



(21291) PONVORY, Janssen-Cilag AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2025

1 Zulassung Swissmedic

PONVORY wurde von Swissmedic per 16. November 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„PONVORY ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig rezidivierenden Formen der multiplen Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Merkmale.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Ponesimod ist ein Modulator des Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptors 1. Es bindet mit hoher Affinität an den S1P-Rezeptor 1 auf Lymphozyten und hindert diese am Verlassen der Lymphknoten, wodurch sich die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut verringert. Der Mechanismus, durch den Ponesimod bei multipler Sklerose therapeutisch wirksam ist, kann eine Verringerung der Lymphozytenmigration in das Zentralnervensystem einschliessen.

Bei Multipler Sklerose werden drei Verlaufsformen unterschieden:

- primär progrediente Multiple Sklerose (primary progressive MS, PPMS)
- schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting MS, RRMS)
- sekundär progrediente Multiple Sklerose (secondary progressive MS, SPMS)

Die schubförmig verlaufende Multiple Sklerose (Relapsing multiple sclerosis, RMS) beschreibt den Verlauf der MS bei Patienten mit entweder RRMS oder sekundär progredienter MS (SPMS), bei denen weiterhin Schübe auftreten.

Es werden Subgruppen wie nicht aktiv, aktiv und hochaktiv unterschieden.

Standard of Care

Es gibt parenterale und orale krankheitsmodifizierende Therapien (DMTs) mit immunmodulierender oder immunsuppressiver Wirkung.

PONVORY (Ponesimod) ist neben ZEPOSIA (Ozanimod), GILENYA (Fingolimod), TECFIDERA (Dimethylfumarat), VUMERITY (Diroximelfumarat) und AUBAGIO (Teriflunomid) ein weiteres MS-Präparat, das oral verabreicht werden kann bei schubförmig remittierend verlaufender MS.

Ponesimod bindet mit hoher Affinität an den S1P-Rezeptor 1, während Fingolimod an die S1P-Rezeptoren 1, 3, 4 und 5 und Ozanimod an die S1P-Rezeptoren 1 und 5 bindet. Die Patente von GILENYA- und AUBAGIO sind abgelaufen (Stand: 15. Mai 2024).

MAVENCLAD (Cladribin) wird angewendet zur Behandlung der hochaktiven schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (MS).

Bei RRMS zugelassene parenterale Präparate sind AVONEX (IFN beta-1a), REBIF (IFN beta-1b), PLEGRIDY (pegyliertes IFN beta-1a), COPAXONE (Glatirameracetat), BETAFERON (IFN beta-1b), KESIMPTA (Ofatumumab), und OCREVUS (Ocrelizumab).

LEMTRADA (Alemtuzumab) und TYSABRI (Natalizumab) werden angewendet zur Behandlung der hochaktiven schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (MS).

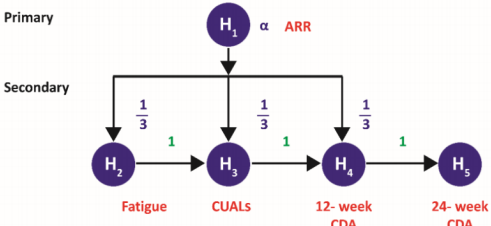
Studienlage

Die klinische Evidenz für PONVORY basiert auf einer Phase 3-Studie (doppelblinde, randomisierte OPTIMUM Studie und offene OPTIMUM-LT Verlängerungsstudie) und einer Phase 2- Studie mit Langzeituntersuchung von 8 Jahren.

Mit dem aktuellen Gesuch wurden die geforderten Langzeitdaten der Phase III-Studie OPTIMUM-LT sowie der Phase II-Studie eingereicht.

Studie 1 – OPTIMUM (Studie 301) (NCT02425644) Kappos L. et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021;78(5):558–567. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405

Design	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign. 1133 Patienten 1:1 randomisiert. Wichtigste Einschlusskriterien: - Alter 18 - 55 Jahre - RMS Diagnose gemäss McDonald Kriterien 2010: Schubförmig remittierende MS (RRMS) (97.4% der eingeschlossenen Patienten) oder sekundär progrediente MS mit überlagerten Schüben (SPMS) (2.6%) - Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Score (Schweregrad der MS) zwischen 0 und 5.5 - Klinische oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Aktivität vor Studieneinschluss (≥ 1 Schub innerhalb des vorangegangenen Jahres oder ≥ 2 Schübe innerhalb der 2 vorangegangenen Jahre oder ≥ 1 Gadolinium-verstärkende (Gd+) ZNS Läsion innerhalb der letzten 6 Monate bis Baseline in einer Gehirn-MRT) - Behandlungsnaiv oder vorbehandelt mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) wie IFN beta-1a, IFN beta-1b, Glatirameracetat, Natalizumab, oder Dimethylfumarat. Die Patienten wurden über 108 Wochen behandelt, gefolgt von einer offenen Verlängerungsstudie (OPTIMUM-LT) bis zu 240 Wochen. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie werden anschliessend (Studie 2) aufgeführt. Neurologische Untersuchungen wurden alle 12 Wochen sowie zum Zeitpunkt eines vermuteten Schubs durchgeführt. MRTs des Gehirns wurden zu Studienbeginn und in den Wochen 60 und 108 durchgeführt. Der mediane Schweregrad der MS (Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score), welcher mit einer Skala von 0 (keine neurologische Auffälligkeit) bis 10 (Tod infolge der MS) gemessen wird, betrug zur Baseline 2.6 (83.5% der Patienten hatten einen Schweregrad (EDSS) von ≤ 3.5) und die Anzahl Schübe im Jahr vor Studieneinschluss war 1.2 im PONVORY-Arm bzw. 1.3 im AUBAGIO-Arm.
--------	--

	Der Fatigue-Score (FSIQ), welcher mit einer Skala zwischen 0 (kein Einfluss durch Fatigue) bis 100 (stärkste Beeinträchtigung durch Fatigue) gemessen wird, betrug zur Baseline 31.9 bzw. 32.8. Bedingt durch die Entzündung im Gehirn hatten 39.9% bzw. 45.4% der Patienten Gehirn (ZNS)-Läsionen zur Baseline. Die ursprüngliche hierarchische Rückfall-Testsequenz umfasste den primären Endpunkt und die vier sekundären Endpunkte:  <pre> graph TD H1((H1 α ARR)) -- 1/3 --> H2((H2)) H1 -- 1/3 --> H3((H3)) H1 -- 1/3 --> H4((H4)) H2 -- 1 --> H3 H3 -- 1 --> H4 H4 -- 1 --> H5((H5)) H2 --- F[Fatigue] H3 --- C[CUALs] H4 --- C12[12-week CDA] H5 --- C24[24-week CDA] </pre>
Intervention	- PONVORY (Ponesimod) 20 mg einmal täglich als Erhaltungsdosis nach einer initialen 14-tägigen Dosistitration beginnend mit 2 mg bis 10 mg PONVORY einmal täglich (n=567). AUBAGIO (Teriflunomid) 14 mg einmal täglich (n=566)
Primärer Endpunkt	- Mittlere jährliche Schubrate (ARR; Annualized Relapse Rate), definiert als bestätigte Schübe von Studienbeginn bis zum Ende der Studie. Ein Schub wurde wie folgt definiert: Neue, sich verschlechternde oder wiederkehrende neurologische Symptome, die mindestens 30 Tage nach Beginn eines vorangegangenen Schubs auftraten, mindestens 24 Stunden dauerten und nicht von Fieber oder einer Infektion begleitet waren und mit einem Anstieg des EDSS-Scores oder des funktionellen System-Scores verbunden war. <u>Resultat:</u> Nach zweijähriger Behandlung betrug die mittlere jährliche Schubrate bei Patienten unter Ponvory 0.202 verglichen mit 0.290 bei Patienten, die Teriflunomid einnahmen. PONVORY reduzierte das relative Risiko statistisch signifikant und klinisch relevant um 30.5% (RR 0.695, 95% KI 0.570 - 0.848, p=0.0003) im Vergleich zu AUBAGIO. Patienten mit mindestens einem bestätigten Schub: PONVORY: 29.3%, AUBAGIO: 39.4%.
Sekundäre Endpunkte	- Kumulative Anzahl aktiver Gehirn (ZNS)-Läsionen (CUALs; Cumulative number of Combined Unique Active Lesions, die sich aus neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen und der Anzahl der Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen zusammensetzt) von Studienbeginn bis Woche 108 PONVORY reduzierte die mittlere Anzahl CUALs pro Jahr im Vergleich zu AUBAGIO um 56% (1.405 vs. 3.164; RR 0.444, 95% KI: 0.364 - 0.542; p<0.0001). - Fatigue Symptoms and Impact Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis (FSIQ-RMS). Wöchentliche Veränderung der Fatigue-Symptome zwischen Studienbeginn und Woche 108, durch die Patienten bewertet. Die Patientenrelevanz dieser Reduktion zeigt eine peer-reviewed Publikation, gemäss welcher Patienten für eine Reduktion der Fatigue um 3.57 Punkte sogar mehr MS-Schübe pro Jahr akzeptieren würden (0.06 mehr Schübe/Jahr). [Fox RJ et al., 2023 The relevance of fatigue to relapse rate in multiple sclerosis: Applying patient preference data to the OPTIMUM trial. Mult Scler 29:427-435.] Die Differenz im FSIQ-RMS Score betrug -3.57 (95% KI: -5.83, -1.32, p=0.0019). Unter PONVORY konnte eine Stabilisierung der Fatigue-Symptomatik erreicht werden (-0.01), wohingegen sich unter AUBAGIO die Fatigue über die gesamte Studiendauer leicht verschlechterte (+3.56).

- Bestätigte Zunahme der Behinderung (Confirmed Disability Accumulation, CDA) bis zu Woche 108

Patienten mit CDA über 12 Wochen

Eine bestätigte Zunahme der Behinderung über 12 Wochen wurde definiert als eine nach 12 Wochen bestätigte Verschlechterung des Schweregrads der MS (EDSS) um

- ≥ 1.5 bei einem EDSS-Ausgangswert von 0 oder
- ≥ 1.0 bei einem EDSS-Ausgangswert von 1.0-5.0 oder
- ≥ 0.5 bei mit einem EDSS-Ausgangswert ≥ 5.5 .

PONVORY reduzierte das relative Risiko einer CDA über 12 Wochen nicht statistisch signifikant um 17% im Vergleich zu AUBAGIO (HR 0.83, $p=0.2939$). Anteil Patienten mit 12-wöchiger CDA: 10.1% unter PONVORY vs. 12.4% unter AUBAGIO.

- Patienten mit CDA über 24 Wochen

PONVORY reduzierte das relative Risiko einer CDA über 24 Wochen um 16% im Vergleich zu AUBAGIO (HR 0.84, nominaler $p=0.372$). Anteil Patienten mit 24-wöchiger CDA: 8.1% vs. 9.9% unter AUBAGIO.

Exploratorische Endpunkte:

- Mittlere prozentuale Veränderung des Hirnvolumens von Baseline bis Woche 108

PONVORY bewirkte im Vergleich zu AUBAGIO einen geringeren Verlust des Hirnvolumens um im Mittel 0.34% (-0.91% bzw. -1.25%; nominaler $p<0.001$).

- Keine Evidenz für Krankheitsaktivität (NEDA) von Baseline bis Woche 108. NEDA ist wie folgt definiert: kein Schub, keine bestätigte Krankheitsverschlechterung und keine neue oder sich vergrößernde MRT-Läsion.

Unter der Therapie mit PONVORY zeigte ein grösserer Anteil an Patienten keine Krankheitsaktivität im Vergleich zu AUBAGIO: 25.0% bzw. 16.4%; Odds-Ratio für NEDA-3 in 2 Jahren: 1.70, nominaler $p<0.001$.

- Lebensqualität SF-36 von Baseline bis Woche 108 aus dem Assessment report EMA/CHMP/206970/2021:

	Ponesimod 20 mg (N=567)	Teriflunomide 14 mg (N=566)
Physical functioning normative score, change from baseline		
n	400	394
Mean (SD)	0.05 (7.353)	-0.26 (7.819)
Mental health normative score, change from baseline		
Mean (SD)	-0.14 (10.494)	0.94 (9.729)
Bodily pain normative score, change from baseline		
Mean (SD)	-0.47 (9.248)	-0.45 (9.394)
General health normative score, change from baseline		
Mean (SD)	-0.11 (8.077)	0.05 (8.569)
Social functioning normative score, change from baseline		
Mean (SD)	0.45 (10.261)	-0.50 (9.573)
Vitality normative score, change from baseline		
Mean (SD)	0.47 (8.944)	0.66 (9.7828)

“Only very small changes were observed in the quality of life scores (SF-36) from baseline up to week 108, and there were no notable differences between the treatment groups.”

Studie 2 – OPTIMUM-LT (Studie 303) (NCT03232073)

Lublin, F. et al. Phase III Long Term Extension Study of Ponesimod in Relapsing Multiple Sclerosis: 5-Year Efficacy Results (P084). Poster presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) 2023, February 23-25, 2023, San Diego, California, USA

Rosas-Ballina, M. et al. Update on Safety Results from Patients with Exposure of up to 5 Years in an Ongoing Phase 3 Long Term Extension Study of Ponesimod in Relapsing Multiple Sclerosis (P092). Poster presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) 2023, February 23-25, San Diego, California, USA

Design	Offene Verlängerung von Studie 301 über bis zu 240 Wochen an mehreren Zentren. 930 (82.1%) Patienten beendeten die doppelblinde Studienphase der Studie 301. 877 (77.4%) wurden in die Verlängerungsstudie OPTIMUM-LT, in welcher alle Patienten mit PONVORY behandelt wurden, eingeschlossen. Patienten, die vorher mit AUBAGIO behandelt wurden, wurden auf PONVORY umgestellt. 439 Patienten erhielten PONVORY über die gesamte Studiendauer (P-P-Gruppe) und 438 Patienten erhielten AUBAGIO gefolgt von PONVORY (T-P-Gruppe). Das Studiendesign der Phase III-Zulassungsstudie OPTIMUM und der Verlängerungsstudie OPTIMUM-LT ist in Abbildung unten dargestellt. Abbildung 2: Übersicht über die Phase III-Zulassungsstudie OPTIMUM und die Verlängerungsstudie OPTIMUM-LT (Rosas-Ballina et al., 2023)
Intervention	PONVORY (Ponesimod) Erhaltungsdosis 20 mg einmal täglich Die mediane Behandlungsdauer mit PONVORY über den kombinierten Analysezeitraum (kontrollierte Studie und offene Verlängerungsstudie) war 5.26 Jahre, maximal 6.49 Jahre. Die mediane Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie war 3.6 Jahre, maximal 4.38 Jahre (Zeitpunkt des Datenschnitts: 17. März 2022). Zu diesem Zeitpunkt waren 689 Patienten (78.6%) immer noch in der Studie. Von den 73 Patienten, die die Studie abbrachen, war dies bei 16 Patienten (1.14% in der P-P-Gruppe und 2.5% in der T-P-Gruppe) mit dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen und bei 13 Patienten (1.6% bzw. 1.4%) mit unzureichender Wirksamkeit verbunden.
Primärer Endpunkt	Cutoff 17. März 2022: Jährliche Schubrate (ARR): Die ARR in der Verlängerungsstudie betrug 0.123 für Patienten der P-P-Gruppe und 0.158 für Patienten der T-P-Gruppe. In jedem Analysezeitraum war die Schubrate bei Patienten der P-P-Gruppe niedriger im Vergleich zur T-P-Gruppe.

	Der Anteil Patienten, der während der gesamten Verlängerungsstudie keinen bestätigten Schub hatte, war in der P-P-Gruppe höher als in der T-P-Gruppe: 75.2% vs. 72.1%. 59% der Patienten der P-P-Gruppe blieben während dem kombinierten Analysezeitraum frei von bestätigten Schüben.
Sekundäre Endpunkte	Cutoff 17. März 2022: Bestätigte Behinderungsprogression (CDA) über 12 und 24 Wochen: In beiden Gruppen wurde eine geringe Ereignisrate festgestellt. In der P-P-Gruppe wurde nach 5 Jahren eine geringere CDA festgestellt im Vergleich zur T-P-Gruppe: 17.8% (76 Patienten hatten ein Ereignis) in der P-P-Gruppe vs. 22.0% (91 Patienten) in der T-P-Gruppe. Gesamtanzahl aktiver ZNS-Läsionen (CUALs): Mehr Patienten in der P-Gruppe im Vergleich zur T-P-Gruppe blieben CUAL-frei während 5 Jahren: 35.8% (n=157) vs. 24.8% (n=108). Die mittlere Anzahl aktiver ZNS-Läsionen ab Baseline bis 5.7 Jahre war in der P-P-Gruppe geringer im Vergleich zur T-P-Gruppe: 6.77 vs. 9.69. In der P-P-Gruppe blieb die Anzahl CUALs über die Zeit stabil.

Studie 3 – Studie 201 (NCT01006265)

Olsson T. et al. Oral ponesimod in relapsing–remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Nov;85(11):1198-208.

Verlängerungsstudie – Studie 202 (NCT01093326)

Freedman M. et al. Long-term Efficacy and Safety of Ponesimod, an oral S1P1 Receptor Modulator: Results from Randomized Phase II Core and Extension Studies in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Neurology Apr 2020, 94 (15 Supplement) 1752. https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1752

Freedman, M. (2022). Long-term Treatment With Ponesimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Neurology 2022, 99:e762-e774

Design	Multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase 2b Dosisfindungsstudie. Es wurden 464 Patienten mit RRMS in der Hauptstudie randomisiert. Wichtigste Einschlusskriterien - Alter zwischen 18 und 55 Jahren - schubförmig-remittierende (RRMS) Diagnose mit einem Schweregrad (EDSS Score) von 0 bis 5.5 - Mindestens eines der folgenden Merkmale: - ≥1 dokumentierter Schub innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening - ≥2 dokumentierte Schübe innerhalb der letzten 24 Monate vor dem Screening - ≥1 ZNS-Läsion beim Screening Die Dauer der Phase 2 Hauptstudie betrug 24 Wochen. Danach konnten die Patienten an einer Dosis-verblindeten Verlängerungsstudie bis zur Woche 96 teilnehmen, in der alle Patienten PONVORY 10 mg, Ponesimod 20 mg oder Ponesimod 40 mg erhielten. In der folgenden Behandlungsperiode 2 erhielten die Patienten Ponesimod 10 mg oder Ponesimod 20 mg und in der Periode 3 alle Ponesimod 20 mg (Phase 2 und 3 bis zu 432 Wochen, total bis zu 528 Wochen).
Intervention	Randomisierung 1:1:1:1 auf eine einmal tägliche Behandlung mit - Placebo (n=121) oder - PONVORY 10 mg (n=108), 20 mg (n=116) oder 40 mg (n=119) Alle Patienten, die PONVORY erhielten, bekamen eine Startdosis von 10 mg täglich während 7 Tagen. Danach erfolgte je nach Randomisierung eine Hoch-Titration bis auf max. 40 mg.

Primärer Endpunkt	- kumulative Anzahl von neuer ZNS-Läsionen von Woche 12 bis 24 pro Patient auf T1-gewichteten MRT-Scans.			
	Resultate:			
		Ponesimod 40 mg	Ponesimod 20 mg	Ponesimod 10 mg
	Anzahl neuer ZNS-Läsionen	12	20	15
	Mittlere kumulative Anzahl von neuer ZNS-Läsionen	1.4	1.1	3.5
	Behandlungseffekt (Rate Ratio)	0.226	0.170	0.566
	95% KI	(0.133, 0.384)	(0.100, 0.289)	(0.337, 0.952)
Sekundäre Endpunkte	- Jährliche Schubrate (ARR) - Zeit bis zum ersten bestätigten Schub.			
	Resultate ARR Woche 24:			
		Ponesimod 40 mg	Ponesimod 20 mg	Ponesimod 10 mg
	Anzahl der Schübe	12	20	15
	ARR	0.251	0.417	0.332
	Behandlungseffekt (Rate Ratio)	0.478	0.793	0.632
	95% KI	(0.240, 0.954)	(0.440, 1.432)	(0.332, 1.202)
	p-Wert	<0.0001	<0.0001	0.0318
	Das Risiko eines ersten bestätigten Schubs war im Vergleich zu Placebo reduziert: - um 36% mit Ponesimod 10 mg (HR 0.64, 95% KI 0.33 bis 1.22) - um 21% mit Ponesimod 20 mg (HR 0.79, 95% KI 0.43 bis 1.45) - um 58% mit Ponesimod 40 mg (HR 0.42, 95% KI 0.20 bis 0.87). Langzeit-Follow-up bis zu 8 Jahren (Freedman MS et al., 2020; 2022) Insgesamt erhielten 435 Patienten in der Placebo-kontrollierten Phase 2b-Studie oder der Verlängerungsstudie mehr als eine PONVORY-Dosis. Am Stichtag 31. März 2019 waren noch 214 Patienten (49.2%) unter Behandlung mit PONVORY. TP1: Behandlungsphase bis Woche 96 (PONVORY 10 mg, 20 mg oder 40 mg) Es wurde eine konsistente, dosisabhängige Verringerung der Krankheitsaktivität beobachtet: • Die Rückfallrate nach Woche 96 betrug 29.5% (PONVORY 10 mg), 26.2% (PONVORY 20 mg) bzw. 20.5% (PONVORY 40 mg). • Die mittlere Anzahl neuer oder sich vergrößernder ZNS-Läsionen (CUALs) pro Patient und Jahr betrug 1.85 (PONVORY 10 mg), 0.68 (PONVORY 20 mg) bzw. 1.68 (PONVORY 40 mg).			
		Ponesimod 40 mg	Ponesimod 20 mg	Ponesimod 10 mg
	Anzahl der Schübe	12	20	15
	ARR	0.251	0.417	0.332
	Behandlungseffekt (Rate Ratio)	0.478	0.793	0.632
	95% KI	(0.240, 0.954)	(0.440, 1.432)	(0.332, 1.202)
	p-Wert	0.0363	0.4420	0.1619

	- Der Anteil Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung abbrachen, war in der PONVORY 40 mg-Gruppe (17.9%) höher im Vergleich zu 20 mg (12.2%) und 10 mg (8.3%). Für die 40 mg Dosisgruppe wurde kein zusätzlicher klinischer Nutzen im Vergleich zur 20 mg Dosisgruppe und ein schlechteres Sicherheitsprofil festgestellt. Folglich wurde die 40 mg Dosisstärke am Ende von TP1 gestoppt. Nutzenrisikobewertung in TP2 Die mediane Expositionsdauer in der PONVORY® 10 und 20 mg-Gruppe bis zum Ende von TP2 betrug 6.9 bzw. 6.7 Jahre. - Die jährliche Schubrate (ARR) wurde um 30% reduziert in der 20 mg vs. der 10 mg-Gruppe. - Das Risiko für eine 6-Monats-Behinderungsprogression (CDA) war um 46% geringer in der 20 mg vs. der 10 mg-Gruppe. - Die mittlere Anzahl ZNS-Läsionen pro Patient und Scan wurde um 51% reduziert in der 20 mg vs. der 10 mg-Gruppe. Die mittlere Anzahl neuer oder sich vergrößernder ZNS-Läsionen pro Patienten wurde um 61% reduziert in der 20 mg vs. der 10 mg-Gruppe. - Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. PONVORY 20 mg war mit einer konsistenten Verringerung der Krankheitsaktivität bei allen analysierten klinischen und MRT-Endpunkten im Vergleich zu 10 mg assoziiert. In der folgenden TP3 erhielten daher alle Patienten PONVORY 20 mg. Langfristige Wirksamkeit und Sicherheit über rund 8 Jahre (bis Ende TP3) PONVORY 20 mg zeigte im langfristigen Verlauf eine anhaltende Wirksamkeit. Die Krankheitsaktivität blieb über den Beobachtungszeitraum von rund 8 Jahren (mediane Expositionsdauer 7.95 Jahre) niedrig: - Die jährliche Schubrate (ARR) betrug 0.154 (95% CI 0.111-0.214) bis Woche 432. 64.1% der Patienten blieben über die gesamte Beobachtungsdauer schubfrei. - Die Kaplan-Meier Hochrechnung der 6-Monats-Behinderungsprogression (CDA) in Woche 432 war 20.4% (13.7 - 29.7). - Die mittlere Anzahl ZNS-Läsionen pro Patient und Scan war 0.448 (0.305 – 0.657) und die mittlere Anzahl neuer oder sich vergrößernder ZNS-Läsionen pro Jahr war 0.718 (0.523 – 0.985). 30% der Patienten zeigten am Ende von TP3, d.h. nach rund 8 Jahren, keine einzelnen aktiven ZNS-Läsionen (CUALs). - Das Sicherheitsprofil von PONVORY war konsistent mit dem bereits bekannten Profil. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren mild oder moderat, am häufigsten traten Nasopharyngitis (30%), Kopfschmerzen (24%) und Infektionen des oberen Respirationstrakts (21%) auf.
--	---

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheit und Verträglichkeit von PONVORY wurde in der Phase 3-Studie OPTIMUM und der Verlängerungsstudie OPTIMUM-LT, sowie in der Phase 2-Studie untersucht.

Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus obgenannten Studien:

Der Anteil an Patienten mit einer therapiebedingten Nebenwirkung (TEAE) in OPTIMUM war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (88.8% PONVORY, 88.2% AUBAGIO).

Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen unter PONVORY waren Nasopharyngitis (19.3% vs. 16.8%), Kopfschmerzen (11.5% vs. 12.7%) und Infektionen der oberen Atemwege (10.6% vs. 10.4%).

Der Anteil Patienten mit einer schweren Nebenwirkung (SAE) war vergleichbar in beiden Behandlungsarmen: 8.7% vs. 8.1%. Es gab keine Todesfälle im PONVORY-Arm und der Anteil der therapiebedingten Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch führten, war 8.7% vs. 6.0%.

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen in OPTIMUM-LT bis Woche 168 waren Lymphopenie, Nasopharyngitis und erhöhte Leber-(ALT)-Werte. Es traten keine Todesfälle auf. 3.5% der Patienten hatten eine schwerwiegende Nebenwirkung, wobei die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen Infektionen und Infestationen sowie Erkrankungen des Nervensystems waren. Mit 3.8% brachen nur sehr wenige Patienten (2.1% in der P-P-Gruppe und 5.5% in der T-P-Gruppe) die Therapie infolge therapiebedingter Nebenwirkungen ab, die Gründe dafür waren u.a. Makulaödem (0.5%) und Dyspnoe (0.3%).

Das in der Verlängerungsstudie (OPTIMUM-LT) beobachtete Sicherheitsprofil von PONVORY ist vergleichbar mit demjenigen der Hauptstudie. Es traten keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse auf und die längere PONVORY-Expositionsdauer führte nicht zu häufiger auftretenden Nebenwirkungen.

Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen aus der Fachinformation:

Sehr Häufig: Nasopharyngitis (19,7%), Infektion der oberen Atemwege (11%).

Sehr Häufig: Alaninaminotransferase erhöht (17,9%).

Häufig: Harnwegsinfektion, Bronchitis, Influenza, Rhinitis, Infektion der Atemwege, Virusinfektion der Atemwege, Pharyngitis, Sinusitis, Virusinfektion, Herpes zoster, Laryngitis, Pneumonie.

Häufig: Lymphopenie, Lymphozytenzahl verringert. Nach Absetzen von PONVORY normalisiert sich die periphere Lymphozytenzahl innerhalb einer Woche sehr schnell

Häufig: Depression, Insomnie, Angststörung.

Häufig: Schwindel, Hypästhesie, Schläfrigkeit, Migräne.

Häufig: Makulaödem.

Häufig: Drehschwindel.

Häufig: Hypertonie.

Häufig: Dyspnoe, Husten.

Häufig: Dyspepsie.

Häufig: Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität, Bänderdehnung.

Häufig: Müdigkeit, Pyrexie, peripheres Ödem, Beschwerden im Brustkorb.

Häufig: Aspartataminotransferase erhöht, Hypercholesterinämie, Leberenzym erhöht, C-reaktives Protein erhöht, Transaminasen erhöht, Cholesterin im Blut erhöht.

Fazit:

PONVORY ist insgesamt sicher und gut verträglich über einen langen Beobachtungszeitraum von median 8 Jahren. Das für PONVORY beobachtete Sicherheitsprofil ist auf Grund der Spezifität und der

Dosistitration zu Beginn der Therapie vergleichbar zum bekannten Sicherheitsprofil anderer S1P Rezeptor- Modulatoren. Im langfristigen Verlauf sind keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale beobachtet worden.

Medizinische Leitlinien

PONVORY wird in der aktuellen deutschen S2k Leitlinie als Standardtherapie bei RRMS empfohlen, ebenso im Behandlungsalgorithmus des NHS.

National Health Service Treatment Algorithm (NHS, 2023)

PONVORY wird in den Algorithmen des NHS erwähnt. So wird PONVORY als Erstlinientherapie der RRMS bei Patienten mit 2 Schüben in den vergangenen 2 Jahren oder RRMS mit einem Schub in den vergangenen 2 Jahren und radiologischer Aktivität empfohlen oder auch als Zweitlinientherapie (Abbildung unten).

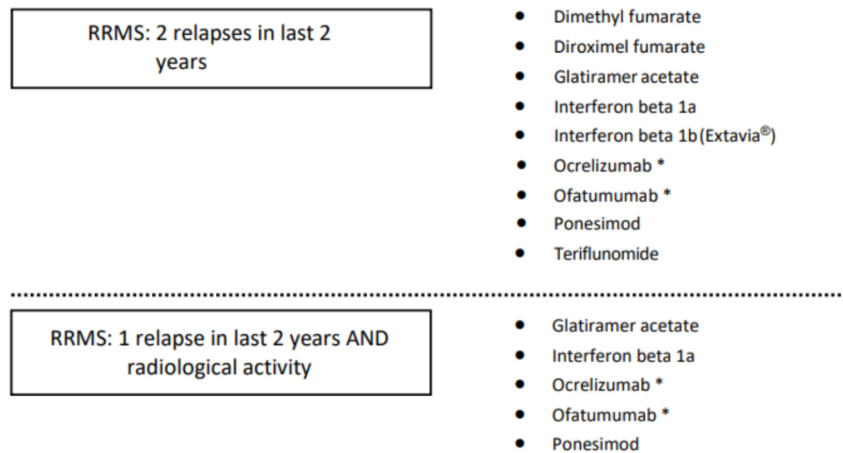


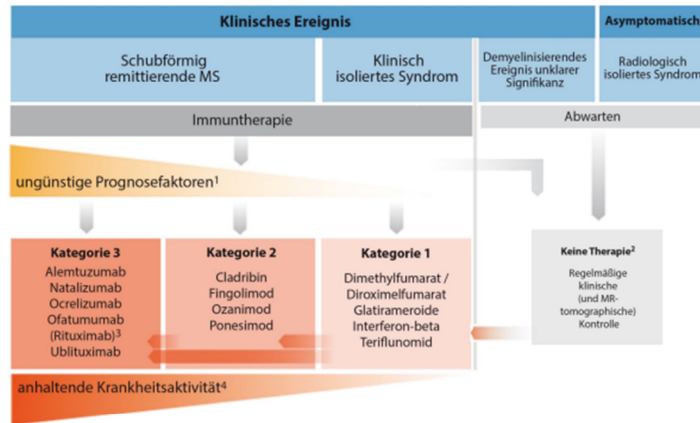
Abbildung : Behandlungsalgorithmus für die Erstlinientherapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) (NHS, 2023)

S2k-Leitlinie (Hemmer B. et al., 2023) → Diese Leitlinie wird von den Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG-SSN) unterstützt

Therapieentscheidungen bei schubförmiger MS (RRMS)

- «Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in 3 Kategorien eingeteilt werden:
 - Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30-50%): AVONEX, REBIF, PLEGRIDY, TECFIDERA, VUMERITY, COPAXONE, AUBAGIO;
 - Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50-60%): MAVENCLAD, GILENYA, MAYZENT (nur SPMS), **PONVORY**, ZEPOSIA;
 - Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von >60% oder im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1 von >40%): LEMTRADA, OCREVUS, TYSABRI, MABTHERA (off-label) und BRIUMVI (keine Marktzulassung in der Schweiz).
- Empfehlung A23 (starker Konsens): Die Immuntherapie der RRMS sollte sich nach der Aktivität der Erkrankung richten. Dabei soll individuell der mögliche Nutzen der Therapie gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden.
- Empfehlung A28 (Konsens): Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 und 3 sollen therapienaiven Betroffenen angeboten werden, wenn ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt.
- Empfehlung A32 (Konsens): Bei Betroffenen, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen entzündlich aktiven Verlauf haben, soll, je nach Ausmass der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen.»

Abbildung A2: Therapiealgorithmus bei Erststellung/Eskalation



¹ Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsionslast u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar (siehe Erläuterung zu A24).

Therapienaive Personen sind als *wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen, wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat u./o. bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben u./o. bei hoher Schubfrequenz (≥ 3 in den ersten zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn) u./o. bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten (circa) Krankheitsjahr u./o. bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr u./o. wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtigkeit spinaler oder infratentorieller Läsionen (A27).

² Argumente für eine Immuntherapie bei RIS sind: OKB-Positivität und wiederholte entzündliche Aktivität in der MRT (A22).

³ off-label

⁴ Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität nach mind. sechs Monaten Immuntherapie können folgende Faktoren gelten: ≥ 1 klinisch objektivierbarer Schub o. 1 nicht eindeutig zu objektivierender Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT. (A31)

Medikamente in den Kategorien 1–3 sind alphabetisch gelistet, nicht nach einer Priorität.

Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft (2024a) Behandlung der Multiplen Sklerose. URL: [MS-Info Behandlung der Multiplen Sklerose \(multiplesklerose.ch\)](https://www.ms-info.ch/Behandlung%20der%20Multiplen%20Sklerose)

Übersicht aller MS-Medikamente

	CIS	RRMS	SPMS	PPMS
Injektions-therapien	Avonex® Betaferon® Rebif®	Avonex® Betaferon® * Copaxone® Kesimpta® Plegridy® Rebif® Tysabri™	Betaferon®	
Orale Therapien		* Aubagio® * Gilenya® Mavenclad® Ponvory® Tecfidera® Vumerity™ Zeposia®	Mayzent®	
Infusions-therapien		Lemtrada® Ocrevus® Tysabri™	Novantron®	Ocrevus®

Abkürzungen

CIS klinisch isoliertes Syndrom
RRMS schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (remittierende = zurückbildend)
SPMS sekundär progrediente Multiple Sklerose
PPMS primär progrediente Multiple Sklerose

Anmerkungen

- Die Medikamente sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.
- Details über spezifische Zulassungsbestimmungen innerhalb obiger Vorgaben sind in den jeweiligen Medikamenten-Infoblättern aufgeführt.
- * Es sind Nachfolgepräparate verfügbar (Generika beziehungsweise Biosimilars).

“There is no uniform method for selecting initial disease-modifying therapy (DMT) for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Two broad treatment paradigms are advocated by different experts: starting with highly effective therapy or starting with low-risk therapy. In addition, some experts and patients prefer to start with oral therapy, which is (on average) intermediate for efficacy and risk.”

Starting with high efficacy therapy — An approach favored by some experts is to start most patient with RRMS using one of the high-efficacy DMTs, such as natalizumab, ocrelizumab, and ofatumumab. The main advantage of this approach is the relatively high efficacy of these DMTs, given natural history data for MS, which suggest that relapses and new magnetic resonance imaging (MRI) changes are most frequent at the onset of MS [42], a time when patients are youngest and when DMTs may be most effective and tolerable [21].

The main disadvantage of this approach is the risk of severe adverse events with these therapies; this includes the risk of serious infections (eg, the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy [PML] with natalizumab, the potential risk of developing severe coronavirus disease 2019 [COVID-19] (see 'COVID-19' below), and the potential impact on COVID-19 vaccine effectiveness) and the risk of breakthrough disease associated with natalizumab withdrawal. The burden and inconvenience of periodic infusions or injections is another disadvantage of some of these DMTs.

Because of their safety profile, some high-efficacy DMTs (eg, alemtuzumab, cladribine) are usually reserved for patients who do not tolerate or have an inadequate response to other drugs for MS.

Starting with low-risk therapy (escalation approach) — Another approach favored by some experts is to start treatment using older injectable DMTs (beta interferons and glatiramer acetate) for patients with RRMS, particularly for those with a minimal disease burden or who are risk averse. Escalation to intermediate efficacy oral DMT or high efficacy infusion DMT is then implemented only for patients who develop new MS attacks or evidence of new lesions on brain MRI [21].

The main advantage of this approach is that the older injectable DMTs have long-term evidence of safety; serious adverse events are rare. The main disadvantages are the relatively modest efficacy of the older injectable DMTs (see 'Comparative efficacy' above) and the burden and inconvenience of administration by injection. Some authors point out that most patients who start with platform DMTs will eventually switch (for various reasons) to more effective DMTs; additionally, starting patients on less effective DMTs may risk greater disability over time [21,43].”

• **Our approach** – For patients with RRMS, we recommend DMT (**Grade 1A**). We typically start with one of the agents listed below (see 'Our approach' above):

- **Higher effectiveness DMTs for initial treatment**
 - Intravenous natalizumab
 - Intravenous ocrelizumab
 - Subcutaneous ofatumumab
- **Intermediate effectiveness DMTs for initial treatment**
 - Fumarates: oral dimethyl fumarate, diroximel fumarate, or monomethyl fumarate
 - S1PR modulators: oral fingolimod, siponimod, ozanimod, or ponesimod
- **Lower effectiveness DMTs for initial treatment**
 - Oral teriflunomide
 - Intramuscular recombinant human interferon beta-1a
 - Subcutaneous recombinant human interferon beta-1a
 - Subcutaneous pegylated recombinant human interferon beta-1a
 - Subcutaneous recombinant human interferon beta-1b
 - Subcutaneous glatiramer acetate

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

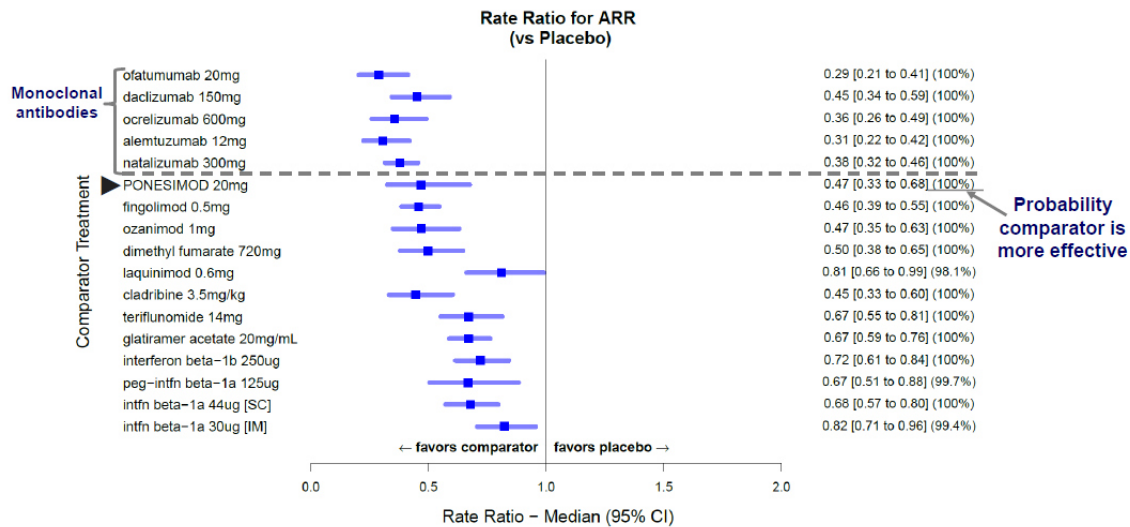
Eine Head-to-Head-Studie gegen AUBAGIO liegt vor.

Nach den Kriterien der S2k-Leitlinie zur Einteilung in die Wirksamkeitskategorie kommt Ponesimod in die Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50-60%) wie Cladribin, Fingolimod und Ozanimod.

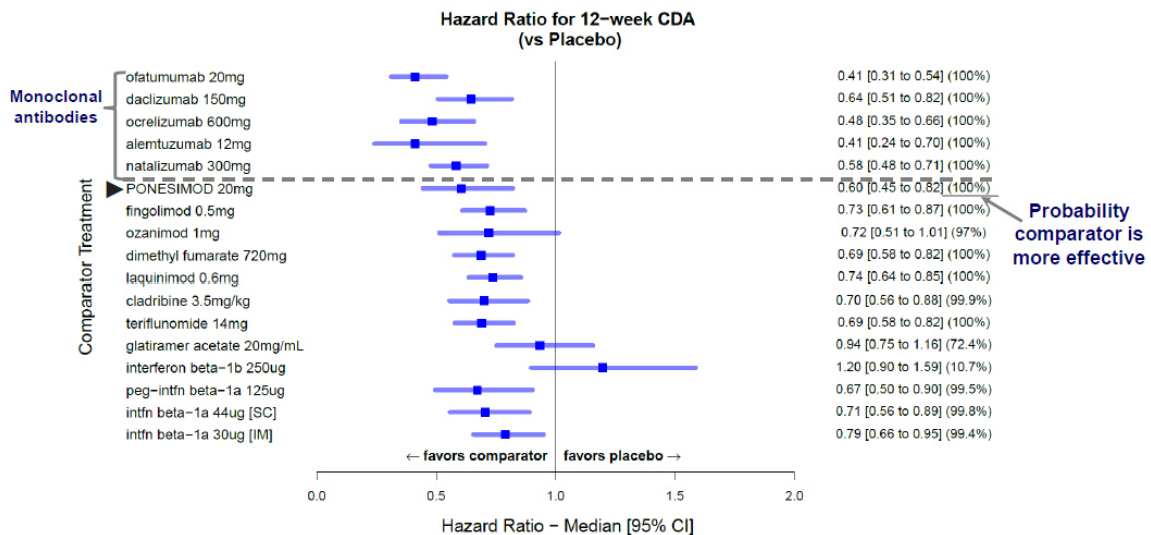
Die Wirksamkeit von PONVORY im Vergleich zu anderen DMTs wurde durch Janssen anhand eines umfassenden systematischen Reviews untersucht, in welchem 53 randomisierte klinische Studien bei RMS berücksichtigt wurden.

Netzwerkmetaanalysen für die Endpunkte ARR und CDA über 12 Wochen zeigen:

PONVORY reduzierte die ARR im Vergleich zu Placebo um 53%. PONVORY ist mindestens vergleichbar wirksam wie andere orale DMTs und weniger wirksam im Vergleich zu den monoklonalen Antikörpern, welche in der Schweiz in zweiter Linie eingesetzt werden.



CDA über 12 Wochen gegen Placebo:



Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Überlegenheit von PONVORY gegenüber AUBAGIO im primären Endpunkt der pivotalen Phase 3 Studie jährliche Schubrate (ARR) und im sekundären Endpunkt kumulative Anzahl aktiver Gehirn (ZNS)-Läsionen wurde gezeigt. Swissmedic, EMA und FDA erachten die nachgewiesene Verbesserung der Fatigue als nicht klinisch relevant. Es konnte keine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber AUBAGIO nachgewiesen werden.

Die klinische Wirksamkeit von PONVORY in Bezug auf die Verringerung der jährlichen Schubrate bleibt mittelfristig (Beobachtungszeitraum von median 8 Jahren) erhalten. Das Verträglichkeitsprofil

von PONVORY ist ähnlich zum Profil von anderen Arzneimitteln aus der Klasse der S1P-Rezeptor-Modulatoren.

Vergleiche mit anderen krankheitsmodifizierenden Behandlungen sind aufgrund der begrenzten klinischen Nachweise unsicher.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Dosierung

An Tag 1 und 2 wird mit 2 mg behandelt, gefolgt von 3 mg an Tag 3 und 4 sowie 4 mg an Tag 5 und 6. Ab Tag 7 wird die Dosis um je 1 mg erhöht bis an Tag 12 eine Dosis von 10 mg erreicht wird. An Tag 13 und 14 wird ebenso mit 10 mg behandelt.

Nach Abschluss der Dosistitration wird eine Erhaltungsdosis von 20 mg pro Tag empfohlen.

Dosisstärken / Packungsgrössen

Starterpackung mit 14 Tabletten zur Dosistitration über 14 Tage.

Die Starterpackung enthält je 2 Tabletten zu 2 mg, 3 mg und 4 mg, je eine Tablette zu 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg und 9 mg und 3 Tabletten zu 10 mg.

Packung mit 28 Filmtabletten à 20 mg.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic - Evaluationsbericht CR SwissPAR (V3.1)

“Conclusion on efficacy:

Data from the Phase 3 Study B301 in RMS subjects demonstrated superior efficacy of PON 20 mg over teriflunomide 14 mg in the primary endpoint, showing an ARR reduction by 30.5% compared to teriflunomide 14 mg. ARRs were 0.202 for ponesimod 20 mg versus 0.290 for teriflunomide 14 mg, the rate ratio was 0.695. Several sensitivity, missing data imputed, and supplementary analyses were in line with the primary analysis. This effect versus an approved DMT as active comparator can be regarded as clinically relevant.

In Study B301, the odds ratio for achieving NEDA-3 was 1.7 in favour of PON, with 28.2% of patients under PON vs. 18.3% under teriflunomide having NEDA-3 status at 108 weeks. With 15% patients under PON vs. 8.5% patients under teriflunomide achieving NEDA-4 at week 108, the OR was 1.85 for PON. In Study B301, the risk of 12- and 24-week Confirmed Disability Accumulation was estimated to be 17% and 16% lower with ponesimod 20 mg compared to teriflunomide 14 mg, which was not statistically significant.

A statistically significant difference was shown for time to first relapse, with around 40% relapses under teriflunomide vs. 30% under PON. The Kaplan Meier curves crossed at around 20 weeks suggesting a delayed effect of PON vs. teriflunomide.

A small statistically significant difference in change from baseline up to week 108 in EDSS Score vs. teriflunomide was shown over the whole study duration, indicating a mean stable EDSS during this time, while under teriflunomide a mean disability increase over time was documented.”

“Long term data:

Data from interim reports of ongoing extensions studies B202 and B303 indicated that the effect of ponesimod 20 mg in controlling RMS disease were maintained over long-term treatment.”

“Conclusion on safety:

For the most part, the safety profile of ponesimod seems to be consistent with the known safety profile of other S1P receptor modulators and no unexpected safety findings were identified in the

ponesimod development program. For bradycardia and pulmonary events, stronger effects and unfavourable effects of PON cannot be excluded. Additional information about the characteristics of these events is necessary, and further risk mitigation measures should be put in place. More information about preclinically observed brain mineralisation is requested.”

EMA

Assessment report EMA/CHMP/206970/2021

“Dimethyl fumarate and teriflunomide are oral agents that have demonstrated moderate efficacy in the treatment of RRMS.”

“Additionally, to compare ponesimod 20 mg with placebo and with other DMTs, the applicant has conducted pre-planned analyses using data from study B301 and those of published studies of other DMTs for MS. These include a Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) to the Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMPO) study comparing teriflunomide to placebo and a Model-Based Meta-Analysis (MBMA). The results of the MAIC analysis suggest that ponesimod 20 mg reduces the risk of 12-week sustained disability progression by 40% compared to placebo. A reduction of 47% in ARR compared to placebo was observed. The results of the MBMA analysis suggest that in terms of disability progression and relapses, ponesimod positions in the middle of the DMTs included in the analysis.”

“Ponesimod 20 mg statistically significantly reduced ARR up to EOS by 30.5% compared to teriflunomide 14 mg (ARR ratio: 0.695; 99% CIs 0.536, 0.902; $p=0.0003$). Thus the study clearly demonstrated the superiority of ponesimod over teriflunomide.”

“The testing hierarchy as chosen by the applicant is not agreed, as disability progression is considered the key secondary endpoint after ARR.”

“Approximately 35% of patients were considered to have a highly active disease as per pre-defined criteria.”

“However, the difference between the groups, or the change from baseline, is not considered clinically relevant. Moreover, there was no improvement from baseline in fatigue score under ponesimod treatment. There was a worsening in fatigue score in the teriflunomide arm. The statistically significant difference was due to a worsening in the control arm. This is not unexpected due to the fact that in the control arm more relapses occurred with persisting symptoms contributing to the fatigue. Thus ponesimod has not demonstrated a positive effect on fatigue, which is a debilitating symptom in many patients with MS.”

“No firm conclusion on ponesimod performance against placebo or its position in the array of DMTs can be made due to common drawbacks of indirect comparisons. However, this is not of concern as the pivotal study performed according to state-of-art has demonstrated superiority to an approved DMT.”

FDA

Summary Review, March 18, 2021, 213498Orig1s000

“There was a statistically significant, but not interpretable as clinically meaningful, relative decrease of approximately 3.5 points compared to teriflunomide treatment in a patient reported fatigue instrument, the FSIQ-RMS score, for patients treated with ponesimod at Week 108 of the trial. Several factors, including inadequate anchoring, missing data, and uncertainty regarding teriflunomide’s treatment effect on fatigue, rendered the FSIQ-RMS finding uninterpretable.”

“An analysis of disability progression at 3-months did not show a statistically significant treatment difference between the ponesimod and teriflunomide treatment groups indicating that ponesimod was not superior to an active comparator which has an established treatment effect on disability outcomes.”

“The safety profile of ponesimod is consistent with that of the other approved S1P modulators. As is the case with all S1P modulators, ponesimod reduces heart rate and can cause atrioventricular conduction delays; because of the potential for inducing serious arrhythmias, ponesimod should be titrated to its maintenance dose. However, given the relatively mild reduction in heart rate and the lack of serious adverse events associated with first dose administration that were observed in clinical studies, first dose monitoring in a medical setting is not required for most patients initiating ponesimod treatment.”

"The overall benefit-risk profile of ponesimod appears similar to that of the other three S1P modulator therapies approved for the treatment of relapsing forms of MS, and supports approval for the treatment of relapsing forms of MS."

"The overall mean reduction in relapses estimated for patients with relapsing forms of MS treated with ponesimod 20 mg based on these trials would be 0.088 fewer relapses per year. Based on this mean treatment effect size, one would need to treat 12 patients per year with ponesimod rather than teriflunomide to prevent one relapse."

"Patients treated with ponesimod did not experience a significant treatment effect on 3-month or 6-month confirmed disability progression when compared to teriflunomide."

"The rate of completion of treatment in randomized assignment was 86.4% for the ponesimod treatment group versus 87.5% for teriflunomide treatment group, respectively. The most common reason for trial discontinuation in ponesimod treatment was an adverse event (in 39% or 37/94 patients who withdrew), and in teriflunomide treatment was "other/consent withdrawal" (in 32% or 30/93 patients who withdrew)."

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA (G-BA, 2021)

Im Vergleich zur zweckmässigen Vergleichstherapie (ZVT) «Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung» hat der G-BA einen «Hinweis für einen geringen Zusatznutzen» gesehen.

- Im Morbiditäts-Endpunkt wurde ein positiver, statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei einer hohen Aussagesicherheit für PONVORY festhalten.
- Auch hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht ein positiver, statistisch signifikanter und relevanter Effekt für PONVORY im Vergleich zur ZVT.

NICE (NICE, 2022)

"Ponesimod is recommended for treating relapsing-remitting multiple sclerosis with active disease defined by clinical or imaging features in adults, only if the company provides ponesimod according to the commercial arrangement. "

"Ponesimod is likely to be used as a first- or second-line treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis"

SMC (SMC, 2021)

«Ponesimod (PONVORY) is accepted for restricted use within NHS Scotland.

Indication under review: the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features.

SMC restriction: Adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) with active disease defined by clinical or imaging features, suitable for or requesting an oral treatment."

HAS (HAS, 2021)

« Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. Avis défavorable au remboursement dans le traitement des formes secondairement progressives. »

« Service médicale rendu : IMPORTANT pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR).

Amélioration du service médical rendu (ASMR) : V (Absence) »

Schweden (TLV, 2021)

PONVORY wird seit dem 22. Oktober 2021 in Schweden erstattet.

TLV bewertet PONVORY als Behandlungsoption für Patienten mit geringer bis mässiger Krankheitsaktivität. Der klinische Nutzen und Vorteil von PONVORY im Vergleich zu AUBAGIO wird vom TLV gewürdigt.

Medizinischer Bedarf

Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf für bei RRMS wirksamen & besser verträglichen Therapien. PONVORY wurde nur bei Patienten mit RRMS in genügender Patientenzahl untersucht und ist deshalb nur in dieser Population zugelassen.

In der Schweiz stehen bereits alternative orale Arzneimittel zugelassen in der Indikation zur Verfügung.

Ponesimod ist vergleichbar wirksam wie die beiden weiteren Modulatoren des Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptors Fingolimod und Ozanimod.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Ein medizinischer Bedarf ist vorhanden, auch wenn es Therapiealternativen gibt. Der Platz in der Therapielandschaft ist klar. Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für PONVORY, Filmtabletten 20 mg, 28 Stk:

Präparat (Wirkstoff)	gal. Form	Packungsgrösse / Dosisstärke	Dosierung	FAP [Fr.]	TTK [Fr.]
ZEPOSIA (Ozanimod)	Kapseln	28 Stk. 0.92 mg	0.92 mg 1x täglich	1'175.82	41.99
TECFIDERA (Dimethylfumarat)	Kapseln	56 Stk. 240 mg	240 mg 2x täglich	1'185.06	42.32
VUMERITY (Diroximelfumarat)	Kapseln	120 Stk. 231 mg	462 mg 2x täglich	1'093.71	36.46
TQV Niveau					40.26
TQV Preis Filmtabletten 20 mg, 28 Stk.					1'127.23

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 16. September 2024, Preisen aus 8 Referenzländern (A, B, D, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Filmtabletten 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg, 14 Stk.	Fr. 386.55
Filmtabletten 20 mg, 28 Stk.	Fr. 819.33

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabletten 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg, 14 Stk.	Fr. 475.08	Fr. 533.10
Filmtabletten 20 mg, 28 Stk.	Fr. 973.28	Fr. 1'074.90

- mit einer Limitierung:
„Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig rezidivierenden Formen der multiplen Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Merkmale. Erstverschreibung durch den Facharzt FMH für Neurologie.“,
- ohne Auflagen.