Effekte von Fingolimod im Immunsystem und ZNS findet sich im Review-Artikel von Brinkmann (2009) und ist in Abbildung 2-3 übersichtlich dargestellt (2). Eine ganze Reihe weiterer, noch nicht zitierter, Review-Arbeiten stellt ebenfalls die oben genannten mechanistischen Aspekte in unterschiedlicher Detailtiefe zusammen (32-43).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Wirkung von Fingolimod in MS sowohl auf immunbasierten als auch potenziell auf direkten zentralen Mechanismen beruht, wodurch die Entzündung im ZNS effektiv reduziert und eine strukturelle Restoration von ZNS Parenchym unterstützt wird.

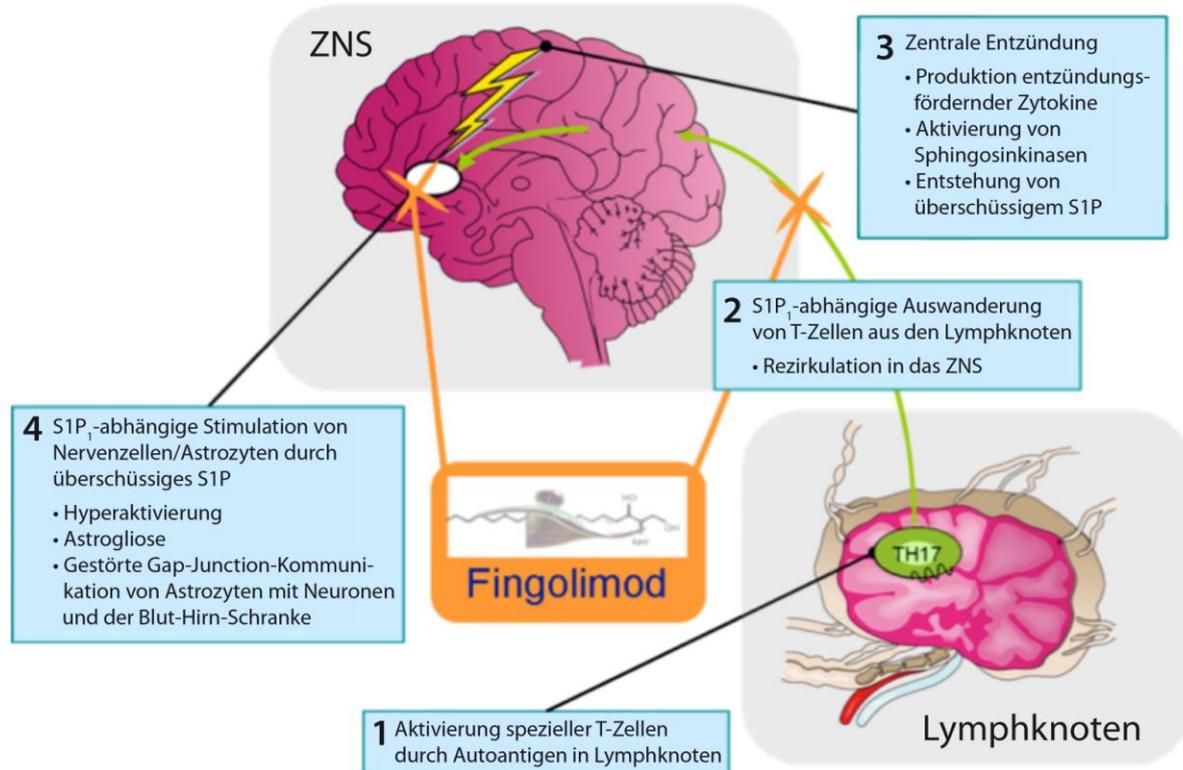


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Fingolimod in schubförmig remittierender MS (RRMS)

Fingolimod moduliert S1P-Rezeptoren auf Lymphozyten und Zellen im ZNS. Tierexperimentelle Daten und in vivo-Analysen legen nahe, dass Fingolimod funktionell S1P-abhängige Prozesse im Immunsystem und direkt im ZNS antagonisiert. Das führt zum einen zur Reduktion der Auswanderung von autoaggressiven Lymphozyten aus Lymphknoten und damit zu einer Reduktion ihrer Rezirkulation zum ZNS, was in einer effektiven Reduktion der Entzündungsprozesse im ZNS resultiert. Zum anderen erfolgt eine Reduktion der MS-assoziierten Astroglie, was eine Restoration der zellulären Kommunikation im ZNS fördert (2); BHS - Blut-Hirn-Schranke.

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.

Anwendungsgebiet A:

Die Betrachtung von MS als entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des ZNS hat bedeutende Auswirkungen auf die Behandlungsziele. Die Erkrankung kann an verschiedenen Punkten der pathogenetischen Kaskade beeinflusst werden (44).

Interferon β (IFN- β) und Glatirameracetat stellen in der Historie der RRMS-Therapie und ihrer krankheitsmodifizierenden Beeinflussbarkeit sicherlich entscheidende Meilensteine dar.

IFN- β gilt als Goldstandard in der Basistherapie der RRMS (siehe Modul 3). Die Präparate können intramuskulär (Avonex[®]) oder subkutan (Extavia[®], Betaferon[®] und Rebif[®]) verabreicht werden. Für die Therapie wird IFN- β gentechnisch hergestellt. Man unterscheidet IFN- β -1a und IFN- β -1b nach ihrer Herstellungsart. Ein Unterschied für die Wirksamkeit ergibt sich daraus nach dem Stand des Wissens aber nicht (45). Bei aller hinreichend gut dokumentierten Wirksamkeit ist diesen beiden Therapieansätzen jedoch gemeinsam, dass ihre Wirkprinzipien im Grunde genommen bis heute nicht voll verstanden sind. Außerdem sind derzeitige krankheitsmodifizierende Therapien (disease-modifying therapies, DMT) im Wesentlichen nur gegen die entzündliche Komponente der Erkrankung gerichtet:

IFN- β gehört zu den entzündungshemmenden, regulatorischen Zytokinen. Es hat antivirale und pleiotrope, sowohl immunaktivierende als auch immunmodulierende, Wirkungen auf das Immunsystem und vermindert die Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität. IFN- β begünstigt andere entzündungshemmende Zytokine, antagonisiert die Effekte entzündungsfördernder Zytokine und vermindert die Synthese von MHC-Klasse-II-Proteinen (MHC: Major Histocompatibility Complex). Die genannten Faktoren könnten alle an einer immunmodulierenden Wirkung beteiligt sein, auch wenn der genaue Mechanismus nicht bekannt ist (44). IFN- β weist indirekt über diese Effekte entzündungshemmende Wirkungen im ZNS auf. Direkte Wirkungen im ZNS werden nicht postuliert, da angenommen wird, dass diese Moleküle die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden (46).

Glatirameracetat ist unter anderem für die Behandlung von Patienten mit RRMS indiziert, es wird täglich subkutan verabreicht. Das Präparat ist eine standardisierte Mischung aus synthetischen Polypeptiden, bestehend aus Glutamin, Alanin, Tyrosin und Lysin in zufälliger Mischungsreihenfolge und unterschiedlicher Größe. Die Wirkweise von Glatirameracetat beruht zum Einen auf der Induktion immunregulatorischer Zellen. Zum Anderen wird die Induktion neurotropher Faktoren postuliert. Direkte neuroprotektive oder neuroregenerative Effekte konnten bisher noch nicht am Menschen nachgewiesen werden (44).

Bei Fingolimod hingegen handelt es sich erstmals um eine sogenannte zielgerichtete Therapie mit klar definiertem Wirkansatz. Es unterscheidet sich von allen derzeit verfügbaren Therapieoptionen der RRMS mit ihren allein auf das periphere Immunsystem zielenden Wirkprinzipien durch sein zusätzliches Potential für direkte ZNS Effekte und ist damit auf beide Komponenten der MS, die entzündliche Autoimmunattacke und die fokale und diffuse Neurodegeneration, gerichtet (1).

Aus dem oben beschriebenen Wirkmechanismus von Fingolimod ist ersichtlich, dass die pharmakodynamischen Effekte im peripheren Immunsystem selektiv, nach Absetzen vollständig reversibel und deshalb sehr gut steuerbar sind.

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)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon. <p>Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. 	17.03.2011	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Fachinformation Gilenya® (47)

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
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.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
EU (alle Länder im zentralen Zulassungsverfahren der EMA)	siehe Tabelle 2-3	17.03.2011	A
Argentinien	Gilenya ist als modifizierende Therapie zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.	29.04.2011	A
Australien	Gilenya ist zur Behandlung der schubförmig remittierenden MS und der sekundär progressiven MS mit überlagerten Schüben zur Verlangsamung der Behinderungsprogression und zur Reduzierung der Schubfrequenz angezeigt.	19.01.2011	A
Bahrain	Gilenya ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.	18.04.2011	A
Brasilien	Gilenya ist ein Arzneimittel, das von Ärzten zur oralen Einnahme für die Behandlung von schubförmig remittierender Multipler Sklerose verordnet wird. Gilenya heilt Multiple Sklerose nicht, aber hilft, die Zahl an auftretenden Schüben zu reduzieren und die Akkumulation medizinischer Probleme aufgrund der Multiplen Sklerose (Fortschreiten der Erkrankung) zu reduzieren.	04.07.2011	A
Canada	Gilenya ist als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose zur Reduzierung der klinischen Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert. Gilenya wird grundsätzlich für Patienten empfohlen, die auf eine oder mehrere MS-Therapien nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen.	09.03.2011	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Chile	Gilenya ist ein Sphingosin-1-phosphat Rezeptormodulator, der zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender MS zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung empfohlen wird	05.04.2011	A
Israel	Gilenya ist für die Behandlung von Patienten mit schubförmiger MS zur Reduktion der Frequenz klinischer Schübe und zur Verzögerung der Akkumulation körperlicher Behinderung angezeigt.	07.04.2011	A
Korea	Gilenya ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose indiziert.	07.06.2011	A
Kuwait	Gilenya ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.	03.04.2011	A
Libanon	Gilenya ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.	05.05.2011	A
Mexiko	Gilenya ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.	26.05.2011	A
Oman	Gilenya ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.	04.07.2011	A
Qatar	Gilenya ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.	28.07.2011	A
Russland	Schubförmig remittierende MS - zur Reduzierung der Häufigkeit der klinischen Krankheitsschübe und zur Reduzierung des Risikos für ein Fortschreiten der Behinderung.	17.08.2010	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Schweiz	Gilenya ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.	03.01.2011	A
Syrien	Gilenya ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.	10.04.2011	A
Türkei	Gilenya ist für die Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose indiziert: 1. mindestens 2 schwere Schübe in 1 Jahr, oder mindestens 3 schwere Schübe in 2 Jahren, mit mindestens 1 Gadolinium-anreichernden Läsion oder signifikant erhöhte Anzahl an T2 Läsionen im MRT im Vergleich zum vorhergehenden MRT (3 Monate) in unbehandelten/neu diagnostizierten Patienten 2. Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon oder Glatirameracetat bei einer angemessenen Behandlungsdauer (mindestens 1 Jahr), Non-Responder (Schübe unverändert, erhöht oder schwerer nach 1 Jahr Therapie oder mindestens 1 Schub während des vorangegangenen Jahres während einer Therapie, mit mindestens 1 Kontrastanreichernden Läsion im MRT oder erhöhte T2 Läsionen. 3. Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender MS, die keine Erstlinientherapie tolerieren aufgrund von unerwünschten Reaktionen auf die parenterale Anwendung oder auf die verwendete Substanz, Patienten die aufgrund der jahrelangen parenteralen Anwendung keine geeignete Injektionsstelle besitzen.	22.04.2011	A
Ukraine	Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Therapie zur Behandlung von folgenden Gruppen erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierend	30.08.2011	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>verlaufender Multipler Sklerose angezeigt:</p> <p>- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität.</p> <p>Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Basistherapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine entzündliche Region, die Gadolinium anreichert, aufweisen.</p> <p>Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer unveränderten Schubrate oder mehr schweren Schüben im Vergleich zum Vorjahr definieren</p> <p>oder</p> <p>Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.</p>		
USA	Gilenya ist für die Behandlung von Patienten mit schubförmiger MS zur Reduktion der Frequenz klinischer Schübe und zur Verzögerung der Akkumulation körperlicher Behinderung angezeigt.	21.09.2010	A
Venezuela	Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Therapie zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger MS zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des	30.03.2011	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Fortschreitens der Behinderung indiziert.		
Vereinigte Arabische Emirate	Gilenya ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.	12.10.2010	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Als Quellen wurden die Produktinformationen der jeweiligen Länder verwendet; für die europäische Zulassung ist exemplarisch die deutsche Fachinformation beigelegt (47-68).

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.

Zur Beschreibung der Wirkungsweise von Fingolimod in Abschnitt 2.1 wurden Daten aus firmeneigenen Studien beziehungsweise aus den dazugehörigen Publikationen herangezogen. Außerdem wurde eine Suche in MEDLINE, EMBASE und BIOSIS durchgeführt, die Suchstrategie und Auswahl relevanter Literatur ist in Modul 5 (Dateien zu Modul 2) zu finden. Die Suche wurde auf Reviews beschränkt. Die Review-Artikel von Ingwersen et al., 2011 (32), Ocker et al., 2011 (43), Mehling et al., 2011 (35) sowie Friedrich und Eschenhagen, 2009 (39) stammen aus internen Datenbanken. Es wurde darüber hinaus auf Primärliteratur zurückgegriffen, die in Review-Arbeiten identifiziert wurde sowie auf Kongressbeiträge, die aus den relevanten Publikationen (Review und Primärliteratur) identifiziert wurden.

Für die Beschreibung der Wirkweise der Therapieoptionen und zur Beurteilung der Unterschiede zu Fingolimod wurde ein aktuelles Buch von Wiendl und Kieseier zur Multiplen Sklerose herangezogen (44), im Speziellen das Kapitel 5.1 „Therapeutische Prinzipien“ (daraus die Einleitung und der Abschnitt 5.1.1.). Aus diesen Abschnitten wurde wiederum relevante Primärliteratur identifiziert.

Als Quelle für Abschnitt 2.2 wurden die jeweils gültigen Fach- beziehungsweise Gebrauchsinformationen der Länder, die nicht im zentralen Zulassungsverfahren der EMA

sind und exemplarisch die deutsche Fachinformation für europäische Länder des zentralen Zulassungsverfahrens verwendet.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010 Mar;33(2):91-101.
- (2) Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol* 2009 Nov;158(5):1173-82.
- (3) Miron VE, Schubart A, Antel JP. Central nervous system-directed effects of FTY720 (fingolimod). *J Neurol Sci* 2008 Nov 15;274(1-2):13-7.
- (4) Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, Persohn E, Hiestand PC, Balatoni B, et al. Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2007 Nov;323(2):469-75.
- (5) Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther* 2007 Jul;115(1):84-105.
- (6) Mullershausen F, Zecri F, Cetin C, Billich A, Guerini D, Seuwen K. Persistent signaling induced by FTY720-phosphate is mediated by internalized S1P1 receptors. *Nat Chem Biol* 2009 Jun;5(6):428-34.
- (7) Hofmann M, Brinkmann V, Zerwes HG. FTY720 preferentially depletes naive T cells from peripheral and lymphoid organs. *Int Immunopharmacol* 2006 Dec;20;6(13-14):1902-10.
- (8) Mehling M, Brinkmann V, Antel J, Bar-Or A, Goebels N, Vedrine C, et al. FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology* 2008 Oct 14;71(16):1261-7.
- (9) Mehling M, Lindberg R, Raulf F, Kuhle J, Hess C, Kappos L, et al. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010 Aug 3;75(5):403-10.
- (10) Pinschewer DD, Ochsenbein AF, Odermatt B, Brinkmann V, Hengartner H, Zinkernagel RM. FTY720 immunosuppression impairs effector T cell peripheral homing without affecting induction, expansion, and memory. *J Immunol* 2000 Jun 1;164(11):5761-70.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (11) Jeffery DR, Markowitz CE, Reder AT, Weinstock-Guttman B, Tobias K. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2011 Feb;11(2):165-83.
- (12) Dev KK, Mullershausen F, Mattes H, Kuhn RR, Bilbe G, Hoyer D, et al. Brain sphingosine-1-phosphate receptors: implication for FTY720 in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2008 Jan;117(1):77-93.
- (13) Meno-Tetang GM, Li H, Mis S, Pyszczynski N, Heining P, Lowe P, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of FTY720 (2-amino-2[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol hydrochloride) in rats after oral and intravenous doses. *Drug Metab Dispos* 2006 Sep;34(9):1480-7.
- (14) Miron VE, Jung CG, Kim HJ, Kennedy TE, Soliven B, Antel JP. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann Neurol* 2008 Jan;63(1):61-71.
- (15) Coelho RP, Payne SG, Bittman R, Spiegel S, Sato-Bigbee C. The immunomodulator FTY720 has a direct cytoprotective effect in oligodendrocyte progenitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2007 Nov;323(2):626-35.
- (16) Osinde M, Mullershausen F, Dev KK. Phosphorylated FTY720 stimulates ERK phosphorylation in astrocytes via S1P receptors. *Neuropharmacology* 2007 Apr;52(5):1210-8.
- (17) Mullershausen F, Craveiro LM, Shin Y, Cortes-Cros M, Bassilana F, Osinde M, et al. Phosphorylated FTY720 promotes astrocyte migration through sphingosine-1-phosphate receptors. *J Neurochem* 2007 Aug;102(4):1151-61.
- (18) Deogracias R, Matsumoto T, Klein C, Yazdani M, Bibel M, Barde YA. FTY720 induces BDNF production in neuronal cell cultures. *Neurology* 2008;70:A373.
- (19) Barske C, Osinde M, Mir A, Schwab M, Thallmair M, Klein C, et al. FTY720 (fingolimod) enhances the number of immature and mature oligodendrocytes. *Mult Scler* 2007;13:S148.
- (20) Miron VE, Ludwin SK, Darlington PJ, Jarjour AA, Soliven B, Kennedy TE, et al. Fingolimod (FTY720) enhances remyelination following demyelination of organotypic cerebellar slices. *Am J Pathol* 2010 Jun;176(6):2682-94.
- (21) Choi JW, Herr D, Lee C-W, Teo S, Kennedy G, Chun J. S1P1 receptor signaling on cells of astrocytic lineages in experimental autoimmune encephalomyelitis: a role in disease progression and efficacy of fingolimod (FTY720). *Mult Scler* 2008;14:S37.
- (22) Balatoni B, Storch MK, Swoboda EM, Schonborn V, Koziel A, Lambrou GN, et al. FTY720 sustains and restores neuronal function in the DA rat model of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res Bull* 2007 Oct;19;74(5):307-16.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (23) Pryce G, Al-Izki S, Baker D, Giovannoni G. Control of chronic relapsing progressive EAE with fingolimod. *Neurology* 2008;70:A29.
- (24) Schubart A, Howard L, Seabrook T, Lange T, Rausch M, Mir A. FTY720 suppresses ongoing EAE and promotes a remyelinating environment preventing axonal degeneration within the CNS. *Neurology* 2008;70:A339.
- (25) Papadopoulos D, Rundle J, Patel R, Marshall I, Stretton J, Eaton R, et al. FTY720 ameliorates MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing both cellular and humoral immune responses. *J Neurosci Res* 2010 Feb 1;88(2):346-59.
- (26) Fujino M, Funeshima N, Kitazawa Y, Kimura H, Amemiya H, Suzuki S, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by FTY720 treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305(1):70-7.
- (27) Kataoka H, Sugahara K, Shimano K, Teshima K, Koyama M, Fukunari A, et al. FTY720, sphingosine 1-phosphate receptor modulator, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibition of T cell infiltration. *Cell Mol Immunol* 2005;2(6):439-48.
- (28) Webb M, Tham CS, Lin FF, Lariosa-Willingham K, Yu N, Hale J, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor agonists attenuate relapsing-remitting experimental autoimmune encephalitis in SJL mice. *J Neuroimmunol* 2004;153(1-2):108-21.
- (29) Foster CA, Mechtcheriakova D, Storch MK, Balatoni B, Howard LM, Bornancin F, et al. FTY720 rescue therapy in the dark agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis: expression of central nervous system genes and reversal of blood-brain-barrier damage. *Brain Pathol* 2009;19(2):254-66.
- (30) Van Doorn R, Van HJ, Verzijl D, Witte M, Ronken E, Van Het HB, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 1 and 3 are upregulated in multiple sclerosis lesions. *Glia* 2010 Sep;58(12):1465-76.
- (31) Rouach N, Pebay A, Meme W, Cordier J, Ezan P, Etienne E, et al. S1P inhibits gap junctions in astrocytes: involvement of G and Rho GTPase/ROCK. *Eur J Neurosci* 2006;23(6):1453-64.
- (32) Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, Kieseier B, Boyko A, Hartung HP. Fingolimod in multiple sclerosis: Mechanisms of action and clinical efficacy. *Clin Immunol* 2011 May 26.
- (33) Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011 May;69(5):759-77.
- (34) Noguchi K, Chun J. Roles for lysophospholipid S1P receptors in multiple sclerosis. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2011 Feb;46(1):2-10.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (35) Mehling M, Johnson TA, Antel J, Kappos L, Bar-Or A. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology* 2011 Feb 22;76(8 Suppl 3):S20-S27.
- (36) Lee CW, Choi JW, Chun J. Neurological S1P signaling as an emerging mechanism of action of oral FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis. *Arch Pharm Res* 2010 Oct;33(10):1567-74.
- (37) Horga A, Castillo J, Montalban X. Fingolimod for relapsing multiple sclerosis: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2010 May;11(7):1183-96.
- (38) Aktas O, Kury P, Kieseier B, Hartung HP. Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010 Jul;6(7):373-82.
- (39) Friedrich FW, Eschenhagen T. [Fingolimod - a new immunomodulator]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009 Oct;134(42):2127-31.
- (40) Hiestand PC, Rausch M, Meier DP, Foster CA. Ascomycete derivative to MS therapeutic: S1P receptor modulator FTY720. *Prog Drug Res* 2008;66:361, 363-81.
- (41) Baumruker T, Billich A, Brinkmann V. FTY720, an immunomodulatory sphingolipid mimetic: translation of a novel mechanism into clinical benefit in multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2007 Mar;16(3):283-9.
- (42) Massberg S, von Andrian UH. Fingolimod and sphingosine-1-phosphate--modifiers of lymphocyte migration. *N Engl J Med* 2006 Sep 14;355(11):1088-91.
- (43) Ocker M, Tackenberg B, Strik H. Entwicklung von Signaltransduktionshemmern für die Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenheilkunde* 2011;30(5):345-9.
- (44) Wiendl H, Kieseier BC. *Multiple Sklerose - Klinik, Diagnostik und Therapie*. Kohlhammer; 2010.
- (45) Rice GPA, Incurvaia B, Munari LM, Ebers G, Polman C, D'Amico R, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2001 Issue 4 J 2001.
- (46) Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002 Sep 24;59(6):802-8.
- (47) Novartis Pharma. Fachinformation Gilenya®. Novartis Pharma 2011 March
- (48) Novartis. Prescribing Information Gilenya® (USA). 2010 Sep 21.
- (49) Novartis. Product Information Gilenya® (Australia). 2011 Jan.
- (50) Novartis. Basic Prescribing Information Gilenya® (Russia). 2010.
- (51) Novartis. Product Monograph Gilenya® (Canada). 2011.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (52) Novartis. Fachinformation Gilenya[®] (Schweiz). 2011 Jan 21.
- (53) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Kuwait). 2011.
- (54) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Korea). 2011 Jun.
- (55) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Bahrain). 2011 Apr 18.
- (56) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Qatar). 2011 Jul 28.
- (57) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Oman). 2011 Jul 4.
- (58) Novartis. Product Information Gilenya[®] (United Arab Emirates). 2011 Jan 3.
- (59) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Argentina). 2011 Apr.
- (60) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Brazil). 2011 Jul.
- (61) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Chile). 2011 Apr.
- (62) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Israel). 2011 Apr.
- (63) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Mexico). 2011 May.
- (64) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Turkey). 2011 Apr.
- (65) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Lebanon). 2011 May.
- (66) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Syria). 2011 Apr.
- (67) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Venezuela). 2011 Mar.
- (68) Novartis. Product Information Gilenya[®] (Ukraine). 2011 Aug 30.