

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fingolimod (Gilenya[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.02.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Übersicht im Anwendungsgebiet eingesetzter Arzneimittel; Gliederung gemäß Therapieempfehlungen der DGN/KKNMS – Ergänzung der Online-Ausgabe 2014 (24)	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Zelluläre Effekte von Fingolimod und S1P; aus Chiba et al., 2005 (21)..... 10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CCR7	Chemokin-Rezeptor 7
CS-1	Connecting Segment 1
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMF	Dimethylfumarat
DNA	Deoxyribonucleic Acid [Desoxyribonukleinsäure]
EAE	Experimentelle autoimmune Enzephalitis
EDSS	Expanded Disability Status Scale (<i>Bewertungsmethode der Beeinträchtigungen neurologischer Funktionssysteme</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCA2	Hydroxy-Carboxylic-Acid-Rezeptor 2
IFN-beta	Interferon-beta
IgG	Immunglobulin
kDA	Kilo-Dalton
KKNMS	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
MadCAM-1	Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1
MHC	Major Histocompatibility Complex [Haupthistokompatibilitätskomplex]
MMF	Monomethylfumarat
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NK	Natürliche Killerzellen
Nrf2	Nuclear-factor (erythroid-derived 2)-like 2
p.o.	peroral
PZN	Pharmazentralnummer
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose]
RNA	Ribonucleic Acid [Ribonukleinsäure]
S1P	Sphingosin-1-Phosphat

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

T2	Relaxationszeit T2
VCAM	Vascular Cell-Adhesion Molecule
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

Wirkstoff:	Fingolimod
Handelsname:	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/1/11/677/001	0,5 mg	7 Kapseln ^a
683969 5	EU/1/11/677/005	0,5 mg	28 Kapseln
683970 3	EU/1/11/677/004	0,5 mg	84 Kapseln ^b
771333 5	EU/1/11/677/006	0,5 mg	98 Kapseln

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.

Gilenya[®] (Wirkstoff: Fingolimod) ist ein orales Medikament zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie einer hochaktiven schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (MS) bei erwachsenen Patienten mit entweder hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender MS (1).

Fingolimod bewirkt eine Absenkung der Zahl der im Blut zirkulierenden Lymphozyten, wodurch auch die Anzahl der potenziell autoaggressiven Lymphozyten in peripheren Geweben inklusive des zentralen Nervensystems (ZNS) reduziert wird. Dieses ist bei der MS von besonderer Bedeutung, da nach heutigem Verständnis die schubförmige Symptomatik vor allem durch entzündliche lymphozytäre Infiltrate im Gehirn oder Rückenmark hervorgerufen wird. Durch Verminderung dieser Zellpopulationen im ZNS könnte es zur Reduktion von Gliose und axonalen Schäden sowie zur Unterstützung von endogenen Reparaturmechanismen nach Nervenschädigungen kommen.

Modulation des Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptors

Fingolimod ist ein Derivat von Myriocin, das wiederum ein Metabolit des Pilzes *Isaria sinclairii* ist, und stellt ein Struktur analogon von Sphingosin dar, einem physiologischerweise im Körper vorkommenden bioaktiven Phospholipid (2). Sphingosin spielt bei MS-bedingten Prozessen (Entzündung und Reparaturmechanismen) eine zentrale Rolle. Es ist an der Rezirkulation von Leukozyten, der Neurogenese, Nervenzell- und Endothelzellfunktionen, der Gefäßregulation sowie der kardiovaskulären Entwicklung samt Angiogenese und Vaskulogenese beteiligt (3).

In vivo wird Fingolimod durch Sphingosin-Kinasen rasch phosphoryliert (4, 5), wobei dieser phosphorylierte Metabolit (analog zu Sphingosin-1-Phosphat, S1P) die biologisch aktive Entität darstellt und an die S1P-Rezeptortypen S1P_{1, 3, 4} und S1P₅ bindet.

S1P-Rezeptoren gehören zu einer Familie von G-Protein-gekoppelten transmembranösen Oberflächenrezeptoren, durch deren Bindung unter anderem immunmodulatorische Prozesse reguliert werden (6, 7). Hinsichtlich der MS ist besonders bedeutsam, dass solche S1P-Rezeptoren vor allem auf Lymphozyten und Zellen des ZNS exprimiert werden.

Fingolimod moduliert die S1P-Rezeptoraktivität, indem es in geringen nanomolekularen Konzentrationen an die auf Lymphozyten lokalisierten S1P-Rezeptoren selektiv und mit hoher Affinität bindet, wodurch diese in die Zelle internalisiert und anschließend lysosomal abgebaut werden. Zudem überwindet Fingolimod rasch die Blut-Hirn-Schranke und kann so potenziell auch auf S1P-Rezeptoren wirken, welche auf Zellen im ZNS lokalisiert sind (8-10).

Normale protektive Immunantwort

Auf der Suche nach fremden Antigenen besteht eine kontinuierliche Zirkulation von Lymphozyten (insbesondere T-Zellen) zwischen Blut, Körpergeweben, Lymphbahnen und Lymphknoten. Dieser Prozess wird unter anderem über die Expression von S1P₁-Rezeptoren auf Lymphozyten reguliert, indem die normale Auswanderung von Lymphozyten aus den Lymphknoten zur efferenten Lymphe über den S1P-Gradienten kontrolliert wird (11).

Die Aktivierung von T-Lymphozyten (durch Kontakt mit Antigen-präsentierenden Zellen) führt während einer normalen protektiven Immunantwort zu einer Herunterregulierung der S1P₁-Rezeptoren. Durch Internalisierung der Rezeptoren stehen diese an der Zelloberfläche der Lymphozyten nicht mehr zur Verfügung, wodurch die Zellen unempfindlich gegenüber dem obligatorischen Auswanderungssignal S1P werden. Dadurch wird innerhalb der Lymphknoten ein längerer Kontakt der Lymphozyten mit den Antigen-präsentierenden Zellen bewirkt, wodurch eine optimale Aktivierung und Differenzierung von T-Zellen unterstützt wird. Am Ende des Differenzierungsprozesses bewirken T-Zellen eine Hochregulierung ihrer S1P₁-Rezeptoren und gelangen somit wieder über die Lymphe in die Blutbahn, um in die Peripherie rezirkulieren zu können.

Wirkung von Fingolimod auf Lymphozyten

Fingolimod gelangt schnell ins lymphoide Gewebe und bindet an die auf Lymphozyten lokalisierten S1P-Rezeptoren, wobei die Wirkung auf S1P₁ von größter Bedeutung ist, da diese die vorrangigsten Rezeptoren auf Lymphozyten darstellen. Die Bindung von Fingolimod an S1P₁-Rezeptoren induziert ebenfalls eine Internalisierung der Rezeptoren, jedoch mit nachfolgendem lysosomalem Abbau (12, 13). Eine Herunterregulation des Rezeptors führt zu einer Desensibilisierung der T-Lymphozyten (T-Zellen) gegenüber dem obligatorischen Auswanderungssignal über die S1P-Signalübertragung. Aufgrund dieser Degradation der S1P-Rezeptoren wird die Auswanderung dieser Lymphozyten mittels Migration entlang des S1P-Gradientens aus den Lymphknoten unterbunden. Eine Behandlung mit Fingolimod vermindert somit durch Unterbindung der migratorischen Reaktion von Lymphozyten effektiv die Anzahl von Zellen, die aus den Lymphknoten in die efferente Lymphe und weiter in den Blutstrom auswandern (14). Im Fall einer MS bedeutet dies, dass

potenziell autoreaktive Lymphozyten in den Lymphknoten gehalten werden und nicht ins ZNS gelangen, wo sie andernfalls inflammatorische Schäden anrichten könnten.

Das Ausmaß dieser durch Fingolimod bewirkten Lymphozytenmodulation (periphere Lymphopenie) ist dabei dosisabhängig und individuell sehr unterschiedlich (15). Bereits innerhalb von vier bis sechs Stunden nach Gabe der ersten Dosis von 0,5 mg Fingolimod kommt es zu einer Verringerung der Lymphozytenzahl um ca. 25 % gegenüber den Ausgangswerten (16). Die niedrigsten Zellzahlen (bis zu 70 % Reduktion gegenüber den Ausgangswerten) stellen sich nach rund einer Woche Behandlung ein. Die Zellzahlen bleiben auch während einer fortgesetzten Behandlung mit leichten Fluktuationen auf diesem Niveau (17). Dadurch reduzieren sich die für die Pathogenese der MS wichtigen autoreaktiven T-Zellen in der Zirkulation und damit auch die durch sie bewirkten entzündlichen Prozesse im ZNS.

Im Gegensatz zur Verringerung der Lymphozytenzahl nach Gabe zytotoxischer Substanzen ist die mit Fingolimod verbundene Verminderung der Lymphozyten im peripheren Blut reversibel. Die Lymphozyten werden durch die Behandlung mit Fingolimod nicht aus dem Körper entfernt, sondern lediglich in funktioneller Form in den Lymphknoten zurückgehalten. Nach Beendigung einer Behandlung mit Fingolimod beginnt die Lymphozytenzahl im Blut zu steigen und kehrt typischerweise innerhalb von ein bis zwei Monaten wieder in den Normalbereich zurück, so dass die Wirkung von Fingolimod auf das Immunsystem reversibel ist (15, 18).

In Zusammenhang mit Fingolimod ist daher stets von einer Redistribution bzw. Umverteilung der Lymphozyten zu sprechen und nicht von einer zytotoxischen Depletion von Lymphozyten.

Selektive Lymphozytenretention

Die durch Fingolimod induzierte Herunterregulation von S1P₁-Rezeptoren auf Lymphozyten führt lediglich zur Retention von Lymphozyten, die regulär durch die Lymphknoten wandern, wie z. B. naive T-Zellen, zentrale Gedächtnis-T-Zellen (einschließlich proinflammatorische Th17-Zellen und B-Zellen), die den Homing-Rezeptor CCR7 exprimieren. Trotz der Retention bleibt die Funktionalität dieser Lymphozyten weitgehend unbeeinflusst (19).

Die gewebsständigen T-Lymphozyten vom Effektor-Gedächtnis-Phänotyp (Anteil ca. 15 bis 20 %) exprimieren den CCR7-Rezeptor nicht und werden durch Fingolimod nicht beeinflusst. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Effektor-Gedächtnis-T-Lymphozyten überwiegend in nicht-lymphatischen Geweben lokalisiert sind und kein S1P-Signal für den Austritt aus den Lymphknoten benötigen (20). Die Schonung dieser Zellen könnte für die größtenteils erhaltene Immunüberwachung und Gedächtnis-Immunantworten im peripheren Gewebe von Fingolimod-Patienten verantwortlich sein. Monozyten werden von Fingolimod ebenfalls nicht beeinflusst.

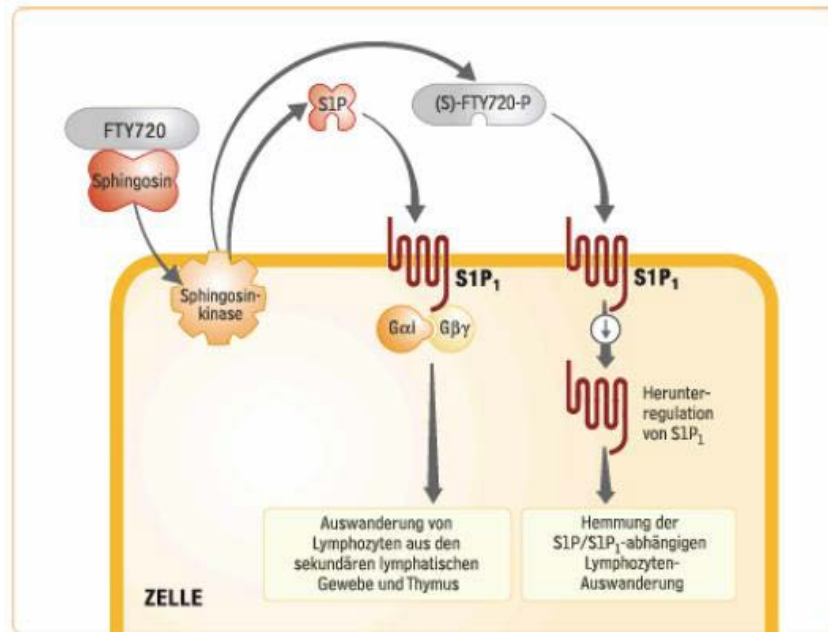


Abbildung 2-1: Zelluläre Effekte von Fingolimod und S1P; aus Chiba et al., 2005 (21)

Potenzielle Wirkung auf Zellen im ZNS

Im Gegensatz zu anderen MS-Therapeutika, die nur begrenzt Zugang zum ZNS haben, ist Fingolimod dank seiner lipophilen Eigenschaft in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Dadurch besitzt es das Potenzial, direkt auf Neuronen und Gliazellen (Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikroglia) zu wirken, die ebenfalls S1P-Rezeptoren exprimieren (11).

S1P-Rezeptoren im ZNS vermitteln mehrere Zellfunktionen, die für die MS-Pathologie relevant sind und direkten Einfluss auf neuropathologische Prozesse, wie Neurodegeneration und Gliose, sowie auf endogene Reparaturmechanismen besitzen könnten.

In-vitro-Studien und MS-Tiermodelle haben gezeigt, dass Fingolimod mit S1P-Rezeptoren auf Oligodendrozyten und Astrozyten interagiert, indem es G-Protein-vermittelte Signalkaskaden triggert, was wiederum zu funktionellen Reaktionen führt, die für endogene Reparaturmechanismen wie z. B. Remyelinisierung relevant sind (22). So konnte Fingolimod in präklinischen Modellen der MS zu einer Verminderung einer Astroglie, Demyelinisierung und axonalem Verlust führen (23).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Übersicht im Anwendungsgebiet eingesetzter Arzneimittel; Gliederung gemäß Therapieempfehlungen der DGN/KKNMS – Ergänzung der Online-Ausgabe 2014 (24)

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der MS
Milde / moderate Verlaufsform		
Dimethylfumarat		
<ul style="list-style-type: none"> Tecfidera® (25) 	240 mg 2x täglich, magensaftresistente Hartkapseln, p.o.	Erwachsene Patienten mit RRMS.
Glatirameracetat		
<ul style="list-style-type: none"> Copaxone® (26) 	20 mg, 1x täglich, Injektion, s.c.	<p>Patienten mit einer klar definierten ersten klinischen Episode und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln.</p> <p>Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten mit RRMS.</p> <p>Nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.</p>
Interferon beta 1a		
<ul style="list-style-type: none"> Avonex® (27) 	30 µg (0,5 ml Lösung), 1x wöchentlich, Injektion, i.m.	<p>Patienten nach erstmaligem demyelinisierendem Ereignis, wenn ein hohes Risiko einer klinisch gesicherten MS besteht.</p> <p>Patienten mit schubförmiger MS.</p> <p>Nicht indiziert bei progredienter MS.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Rebif® (28) 	44 µg, 3x wöchentlich Injektion, s.c.	<p>Patienten mit einem einzelnen demyelinisierendem Ereignis, wenn ein hohes Risiko einer klinisch gesicherten MS besteht.</p> <p>Patienten mit schubförmiger MS.</p>
Peginterferon beta 1a		
<ul style="list-style-type: none"> Plegridy® (29) 	125 µg (0,5 ml Lösung), alle zwei Wochen, Injektion, s.c.	Erwachsene Patienten mit RRMS.
Interferon beta 1b		
<ul style="list-style-type: none"> Extavia® (30) 	250 µg, jeden 2. Tag, Injektion, s.c.	<p>Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis, wenn ein hohes Risiko für klinisch gesicherte MS besteht.</p> <p>Patienten mit schubförmiger MS.</p> <p>Patienten mit sekundär progredient verlaufender MS, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Betaferon® (31) 	250 µg, jeden 2. Tag, Injektion, s.c.	<p>Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis, wenn ein hohes Risiko für klinisch gesicherte MS besteht.</p> <p>Patienten mit schubförmiger MS.</p> <p>Patienten mit sekundär progredient verlaufender MS, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren.</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der MS
Teriflunomid		
<ul style="list-style-type: none"> Aubagio® (32) 	14 mg täglich Tabletten, p.o.	Erwachsene Patienten mit RRMS.
(Alternativtherapie)		
Azathioprin		
<ul style="list-style-type: none"> Imurek® (33) 	2 – 3 mg/kg Körpergewicht täglich, Injektion, i.v.	Schubförmige MS, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit IFN-beta nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.
Immunglobuline		
<ul style="list-style-type: none"> Gamunex® (34) Octagam® (35) 	--	Keine MS-Zulassung. Gemäß DGN-Therapieleitlinie (24) ist der Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen.
(Hoch-) aktive Verlaufsform		
Alemtuzumab (1. Wahl)		
<ul style="list-style-type: none"> Lemtrada® (36) 	12 mg täglich i.v. als Infusion (1. Phase: 5 Tage; 2. Phase nach 12 Monaten: 3 Tage)	Erwachsene Patienten mit aktiver RRMS.
Fingolimod (1. Wahl)		
<ul style="list-style-type: none"> Gilenya® (1) 	0,5 mg, täglich Hartkapseln, p.o.	Krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver RRMS bei: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder - Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.
Natalizumab (1. Wahl)		
<ul style="list-style-type: none"> Tysabri® (37) 	300 mg, einmal alle 4 Wochen Infusion, i.v.	Krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver RRMS bei: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem IFN-beta oder Glatirameracetat oder - Patienten mit rasch fortschreitender RRMS.
Mitoxantron (2. Wahl)		
<ul style="list-style-type: none"> Ralenova® (38) 	12 mg/m ² Körperoberfläche, alle 3 Monate Injektion/Infusion, i.v.	Nicht-rollstuhlpflichtige Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger MS und einem EDSS von 3 – 6, mit und ohne überlagernde Schübe, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium befinden und bei denen eine

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der MS
Therapie mit Immunmodulatoren versagt hat oder nicht vertragen wird.		
(Alternativtherapie)		
Cyclophosphamid		
<ul style="list-style-type: none"> • Endoxan® (39) 	Keine Angabe	Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren (24).

Auf die als Alternativtherapie gelisteten Präparate, die gemäß Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und des Krankheitsbezogenen Netzwerks Multiple Sklerose (KKNMS) nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden sollten, wird aufgrund ihrer fehlenden Zulassung im Anwendungsgebiet bzw. aufgrund ihrer geringen Relevanz im Folgenden nicht eingegangen.

Dimethylfumarat

Dimethylfumarat ist seit Januar 2014 unter dem Handelsnamen Tecfidera® zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RRMS zugelassen (25).

Der Mechanismus, durch den Dimethylfumarat die therapeutische Wirkung bei MS ausübt, ist gemäß Fachinformation nicht vollständig bekannt. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass pharmakodynamische Dimethylfumarat-Reaktionen anscheinend primär durch die Aktivierung des Nrf2-Transkriptionswegs vermittelt werden. Es wurde nachgewiesen, dass Dimethylfumarat Nrf2-abhängige antioxidative Gene bei Patienten hochreguliert (z. B. NAD(P)H-Dehydrogenase, Quinon 1, Glutathion) (25, 40).

Die therapeutische Wirkung wird über den Hydroxy-Aarboxylic-Acid-Rezeptor 2 (HCA2) vermittelt. Bei HCA2 handelt es sich um einen sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptor, der unter anderem auf neutrophilen Granulozyten vorkommt. In weiteren Experimenten an Zellkulturen fanden die Wissenschaftler heraus, dass die Aktivierung des HCA2-Rezeptors für die Einwanderung der weißen Blutkörperchen in das zentrale Nervensystem verantwortlich ist. Dimethylfumarat blockiert diese Einwanderung und verhindert so die Entzündung. Es wird nicht ausgeschlossen, dass es noch weitere Mechanismen gibt (41).

Glatirameracetat

Glatirameracetat ist seit 2004 unter dem Handelsnamen Copaxone® zur Behandlung von Patienten mit einer klar definierten ersten klinischen Episode (Clinically Isolated Syndrome) und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose (Clinically Definite Multiple Sclerosis) zu entwickeln, zugelassen. Copaxone® wird einmal täglich subkutan

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

verabreicht. Das Präparat ist eine standardisierte Mischung aus synthetischen Polypeptiden, bestehend aus Glutamin, Alanin, Tyrosin und Lysin in zufälliger Mischungsreihenfolge und unterschiedlicher Größe (26).

Glatirameracetat ist unter anderem für die Behandlung von Patienten mit RRMS indiziert.

Der Mechanismus, durch den Glatirameracetat seine Wirkung entfaltet, ist nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass Glatirameracetat modifizierend in Immunprozesse eingreift, die für die Pathogenese der MS verantwortlich gemacht werden. Diese Hypothese wird durch Ergebnisse unterstützt, die sich aus Untersuchungen der Pathogenese der experimentellen autoimmunen Enzephalitis (EAE) ergaben. Studien an Tieren und MS-Patienten weisen darauf hin, dass nach Verabreichung von Glatirameracetat die Bildung wirkstoffspezifischer T-Suppressorzellen induziert wird und diese in der Peripherie aktiviert werden (26).

IFN-beta 1a und 1b

IFN-beta wurde in Deutschland erstmals 1995 zugelassen (Betaferon[®]) und gilt als Standard in der Basistherapie der RRMS. Die Präparate können intramuskulär (Avonex[®]) oder subkutan (Extavia[®], Betaferon[®], Rebif[®] und Plegridy[®]) verabreicht werden. IFN-beta wird gentechnisch hergestellt. Man unterscheidet nach ihrer Herstellungsart IFN-beta 1a und IFN-beta 1b. Ein Unterschied für die Wirksamkeit ergibt sich daraus nach dem aktuellen Stand des Wissens nicht (42). Auch wenn die Wirksamkeit gut dokumentiert ist, sind die Wirkmechanismen bis heute nicht vollständig verstanden (27, 31). Peginterferon-beta 1a (Plegridy[®]) ist die pegylierte Form des IFN-beta1a und besitzt entsprechende pharmakologische Eigenschaften (29).

IFN-beta 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-beta 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 (43). IFN-beta weist indirekt über diese peripheren Effekte entzündungshemmende Wirkung im ZNS auf. Direkte Effekte im ZNS werden nicht postuliert, da angenommen wird, dass diese Moleküle die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden (44).

Teriflunomid

Teriflunomid ist seit August 2013 unter dem Handelsnamen Aubagio[®] zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RRMS zugelassen (32).

Teriflunomid gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der selektiven Immunsuppressiva. Es ist ein immunmodulatorischer Wirkstoff mit entzündungshemmenden Eigenschaften, der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

selektiv und reversibel das mitochondriale Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase hemmt, das für die De-novo-Pyrimidinsynthese erforderlich ist. Infolgedessen blockiert Teriflunomid die Proliferation sich teilender Zellen, die auf eine De-novo-Pyrimidinsynthese angewiesen sind, um sich zu vermehren. Der genaue Mechanismus, durch den Teriflunomid seine therapeutische Wirkung bei der MS entfaltet, ist nicht vollständig geklärt, könnte aber durch eine reduzierte Anzahl an aktivierten Lymphozyten vermittelt sein (32).

Alemtuzumab

Alemtuzumab ist seit September 2013 unter dem Handelsnamen Lemtrada® zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RRMS mit aktivem Krankheitsverlauf, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (MRT), zugelassen (36).

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kDa-Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche richtet. Alemtuzumab ist ein IgG1-Kappa-Antikörper mit humanem variablem Gerüst und konstanten Regionen und komplementär-determinierenden Regionen eines murinen monoklonalen Antikörpers.

Alemtuzumab bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3⁺) und B-Lymphozyten (CD19⁺) und in niedrigen Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen (NK), Monozyten und Makrophagen vorkommt.

Es ist wenig oder kein CD52 auf neutrophilen Granulozyten, Plasmazellen oder Knochenmark-Stammzellen nachweisbar. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten.

Der Wirkmechanismus von Alemtuzumab ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Forschung weist in Richtung immunmodulatorischer Wirkungen durch die Depletion und Repopulation von Lymphozyten, einschließlich (36):

- Veränderungen in der Anzahl, den Anteilen und Eigenschaften einiger Lymphozytenuntergruppen nach der Behandlung.
- erhöhter Anteile an regulatorischen T-Zell-Untergruppen.
- erhöhter Anteile an Gedächtnis-T- und B-Lymphozyten.
- vorübergehender Wirkungen auf Bestandteile der angeborenen Immunität (d. h. neutrophile Granulozyten, Makrophagen, NK-Zellen).

Unter Therapie mit Alemtuzumab kommt es zu einer Depletion von Lymphozyten, wohingegen der Effekt von Fingolimod an dieser Stelle reversibel ist (1, 36).

Natalizumab

Natalizumab ist seit 2006 unter dem Handelsnamen Tysabri® für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig-remittierend

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

verlaufender MS zugelassen (37). Natalizumab wird alle vier Wochen als Infusion verabreicht.

Natalizumab ist ein selektiver Adhäsionsmolekül-Inhibitor und bindet an die α 4-Untereinheit von humanen Integrinen, die in hohem Maße auf der Oberfläche aller Leukozyten mit Ausnahme der neutrophilen Granulozyten exprimiert werden. Natalizumab bindet spezifisch an das α 4 β 1-Integrin, wobei es die Wechselwirkung mit seinem verwandten Rezeptor, dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) und dem Liganden Osteopontin sowie einer alternativ gespleißten Domäne von Fibronectin, dem Connecting Segment-1 (CS-1), blockiert. Natalizumab blockiert die Wechselwirkung des α 4 β 7-Integrins mit dem Adhäsionsmolekül MadCAM-1 (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1). Durch die Unterbindung dieser molekularen Interaktionen wird die transendotheliale Migration von mononukleären Leukozyten in entzündliches Parenchymgewebe verhindert.

Ein weiterer Wirkmechanismus von Natalizumab liegt möglicherweise in der Unterdrückung von bestehenden entzündlichen Reaktionen in erkrankten Geweben durch Hemmung der Wechselwirkung von α 4-exprimierenden Leukozyten mit ihren Liganden in der extrazellulären Matrix und auf den Parenchymzellen. So unterdrückt Natalizumab möglicherweise auch eine bestehende Entzündungsaktivität in den erkrankten Bereichen und hemmt eine weitere Rekrutierung von Immunzellen in entzündetem Gewebe (37).

Mitoxantron

Mitoxantron ist seit 2002 unter dem Handelsnamen Ralenova[®] zugelassen für die Behandlung nicht-rollstuhlpflichtiger Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger MS in einem aktiven Krankheitsstadium mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernde Schübe bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren (38).

Mitoxantron wird nicht weiter in die Betrachtung einbezogen, da keine Übereinstimmung in der zugelassenen Indikation zwischen Fingolimod und Mitoxantron besteht (38).

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 Dokuments 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 Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:</p> <p>Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden 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>	nein	<p>Erstzulassung: 17.03.2011</p> <p>Zulassungs- erweiterung: 23.05.2014</p>	A und B ^b

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	nein	Erstzulassung: 17.03.2011	C
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Kodierung „A“ bezieht sich auf RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (≥ 1 Jahr) erhalten haben. Kodierung „B“ bezieht sich auf RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben.</p>			

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

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Gilenya[®] entnommen (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 2-5 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 ^a	
a: Patienten, die eine vollständige bzw. keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere als IFN-beta) erhalten haben, sind Teil des in Tabelle 2-4 aufgeführten Anwendungsgebiets aber nicht Gegenstand dieses Dossiers.	

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.

Die Angaben in Tabelle 2-5 wurden der Fachinformation von Gilenya[®] entnommen (1).

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 des Wirkmechanismus von Fingolimod in Abschnitt 2.1 wurde die aktuelle Fachinformation zu Gilenya[®] herangezogen. Außerdem wurde auf die Ergebnisse einer unsystematischen Literaturrecherche zurückgegriffen. Die Suche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und BIOSIS durchgeführt und auf Übersichtsarbeiten beschränkt. Es wurde darüber hinaus auf Primärliteratur zurückgegriffen, die in Übersichtsarbeiten identifiziert wurden, sowie auf Kongressbeiträge, die aus den relevanten Publikationen (Übersichten und Primärliteratur) identifiziert wurden.

Für die Beschreibung des Wirkmechanismus der weiteren Therapieoptionen und zur Beurteilung der Unterschiede zu Fingolimod wurden die Fachinformationen weiterer zugelassener Arzneimittel im Anwendungsgebiet der schubförmig-remittierend verlaufenden MS herangezogen. Weiterhin wurde die DGN-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (24) sowie ein Fachbuch zur Multiplen Sklerose von den Autoren Wiendl und Kieseier herangezogen (43); 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.

Für Abschnitt 2.2 dieses Moduls wurde ebenso die Fachinformation zu Gilenya[®] herangezogen.

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. Novartis. Fachinformation Gilenya 0,5 mg (Stand: 07/2014). 2014.
2. Fujita T, Inoue K, Yamamoto S, Ikumoto T, Sasaki S, Toyama R, et al. Fungal metabolites. Part 11. A potent immunosuppressive activity found in *Isaria sinclairii* metabolite. *J Antibiot (Tokyo)*. 1994;47(2):208-15.
3. Baumruker T, Billich A, Brinkmann V. FTY720, an immunomodulatory sphingolipid mimetic: translation of a novel mechanism into clinical benefit in multiple sclerosis. *Expert OpinInvestigDrugs*. 2007;16(3):283-9.
4. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, Albert R, Cottens S, Hof R, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem*. 2002;277(24):21453-7. Epub 2002 Apr 19.
5. Zemann B, Kinzel B, Muller M, Reuschel R, Mechtcheriakova D, Urtz N, et al. Sphingosine kinase type 2 is essential for lymphopenia induced by the immunomodulatory drug FTY720. *Blood*. 2006;107(4):1454-8. Epub 2005 Oct 13.
6. Goetzl EJ, Liao JJ, Huang MC. Regulation of the roles of sphingosine 1-phosphate and its type 1 G protein-coupled receptor in T cell immunity and autoimmunity. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1781(9):503-7. doi: 10.1016/j.bbali.2008.03.001. Epub Mar 12.
7. Argraves KM, Wilkerson BA, Argraves WS. Sphingosine-1-phosphate signaling in vasculogenesis and angiogenesis. *World J Biol Chem*. 2010;1(10):291-7. doi: 10.4331/wjbc.v1.i10.291.
8. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1124-40.
9. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clinical neuropharmacology*. 2010;33(2):91-101.
10. Kowarik MC, Pellkofer HL, Cepok S, Korn T, Kumpfel T, Buck D, et al. Differential effects of fingolimod (FTY720) on immune cells in the CSF and blood of patients with MS. *Neurology*. 2011;76(14):1214-21. doi: 10.2/WNL.0b013e3182143564.
11. Portaccio E. Evidence-based assessment of potential use of fingolimod in treatment of relapsing multiple sclerosis. *Core Evid*. 2011;6:13-21.(doi):10.2147/CE.S10101. Epub 2011 Jan 6.
12. Brinkmann V, Cyster JG, Hla T. FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. *Am J Transplant*. 2004;4(7):1019-25.
13. Tolle M, Levkau B, Kleuser B, van der Giet M. Sphingosine-1-phosphate and FTY720 as anti-atherosclerotic lipid compounds. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(3):171-9.
14. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *BrJ Pharmacol*. 2009;158(5):1173-82.
15. 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;71(16):1261-7.
16. Horga A, Castillo J, Montalban X. Fingolimod for relapsing multiple sclerosis: an update. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010;11(7):1183-96.

17. O'Connor P, Comi G, Montalban X, Antel J, Radue EW, de Vera A, et al. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: two-year results of a phase II extension study. *Neurology*. 2009;72(1):73-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000338569.32367.3d.
18. 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;164(11):5761-70.
19. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13(10):1173-5. Epub 2007 Sep 9.
20. Schluns K, Lefrancois L. Cytokine control of memory T-cell development and survival. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(4):269-79.
21. Chiba K. FTY720, a new class of immunomodulator, inhibits lymphocyte egress from secondary lymphoid tissues and thymus by agonistic activity at sphingosine 1-phosphate receptors. *Pharmacol Ther*. 2005;108(3):308-19. Epub 2005 Jun 13.
22. Miron VE, Jung CG, Kim HJ, Kennedy TE, Soliven B, Antel JP. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann Neurol*. 2008;63(1):61-71.
23. Choi JW, Gardell SE, Herr DR, Rivera R, Lee CW, Noguchi K, et al. FTY720 (fingolimod) efficacy in an animal model of multiple sclerosis requires astrocyte sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1P1) modulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(2):751-6.
24. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose - Ergänzung 2014 der Online-Ausgabe. 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.08.2014; abgerufen am 05.11.2014]; Abrufbar unter: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html>.
25. Biogen idec. Fachinformation Tecfidera 120mg/240mg magensaftresistente Hartkapseln (Stand: 04/2014). 2014.
26. Teva. Fachinformation Copaxone (Stand: 05/2014). 2014.
27. Biogen Idec. Fachinformation Avonex (Stand: 05/2014). 2014.
28. Merck. Fachinformation Rebif (Stand: 08/2014). 2014.
29. Biogen idec. Fachinformation Plegridy (Stand: 07/2014). 2014.
30. Novartis. Fachinformation Extavia (Stand: 09/2014). 2014.
31. Bayer. Fachinformation Betaferon 250 Mikrogramm/ml (Stand: 08/2014). 2014.
32. Genzyme. Fachinformation Aubagio 14 mg Filmtabletten (Stand: 11/2013). 2013.
33. Aspen. Fachinformation Imurek (Stand: 12/2013). 2013.
34. Grifols. Fachinformation Gamunex (Stand: 04/2014). 2014.
35. Octapharma. Fachinformation Octagam (Stand 04/2014). 2014.
36. Genzyme. Fachinformation Lemtrada 12 mg (Stand: 12/2013). 2013.
37. Biogen Idec. Fachinformation Tysabri (Stand: 10/2013). 2013.
38. MEDA Pharma. Fachinformation Ralenova (Stand: 01/2008). 2008.
39. Baxter. Fachinformation Endoxan (Stand: 09/2013). 2013.
40. Phillips JT, Fox RJ. BG-12 in multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2013;33(1):56-65.
41. Chen H, Assmann JC, Krenz A, Rahman M, Grimm M, Karsten CM, et al. Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE. *J Clin Invest*. 2014;1(72151).
42. 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* 2001. 2001(4).

43. Wiendl H, Kieseier BC. Multiple Sklerose - Klinik, Diagnostik und Therapie. Brandt T, Hohlfeld R, Noth J, Reichmann H, editors: Kohlhammer; 2010. 14-21; 76-97; 154-7 p.
44. Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology*. 2002;59(6):802-8.