

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dimethylfumarat (Tecfidera<sup>®</sup>)*

Biogen Idec GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.04.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
2.1  Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1  Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2  Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2  Zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.2.1  Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2  Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3  Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4  Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

### **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Metabolisierung von DMF zum aktiven Metaboliten MMF ..... 6

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DHO-DH	Dihydroorotat-Dehydrogenase
DMF	Dimethylfumarat
EMA	European Medicines Agency
GA	Glatirameracetat
i.m.	intramuskulär
IFN	Interferon
inkl.	Inklusive
KEAP1	Kelch-like ECH Associating Protein 1
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
MMF	Monomethylfumarat
MS	Multiple Sklerose
NQO1	NAD(P)H-Dehydrogenase, Quinon 1
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
PZN	Pharmazentralnummer
RRMS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis)
s.c.	subkutan
SGB V	Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch
TF	Teriflunomid
T <sub>H</sub>	T-Helferzellen
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
z. B.	zum Beispiel
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.

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

<b>Wirkstoff:</b>	Dimethylfumarat
<b>Handelsname:</b>	Tecfidera®
<b>ATC-Code:</b>	N07XX09

*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
04868876	EU/1/13/837/001	120 mg	14 Kapseln
04870548	EU/1/13/837/002	240 mg	56 Kapseln

### 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.

Tecfidera<sup>®</sup> (Dimethylfumarat, DMF) ist ein neues orales, krankheitsmodifizierendes Medikament für die Therapie der Multiplen Sklerose (MS) mit einem Wirkmechanismus, der sich von den anderen derzeit verfügbaren Medikamenten unterscheidet. DMF wurde für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS, relapsing remitting MS), der häufigsten Form der MS, entwickelt. Das Ziel der Therapie ist die Häufigkeit von Schüben zu reduzieren und die Progression körperlicher Behinderung zu verzögern.

DMF liegt in Tecfidera<sup>®</sup> in Form von magensaftresistenten Mikrotabletten in Gelatinehartkapseln zur oralen Anwendung vor und wird nach Resorption aus dem Darm vor Erreichen des großen Kreislaufs (präsystemisch) rasch durch Esterasen in der Leber zum aktiven Metaboliten Monomethylfumarat (MMF) umgewandelt (Abbildung 1). MMF wird hauptsächlich im Zitronensäurezyklus zu Kohlendioxid und Wasser verstoffwechselt, nur geringe Mengen werden mit Urin und Faeces (15,5%) ausgeschieden [1].

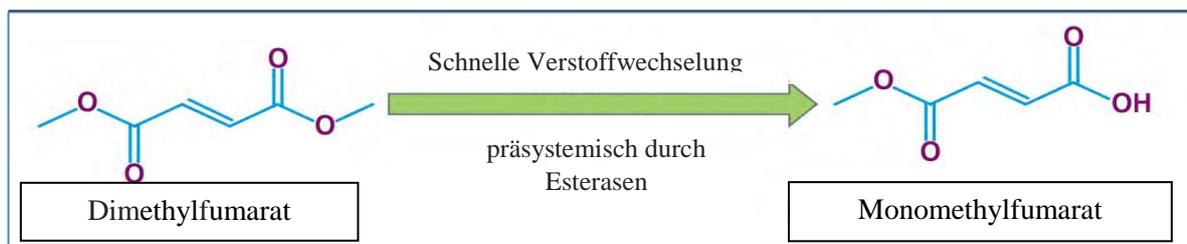


Abbildung 1: Metabolisierung von DMF zum aktiven Metaboliten MMF

### Wirkmechanismus

Der Mechanismus, durch den DMF die therapeutischen Wirkungen bei der MS ausübt, ist nicht vollständig bekannt. Die präklinischen und klinischen Daten für DMF lassen auf einen für die Behandlung der MS neuartigen Wirkmechanismus schließen, der die pathologischen Prozesse bei der MS auf verschiedenen Ebenen beeinflusst.

Die vielfältigen pathophysiologischen Prozesse bei der MS werden durch anhaltende, entzündliche und neurodegenerative Stimuli hervorgerufen, die zumindest teilweise auf oxidativem Stress beruhen und wahrscheinlich über längere Zeitdauer hinweg den permanenten axonalen Schaden vergrößern.

Präklinische Studien weisen darauf hin, dass pharmakodynamische DMF-Reaktionen anscheinend primär durch die Aktivierung des Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)-Transkriptionswegs vermittelt werden. Dabei handelt es sich um das primäre zelluläre Abwehrsystem, das auf eine Vielzahl potentiell toxischer Stimuli, inkl. inflammatorischer und oxidativer Stressoren, reagiert. Es wurde nachgewiesen, dass DMF Nrf2-abhängige antioxidative Gene bei Patienten hochreguliert (z. B. NAD(P)H-Dehydrogenase, Quinon 1; [NQO1]), was im Einklang mit der klinisch-pharmakodynamischen Aktivität beim Menschen steht. Derzeit ist DMF der einzige Wirkstoff, der anscheinend einen direkten Effekt auf den Transkriptionsfaktor Nrf2 hat und diesen aktiviert. Die Aktivierung von Nrf2 geschieht durch die Sulfonierung und Abspaltung von KEAP1 (kelch-like ECH associating protein 1) vom KEAP1-Nrf2-Komplex [1; 2]. Dadurch verlagert sich Nrf2 in den Zellkern, wo es die Genexpression von antioxidativen Phase-2-Enzymen initiiert. Demnach sind Nrf2 und KEAP1 relevant für die Aktivierung der Transkription von Phase-2-Enzymen. KEAP1 dient dabei als Sensor, über den die Induktion von Phase-2-Enzymen reguliert wird. Die Induktion von Phase-2-Enzymen ist ein sehr effektiver Mechanismus zum Schutz der Zelle vor Karzinogenese und anderen Formen elektrophiler und oxidativer Toxizität [3; 4].

Insgesamt reduziert DMF Entzündungsreaktionen sowohl in peripheren als auch in zentralen Zellen des Nervensystems. Damit wirkt es auf Signalwege, die an der Exazerbation pathologischer Prozesse bei der MS beteiligt sind. Allerdings ist der entscheidende Mechanismus, der die nachhaltigen Therapieeffekte von DMF vermittelt, noch nicht endgültig geklärt [1].

## **Pharmakodynamische Eigenschaften**

### *Auswirkungen auf das Immunsystem*

In präklinischen und klinischen Studien zeigte DMF entzündungshemmende und immunmodulatorische Eigenschaften. DMF und MMF, der Primärmetabolit von DMF, reduzierten in präklinischen Modellen signifikant die Immunzellaktivierung und die nachfolgende Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen als Reaktion auf Entzündungsstimuli. In klinischen Studien mit Psoriasis-Patienten beeinflusste DMF die Lymphozytenphänotypen, indem die Profile der entzündungsfördernden Zytokine (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17) runterreguliert wurden und eine entzündungshemmende Produktion (T<sub>H</sub>2) begünstigten. DMF zeigte eine therapeutische Wirkung auf mehrere Modelle entzündlicher und neuroentzündlicher Schädigungen [1; 5].

DMF wirkt vermutlich auf verschiedene Mechanismen, die mittlerweile als ursächlich für die Progression der MS bekannt sind und eröffnet somit neue Behandlungsmöglichkeiten für MS-Patienten, von denen ein großer therapeutischer Nutzen zu erwarten ist.

*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.*

DMF (Tecfidera<sup>®</sup>) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RRMS [1] und gehört zu den verlaufsmodifizierenden Basistherapien.

Weitere krankheitsmodifizierende Basistherapien für RRMS-Patienten sind (für Details siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1) [6]:

- Interferon (IFN)  $\beta$ 
  - IFN  $\beta$ -1a (intramuskuläre (i.m.) Applikation, Avonex<sup>®</sup>) [7]
  - IFN  $\beta$ -1a (subkutane (s.c.) Applikation, Rebif<sup>®</sup>) [8]
  - IFN  $\beta$ -1b (s.c. Applikation, Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>) [9; 10]
- Glatirameracetat (GA) (Copaxone<sup>®</sup>) [11]
- Azathioprin (z. B. Imurek<sup>®</sup>) [12]
- Teriflunomid (TF) (Aubagio<sup>®</sup>) [13]

Laut der aktuellen evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [6], die den neuesten Kenntnisstand zur Diagnose und Therapie der MS wiedergibt, stehen für die Basistherapie der RRMS-Patienten IFN  $\beta$  sowie GA zur Verfügung. Eine Basistherapie mit Azathioprin kommt lediglich für Patienten mit Kontraindikationen für IFN  $\beta$  in Frage oder wenn unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Krankheitsverlauf erreicht wurde. Dementsprechend werden nachfolgend die soweit bekannten Wirkmechanismen von IFN  $\beta$  und GA näher erläutert. Außerdem wird kurz auf das erst seit Ende August 2013 zugelassene TF eingegangen.

*IFN  $\beta$* 

IFN sind eine Gruppe natürlich vorkommender Proteine, die von eukaryotischen Zellen im Rahmen der Immunantwort auf virale Infektionen und andere biologische Stimuli gebildet werden. IFN sind Zytokine, die antiviral, antiproliferativ und immunmodulierend wirken. Sie werden in drei Hauptgruppen eingeteilt: alpha und beta, die zur IFN-Klasse I gehören und gamma, das zur IFN-Klasse II gehört. Die verschiedenen IFN besitzen sich überschneidende, aber klar voneinander abgrenzbare biologische Wirkungen und können sich auch im Hinblick auf den zellulären Ort ihrer Synthese unterscheiden [7]. Nur IFN  $\beta$ -1a und -1b sind zur Behandlung von RRMS indiziert.

*IFN  $\beta$ -1a*

Rekombinantes humanes IFN  $\beta$ -1a wird auf der Grundlage von eingeschleusten Genen für humanes IFN  $\beta$  in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. IFN  $\beta$ -1a entwickelt seine biologische Wirkung durch Bindung an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der menschlichen Zellen. Diese Bindung leitet eine komplexe Kaskade intrazellulärer Reaktionen ein, die zur Expressierung zahlreicher IFN-induzierter Genprodukte und Marker führt. Dazu gehören MHC (Haupthistokompatibilitätskomplex)-Klasse I-Antigene, Mx-Protein, 2',5'-Oligoadenylat-Synthetase,  $\beta$ 2-Mikroglobulin und Neopterin. Ob der Wirkungsmechanismus von IFN  $\beta$ -1a bei MS durch denselben Reaktionsweg vermittelt wird, wie die oben beschriebenen biologischen Wirkungen, ist unbekannt [7].

Der genaue Wirkungsmechanismus von IFN  $\beta$  bei MS ist bis heute nicht vollständig geklärt und wird weiterhin untersucht [8; 7].

*IFN  $\beta$ -1b*

Rekombinantes IFN  $\beta$ -1b wird gentechnisch in *Escherichia coli* hergestellt und ist ein nicht glycosyliertes Polypeptid aus 165 Aminosäuren in einer geringfügig abgewandelten Sequenz. Es resultieren strukturelle Unterschiede mit veränderten Bindungseigenschaften, auch eine höhere Immunogenität wird damit erklärt [14]. Für IFN  $\beta$ -1b konnten ebenfalls sowohl antivirale als auch immunregulatorische Wirkungen nachgewiesen werden. Die Wirkungsweise von IFN  $\beta$ -1b bei MS ist jedoch nicht genau geklärt. Es ist bekannt, dass die biologischen Eigenschaften von IFN  $\beta$ -1b, die die Immunantwort beeinflussen, durch seine Wechselwirkungen mit spezifischen Rezeptoren auf der Oberfläche menschlicher Zellen vermittelt werden. Die Bindung von IFN  $\beta$ -1b an diese Rezeptoren führt zur Bildung einer Reihe von Genprodukten, die als Mediatoren der biologischen Wirkungen von IFN  $\beta$ -1b betrachtet werden. Eine Reihe dieser Produkte wurde im Serum und in den Zellfraktionen im Blut von Patienten nachgewiesen, die mit IFN  $\beta$ -1b behandelt wurden. IFN  $\beta$ -1b führt sowohl zu einer Verminderung der Bindungsaffinität als auch zu einer Verstärkung von Internalisierung und Abbau des IFN-gamma-Rezeptors. Außerdem verstärkt IFN  $\beta$ -1b die Suppressoraktivität peripherer Lymphozyten. [10]

Insgesamt weist IFN  $\beta$  indirekt entzündungshemmende Wirkungen im ZNS auf. Direkte Wirkungen im ZNS werden nicht postuliert, da angenommen wird, dass diese Moleküle die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können, auch wenn der genaue Mechanismus nicht bekannt ist. [15]

### GA

GA ist das Acetatsalz von synthetischen Polypeptiden, bestehend aus vier natürlich vorkommenden Aminosäuren: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin.

Die relevanten Mechanismen, durch die GA seine Wirkung auf MS-Patienten entfaltet, sind ebenfalls nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass es modifizierend in die Immunprozesse eingreift, die für die Pathogenese von MS verantwortlich gemacht werden. Diese Hypothese wird durch Ergebnisse aus Untersuchungen der Pathogenese der häufig als Tiermodell für MS verwendeten experimentellen allergischen Enzephalomyelitis unterstützt, in denen wirkstoffspezifisch T-Suppressorzellen induziert und in der Peripherie aktiviert werden. [11]

### TF

TF ist ein immunmodulatorischer Wirkstoff mit entzündungshemmenden Eigenschaften, der selektiv und reversibel das mitochondriale Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHO-DH) hemmt, das für die *de novo* Pyrimidinsynthese erforderlich ist. Infolgedessen blockiert TF die Proliferation sich teilender Zellen, die auf eine *de novo* Pyrimidinsynthese angewiesen sind, um sich zu vermehren. Der genaue Mechanismus ist nicht vollständig geklärt, könnte aber durch eine reduzierte Anzahl von aktivierten Lymphozyten vermittelt sein. [13]

## Zusammenfassung

Trotz der gut dokumentierten klinischen Wirksamkeit der vorhandenen Basistherapien, sind ihre Wirkmechanismen bei MS bis heute nicht komplett geklärt. IFN  $\beta$ , GA und TF gehören zu den Immunmodulatoren und sind im Wesentlichen gegen die entzündlichen Komponenten der Erkrankung gerichtet.

DMF zeigt neben den antiinflammatorischen auch antioxidative Effekte *in situ*. Dies könnte auf seinen neuartigen angenommenen Wirkmechanismus (Aktivierung des Nrf2-Signalwegs) zurückgeführt werden, sowie auf die Fähigkeit, über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS einzudringen. DMF reduziert Entzündungsreaktionen sowohl in peripheren als auch in zentralen Zellen des Nervensystems. Damit wirkt es auf Faktoren, die vermutlich an der Pathogenese der MS beteiligt sind. Dies trägt zur Erklärung der guten Wirksamkeit von DMF bei Patienten mit RRMS bei, die sich in der Reduktion der Schübe und der verlangsamten Behinderungsprogression widerspiegelt.

Der Mechanismus, der die Therapieeffekte von DMF vermittelt, ist noch nicht endgültig geklärt.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	nein	30.1.2014	A
keine weiteren Anwendungsgebiete			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, entstammen der Fachinformationen von DMF [1].

### 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.

### 2.3 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.

#### Abschnitt 2.1

Die Angaben entstammen den Fachinformationen der erwähnten Arzneimittel, diversen Publikationen aus Fachzeitschriften sowie der aktuellen Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS der DGN.

Sonstige Angaben wurden einer internen Informationssammlung von Biogen Idec entnommen.

### **Abschnitt 2.2**

Die Angaben entstammen der Fachinformation von DMF sowie internen Datenbanken von Biogen Idec.

## **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. Biogen Idec Ltd. 2014. Fachinformation Tecfidera® 120 mg/240 mg (Stand 01.2014) (Anhang I des European Public Assessment Reports: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
2. Linker, R. A., Lee, D. H., Ryan, S., van Dam, A. M., Conrad, R., Bista, P., Zeng, W., Hronowsky, X., Buko, A., Chollate, S., Ellrichmann, G., Bruck, W., Dawson, K., Goelz, S., Wiese, S., Scannevin, R. H., Lukashev, M. & Gold, R. 2011. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 134, 678-92.
3. Baird, L. & Dinkova-Kostova, A. T. 2011. The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway. *Arch Toxicol*, 85, 241-72.
4. Taguchi, K., Motohashi, H. & Yamamoto, M. 2011. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. *Genes Cells*, 16, 123-40.
5. Ghoreschi, K., Bruck, J., Kellerer, C., Deng, C., Peng, H., Rothfuss, O., Hussain, R. Z., Gocke, A. R., Respa, A., Glocova, I., Valtcheva, N., Alexander, E., Feil, S., Feil, R., Schulze-Osthoff, K., Rupec, R. A., Lovett-Racke, A. E., Dringen, R., Racke, M. K. & Rocken, M. 2011. Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *J Exp Med*, 208, 2291-303.
6. Gold, R. 2012. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener, H. C. (ed.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5 ed. Stuttgart: Thieme.
7. Biogen Idec Ltd. 2012. Fachinformation AVONEX® 30 Mikrogramm (Stand Juli 2012). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 20.11.2013].
8. Merck Serono Europe Limited. 2013. Fachinformation Rebif® 44 Mikrogramm (Stand Februar 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 12.04.2013].
9. Bayer Pharma AG. 2012. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml (Stand: Mai 2012). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 12.04.2013].

10. Novartis Pharma GmbH. 2012. Fachinformation Extavia<sup>®</sup> (Stand: Mai 2012). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 12.04.2013].
11. TEVA Pharma GmbH. 2013. Fachinformation Copaxone<sup>®</sup> 20 mg/ml (Stand: April 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 24.05.2013].
12. Aspen Pharma Trading Ltd. 2011. Fachinformation IMUREK<sup>®</sup> (Stand: November 2011). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 12.04.2013].
13. sanofi-aventis groupe. 2013. Fachinformation Aubagio<sup>®</sup> 14 mg Filmtabletten (Stand: November 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 19.11.2013].
14. Jaber, A., Driebergen, R., Giovannoni, G., Schellekens, H., Simsarian, J. & Antonelli, M. 2007. The Rebif new formulation story: it's not trials and error. *Drugs R D*, 8, 335-48.
15. Yong, V. W. 2002. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology*, 59, 802-8.