

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponesimod (Ponvory®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse OPTIMUM und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DMT	Disease-modifying therapies (krankheitsmodifizierende Therapie)
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FSIQ	Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire
FSIQ-RMS	Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
LS-MW	Least-Square-Mittelwert
MACE	Major adverse cardiovascular events
MCS	Mental Component Summary (mentale Summenskala)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MW	Mittelwert
PCS	Physical Component Summary (körperliche Summenskala)
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PT	Preferred Terms
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RMS	schubförmige Multiple Sklerose
RR	Relatives Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
SF-36	Short Form 36
SF-36v2	Short Form Health 36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events (Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WPAI	Work productivity and activity impairment
WPAI-MS	Work productivity and activity impairment multiple sclerosis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B – 2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ponesimod
Handelsname:	Ponvory®
ATC-Code:	L04AA50
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	34943
Pharmazentralnummer (PZN)	17242285 17242291

ICD-10-GM-Code	G35.- Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata] <u>G35.1-</u> <u>Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf</u> G35.10 Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression G35.11 Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression <u>G35.3-</u> <u>Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf</u> G35.30 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression G35.31 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression <u>G35.9</u> <u>Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet</u>
-----------------------	---

Alpha-ID	<ul style="list-style-type: none"> • I98549 (Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf) • I98551 (Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf) • I128985 (Akute multiple Sklerose Typ Marburg) • I99337 (Aszendierende Multiple Sklerose) • I99325 (Bulbäre Multiple Sklerose) • I99349 (Disseminierte Entmarkungs-enzephalomyelitis) • I109005 (Disseminierte Gehirnsklerose) • I99341 (Disseminierte Hirnsklerose) • I99346 (Disseminierte Multiple Sklerose) • I99351 (Disseminierte Myelosklerose des Zentralnervensystems) • I99324 (Disseminierte Rückenmarksklerose) • I99333 (Disseminierte Sklerose) • I99323 (Disseminierte zerebrospinale Sklerose) • I99347 (ED [Encephalomyelitis disseminata]) • I99350 (Encephalomyelitis disseminata) • I99348 (Encephalomyelitis periaxialis sclerotica disseminata) • I99329 (Generalisierte Multiple Sklerose) • I99335 (Hemiplegische Multiple Sklerose) • I108550 (Insulare Gehirnsklerose) • I99343 (Insulare Hirnsklerose) • I99331 (Insuläre Sklerose) • I99320 (Lumbosakrale Multiple Sklerose) • I108551 (Miliare Gehirnsklerose) • I99342 (Miliare Hirnsklerose) • I99326 (MS [Encephalomyelitis disseminata]) • I109014 (Multiple Gehirnsklerose) • I99344 (Multiple Hirnsklerose) • I99339 (Multiple Sklerose) • I99332 (Multiple Sklerose des Hirnstamms) • I99352 (Multiple Sklerose des Rückenmarks) • I99322 (Multiple zerebrospinale Sklerose) • I99330 (Paraplegische Multiple Sklerose) • I99327 (Polysklerose)
-----------------	---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none">• I99328 (Sclérose en plaques)• I99336 (Sklerotische Plaques)• I99321 (Spinale Multiple Sklerose)• I99353 (Zerebrale Multiple Sklerose)
--	--

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.	Decision Date: 19.05.2021 Notification Date ^b : 21.05.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ b: Mit dem „Notification Date“ gilt die Zulassung als erteilt.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A 1	RMS1: Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	Interferon (IFN) β -1a oder IFN β -1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung oder Teriflunomid ^c
A 2	RMS2: Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
c: Teriflunomid stellt aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH eine geeignete zVT dar.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 15. Januar 2021 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV mit dem G-BA zur zVT statt (Beratungsanfrage 2020-B 344).

Im Rahmen der Beratung hat der G-BA eine Unterteilung des Anwendungsgebiets vorgenommen und dabei als zVT die folgenden Therapien festgelegt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **RMS1:** Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist:
IFN β -1a oder IFN β -1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung
- **RMS2:** Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie:
Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

Eine angemessene (Vor-) Behandlung umfasst i. d. R. mindestens sechs Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als sechs Monate betragen und muss begründet werden.

Die Janssen-Cilag GmbH hält an der im Beratungsantrag ausgeführten Position fest und betrachtet ergänzend Teriflunomid ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulation RMS1. Dies begründet sich insbesondere durch die nationalen und internationalen Leitlinien sowie die Versorgungssituation in Deutschland (3).

Zusammenfassend werden folgende Argumente für die Nennung von Teriflunomid als zVT in der RMS1 angeführt:

- In der nationalen sowie den internationalen Leitlinien wird Teriflunomid als etablierter Wirkstoff für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver RMS geführt.
- Es liegt keine ausreichende Evidenz vor, die eine Priorisierung zwischen Teriflunomid, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und beta-Interferonen erlaubt.
- Alle Basistherapeutika (Teriflunomid, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und beta-Interferone) der Wirksamkeitskategorie 1 (nach der deutschen Leitlinie) werden gesamthaft eingesetzt und verfügen inzwischen alle über relevante hohe Verordnungsanteile.
- Im Verlauf der letzten Jahre ist zu sehen, dass die Bedeutung der modernen oralen Multiple Sklerose (MS)-Therapeutika (z. B. Dimethylfumarat und Teriflunomid) für den deutschen Versorgungskontext immer mehr zunimmt.
- Basierend auf den im Nutzendossier zu Teriflunomid vorgelegten Daten (direkter Vergleich und indirekter Vergleich mit IFN β -1a) gibt es keinen Hinweis darauf, dass Teriflunomid weniger wirksam ist als IFN β -1a.
- Die *Europäische Arzneimittelagentur* (EMA) kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass der in der TEMSO- und TOWER-Studie beobachtete Behandlungseffekt von Teriflunomid im Bereich der für die beta-Interferone und Glatirameracetat beobachteten Behandlungseffekte liegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Ponesimod in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, verblindeten Phase III-Studie OPTIMUM, der Zulassungsstudie für Ponesimod für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (RMS).

RMS1 (Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist)

Die Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der zVT Teriflunomid erfolgt auf der Basis der Gesamtpopulation der Studie OPTIMUM, die Ponesimod mit Teriflunomid vergleicht.

Mortalität

Bei der MS handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Zwar zeigt sich, dass die im Krankheitsverlauf fortschreitende Morbidität mit einer geringeren Lebenserwartung assoziiert ist, dennoch stellt die MS keine unmittelbar tödlich verlaufende Erkrankung dar. Die Mortalität wird somit nicht gesondert als prädefiniertes Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden.

Morbidität

Schübe

Ponesimod zeigt gegenüber Teriflunomid für den Endpunkt „*Krankheitsschübe: Jährliche Schubrate bis Studienende*“ eine statistisch signifikante Reduktion der Schubrate um 30,5 % (Rate Ratio = 0,695 [0,570; 0,848]; p = 0,0003). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Ponesimod in der Reduktion der Schubeignisse zeigt sich auch bei Betrachtung des ersten Jahres nach Studieneinschluss (*Jährliche Schubrate bis Woche 60*, Rate Ratio = 0,730 [0,592; 0,901]; p = 0,0034) und bleibt im späteren Verlauf der Studie bestehen (*Jährliche Schubrate ab*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Woche 60 bis Studienende, Rate Ratio = 0,689 [0,500; 0,952]; $p = 0,0237$). Zudem erfahren im Ponesimod-Arm insgesamt weniger Patienten einen Schub (166 (29,3%) vs. 223 (39,4%)). Auch für den Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Schub zeigt Ponesimod eine statistische Signifikanz (HR = 0,751 [0,614; 0,918], $p = 0,0052$).

Behinderungsprogression

In Bezug auf den Endpunkt „Behinderungsprogression: Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende“ gemessen anhand der EDSS konnten zu Studienende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Im Ponesimod-Arm wurde aber eine numerisch niedrigere Ereignisrate in Bezug auf die Anzahl der Patienten mit einer 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression beobachtet (46/ 567 (8,1%) vs. 56/ 566 (9,9%)). Die hier zu sehende Tendenz ist konsistent zu den positiven signifikanten Effekten, die bei den Schub-assoziierten Endpunkten für Ponesimod zu beobachten sind.

Fatigue

Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue werden ergänzend dargestellt.

Ponesimod zeigt für Fatigue eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung um 6,3 Punkte im FSIQ-RMS Symptoms Score im Vergleich zu Teriflunomid (RR = 0,811 [0,704; 0,934]; $p = 0,0036$). Da die Rücklaufquote des FSIQ-RMS sich in der Studie auf unter 70% belief, wird für diesem Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Läsionslast im MRT

Ergebnisse zum Endpunkt Läsionslast im MRT werden ergänzend dargestellt.

Konsistent zur Verringerung der Schubrate war auch die mittels MRT bestimmte Krankheitsaktivität bei Ponesimod-Patienten deutlich niedriger als bei Patienten unter Teriflunomid. Sowohl der Anteil der Patienten mit neuen Gd+ T1-Läsionen als auch der Anteil der Patienten mit neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen war zu Studienende unter Ponesimod statistisch signifikant und mit 31,3 % bzw. 16,4 % in deutlichem Ausmaß verringert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Auswertung der generischen Lebensqualität zeigten sich im SF-36-Summscore MCS keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Auswertung im SF-36-Summscore PCS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ponesimod bezüglich des Anteils der Patienten, die sich um $\geq 10,05$ Punkte verschlechtert haben (RR = 0,630 [0,472; 0,840]; $p = 0,0016$).

Sicherheit und Verträglichkeit

Auf Ebene der Gesamtraten zeigen sich für die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ponesimod und Teriflunomid bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen*. Das Relative Ratio beträgt 1,008 [0,996; 1,051], $p = 0,7172$.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ponesimod und Teriflunomid bei *schweren unerwünschten Ereignissen*. Das Relative Risiko beträgt 1,503 [0,928; 2,434], $p = 0,0980$.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ponesimod und Teriflunomid bei *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*. Das Relative Risiko beträgt 1,067 [0,726; 1,568], $p = 0,7410$.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ponesimod und Teriflunomid bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*. Das Relative Risiko beträgt 1,444 [0,947; 2,201], $p = 0,0878$.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ponesimod und Teriflunomid bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen*. Das Relative Risiko kann nicht berechnet werden (0 (0,0%) vs. 2 (0,4%)).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei den *unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse* zeigen sich für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in drei Endpunkten statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten von Ponesimod.

Ein *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Leber- und Gallenerkrankungen)* ist im Ponesimod-Arm bei 25,7 % und im Teriflunomid-Arm bei 14,5 % der Patienten aufgetreten. Bei den beiden am häufigsten aufgetretenen *jeglichen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Leber- und Gallenerkrankungen)* handelt es sich in beiden Behandlungsarmen um Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht.

Ein *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Lungenerkrankungen)* ist im Ponesimod-Arm bei 8,0 % und im Teriflunomid-Arm bei 2,7 % der Patienten aufgetreten. Bei dem am häufigsten aufgetretenen *jeglichen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Lungenerkrankungen)* handelt es sich um Dyspnoe.

Ein *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Krampfanfälle)* ist im Ponesimod-Arm bei 1,4 % und im Teriflunomid-Arm bei 0,2 % der Patienten aufgetreten. Bei den *jeglichen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Krampfanfälle)* handelt es sich um

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall, Partielle Anfälle, Partielle Anfälle mit sekundärer Generalisation, Klonischer Krampf und Epilepsie.

Spezifische unerwünschte EreignisseMACE

MACE (wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse) sind im Ponesimod-Arm nicht aufgetreten, im Teriflunomid-Arm bei drei Patienten. Bei zwei dieser mit Teriflunomid behandelten Patienten führte dieses unerwünschte Ereignis zum Tod.

SOC Untersuchungen

In der SOC *Untersuchungen - jegliche UE* zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Das Relative Risiko beträgt 1,398 [1,158; 1,688], $p = 0,0005$.

Statistisch signifikante Unterschiede für jegliche unerwünschten Ereignisse zeigen sich innerhalb der SOC *Untersuchungen* ebenfalls auf Ebene einzelner PT.

So liegt bei jeglichen unerwünschten Ereignissen jeweils für die PT *Alaninaminotransferase erhöht - jegliche UE* (RR = 2,079 [1,531; 2,824] $p = <.0001$) und die PT *Aspartataminotransferase erhöht - jegliche UE* (RR = 1,803 [1,057; 3,076], $p = 0,0305$) ein statistisch signifikanter Nachteil für Ponesimod vor.

Im PT *Neutrophilenzahl erniedrigt - jegliche UE* (RR = 0,091 [0,012; 0,703], $p = 0,0216$) tritt ein statistisch signifikanter Vorteil für Ponesimod auf.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - jegliche UE* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Das Relative Risiko beträgt 0,818 [0,677; 0,987], $p = 0,0362$.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für jegliche unerwünschten Ereignisse für Ponesimod zeigt sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* ebenfalls auf Ebene der PT *Diarrhoe - jegliche UE* (RR = 0,455 [0,272; 0,763], $p = 0,0028$).

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - jegliche UE* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid. Das Relative Risiko beträgt 0,497 [0,385; 0,643], $p < 0,0001$.

Statistisch signifikante Unterschiede für jegliche unerwünschten Ereignisse zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* ebenfalls auf Ebene einzelner PT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

So liegt bei jeglichen unerwünschten Ereignissen jeweils für die PT Alopezie (RR = 0,250 [0,151; 0,414]; $p < 0,0001$) und Ekzem (RR = 0,273 [0,077; 0,974]; $p = 0,0455$) ein statistisch signifikanter Vorteil für Ponesimod vor.

SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Schwindelgefühl

Im PT *Schwindelgefühl* - jegliche UE tritt ein statistisch signifikanter Nachteil für Ponesimod auf. Das Relative Risiko beträgt 1,870 [1,010; 3,463]; $p = 0,0465$.

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

In der SOC *Erkrankungen Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* – UE, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich ein numerischer Nachteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid (Ponesimod 7 (1,2%) vs. Teriflunomid 0 (0,0%)).

Unterschiede zeigen sich für die SOC *Erkrankungen Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* auch innerhalb der PT.

So liegt bei jeglichen unerwünschten Ereignissen für den PT *Dyspnoe* ein statistisch signifikanter Nachteil für Ponesimod vor. Das Relative Risiko beträgt 4,293 [1,902; 9,693]; $p = 0,0005$. Im PT *Dyspnoe* – UE, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich ein numerischer Nachteil für Ponesimod (6 (1,1%) vs. 0 (0,0%)).

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypercholesterinaemie

Im PT *Hypercholesterinaemie* - jegliche UE tritt ein statistisch signifikanter Nachteil für Ponesimod auf. Das Relative Risiko beträgt 4,341 [1,244; 15,151]; $p = 0,0213$.

SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe

In der SOC *Chirurgische und medizinische Eingriffe* - jegliche UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Ponesimod. Das Relative Risiko beträgt 2,087 [1,059; 4,113], $p = 0,0335$.

SOC Augenerkrankungen

In der SOC *Augenerkrankungen* – UE, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich ein numerischer Nachteil von Ponesimod gegenüber Teriflunomid (7 (0,9%) vs. 0 (0,0%)). Die UE, die zum Therapieabbruch führen in dieser SOC sind alle durch den PT Makulaödem bestimmt.

Im PT *Makulaödem* - UE, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich ein numerischer Nachteil für Ponesimod (7 (0,9%) vs. 0 (0,0%)).

RMS2 (Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zVT Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A 1	RMS1	Ja Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
A 2	RMS2	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

RMS1 (Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist)

Mortalität

Bei der MS handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Zwar zeigt sich, dass die im Krankheitsverlauf fortschreitende Morbidität mit einer geringeren Lebenserwartung assoziiert ist, dennoch stellt die MS keine unmittelbar tödlich verlaufende Erkrankung dar. Die Mortalität wird somit nicht gesondert als prädefiniertes Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden.

In der **Nutzenkategorie Mortalität** ergibt sich für die Teilpopulation RMS1 für Ponesimod daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Teriflunomid.

Morbidität

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT Teriflunomid, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. auf der Abschwächung deutlich wahrnehmbarer Symptome infolge der deutlichen Vermeidung klinischer Schübe der MS beruht. Schubfreiheit ist eines der wichtigsten Ziele der MS-Therapie. Unter Ponesimod erleiden weniger Patienten einen Schub. Da Schübe mit einer (teils anhaltenden) Verschlechterung im EDSS-Score (und somit im Grad der Behinderung) einhergehen, kann durch Reduktion der Schubrate und der Verzögerung bis zum nächsten Schub, eine Verschlechterung in der Behinderung vermieden und für den Patienten eine längere Zeit ohne weitere Beeinträchtigung erwirkt werden. Der Vorteil von Ponesimod hinsichtlich der reduzierten Krankheitsaktivität zeigt sich auch bei den ergänzend dargestellten MRT-Parametern. Zusätzlich zur Verringerung der Krankheitsaktivität tritt unter Ponesimod eine Verschlechterung in einem der häufigsten und für den Patienten belastendsten MS-Symptome, der Fatigue, signifikant weniger auf.

In der **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich für die Teilpopulation RMS1 für Ponesimod insgesamt ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber Teriflunomid.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da die MS durch schwere die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome gekennzeichnet ist und den Patienten bereits in frühen Lebensphasen betrifft, ist es von großer Bedeutung und ein wichtiges Behandlungsziel eine Verschlechterung der Lebensqualität langfristig zu vermeiden. Für Ponesimod zeigt sich durch eine moderate Verringerung des relativen Risikos für eine Verschlechterung im SF-36 Summenscore PCS eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

In der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich für die Teilpopulation RMS1 für Ponesimod daher ein **geringer Zusatznutzen** gegenüber Teriflunomid.

Sicherheit und Verträglichkeit

Im Allgemeinen zeigt Ponesimod ein ähnliches Verträglichkeitsprofil wie andere S1P-Rezeptormodulatoren. Auf SOC und PT Ebene ist jedoch kein erhöhtes Risiko für Infektionen, Bradyarrhythmie, atrioventrikuläre Reizleitungsstörung und erhöhte Leberenzyme zu erkennen. Wie bei anderen S1P-Modulatoren besteht auch bei Ponesimod ein erhöhtes Risiko für Bronchokonstriktion und Makulaödem. Das Sicherheitsprofil ist bekannt, kann überwacht werden und ist für andere S1P-Modulatoren akzeptiert. Bei Betrachtung des Relativen Risikos zeigen sich bei der Auswertung der *Jeglichen UE, Schweren UE, Schwerwiegenden UE, UE, die zum Therapieabbruch führen und UE, die zum Tode führen* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf SOC und PT Ebene ergeben sich sowohl Vorteile als auch Nachteile für Ponesimod. Diese unerwünschten Ereignisse sind gut behandelbar und/oder nach Absetzen der Therapie reversibel.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtschau RMS1

Ponesimod zeigt in der Teilpopulation RMS1 eine statistisch signifikante Reduktion der Schübe um 30,5 % gegenüber Teriflunomid. Daher ergibt sich in der **Nutzenkategorie Morbidität** einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

In der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** für Ponesimod.

Für die **Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit** ergibt sich ein ausgeglichenes Bild zwischen den Behandlungsarmen, sodass **kein Beleg für einen Schaden** für Ponesimod abgeleitet werden kann.

Zusammenfassend ergibt sich für die RMS1 der therapienaiven sowie der vorbehandelten, aber nicht hochaktiven Patienten in der Gesamtschau durch die erhöhte Wirksamkeit bei einem ausgeglichenen Sicherheitsprofil ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse OPTIMUM und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Mortalität	
Todesfälle gesamt	-
Die Mortalität wird nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden.	
Morbidität	
Krankheitsschübe ^a	Geringer Zusatznutzen, Hinweis
<i>Jährliche Schubrate bis Studienende</i> Rate Ratio = 0,695 [0,570; 0,848]; p = 0,0003 Raten (Anzahl Schübe/Personenjahr) = 0,216 vs. 0,303	
<i>Jährliche Schubrate bis Woche 60</i> Rate Ratio = 0,730 [0,592; 0,901]; p = 0,0034 Raten (Anzahl Schübe/Personenjahr): 0,272 vs. 0,378	
<i>Jährliche Schubrate ab Woche 60 bis Studienende</i> Rate Ratio = 0,689 [0,500; 0,952]; p = 0,0237 Raten (Anzahl Schübe/Personenjahr): 0,147 vs. 0,209	
<i>Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bis Studienende</i> HR = 0,751 [0,614; 0,918], p = 0,0052 166 (29,3%) vs. 223 (39,4%)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
<p><i>Anteil der Patienten ohne bestätigten Schub bis Studienende</i> OR = 1,320 [1,036; 1,683]; p = 0,0249 RR = 1,122 [1,018; 1,237]; p = 0,0208 353 (62,3%) vs. 314 (55,5%)</p>	
<p><i>Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub bis Studienende</i> OR = 0,755 [0,596; 0,958]; p = 0,0204 RR = 0,848 [0,0737; 0,975]; p = 0,0208 166 (29,3%) vs. 223 (39,4%)</p>	
Behinderungsprogression EDSS ^a	
<p><i>Zeit bis zur 24-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende</i> HR = 0,837 [0,567; 1,237], p = 0,3729 46 (8,1%) vs. 56 (9,9%) nicht signifikant - aber numerischer Vorteil für Ponesimod</p>	
<p><i>Zeit bis zur 12-wöchigen andauernden Behinderungsprogression bis Studienende</i> HR = 0,829 [0,585; 1,177], p = 0,2949 57 (10,1%) vs. 70 (12,4%) nicht signifikant - aber numerischer Vorteil für Ponesimod</p>	
<p><i>Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im EDSS-Score zu Woche 108</i> Diff LS Mean -0,122 [-0,199; -0,045], p = 0,0020 keine klinische Relevanz</p>	
Behinderungsprogression MSFC	
<p><i>Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im MSFC Z-Score zu Woche 108</i> Diff LS Mean 0,068 [0,019; 0,116], p = 0,0061 keine klinische Relevanz</p>	
<p><i>Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline im 9-HPT (Komponente des MSFC Z-Score) zu Woche 108</i> Diff LS Mean -0,945[-1,34; -0,549], p < 0,0001 keine klinische Relevanz</p>	
Beeinträchtigung der Aktivität WPAI	
<p><i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI zu Woche 108</i> Diff LS Mean: -3,019 [-5,58; -,456], p = 0,0210 keine klinische Relevanz</p>	
<p><i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline - Aktivitätseinschränkung durch die MS Erkrankung - im WPAI über den gesamten Studienverlauf</i></p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Diff LS Mean: -3,005 [-4,93; -1,08], p = 0,0022 keine klinische Relevanz	
Fatigue FSIQ-RMS	
<i>Anteil der Patienten mit einem Anstieg im FSIQ-RMS Symptoms Score um 6,3 Punkte bis Woche 108</i> OR = 0,702 [0,553; 0,890]; p = 0,0035 RR = 0,811 [0,704; 0,934]; p = 0,0036 208 (36,7%) vs. 256 (45,2%)	
Läsionslast im MRT	
<i>Jährliche Rate der aktiven kombinierten Gd+ T1 und T2-Läsionen bis Studienende</i> Rate Ratio = 0,444 [0,364; 0,542]; p = <0,0001 Raten (Anzahl Läsionen/Jahre): 1,559 vs. 3,481 <i>Anteil der Patienten mit Gd+ T1-Läsionen bis Studienende</i> OR = 0,563 [0,439; 0,721]; p = <0,0001 RR = 0,687 [0,583; 0,809]; p = <0,0001 102 (18,0%) vs. 178 (31,4%) <i>Anteil der Patienten mit neuen oder vergrößerten T2-Läsionen bis Studienende</i> OR = 0,581 [0,452; 0,746]; p = <0,0001 RR = 0,836 [0,769; 0,908]; p = <0,0001 301 (53,1%) vs. 364 (64,3%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36 PCS	Geringer Zusatznutzen, Hinweis
<i>Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36-Score PCS um 10,05 Punkte bis Woche 108</i> OR = 0,582 [0,416; 0,814]; p = 0,0014 RR = 0,630 [0,472; 0,840]; p = 0,0016 65 (11,5%) vs. 103 (18,2%)	
Sicherheit und Verträglichkeit	
Jegliche UE	Zusatznutzen nicht belegt
RR = 1,008 [0,996; 1,051], p = 0,7172 502 (88,8%) vs. 499 (88,2%)	
Schwere UE	
RR = 1,503 [0,928; 2,434], p = 0,0980 39 (6,9%) vs. 26 (4,6%)	
Schwerwiegende UE	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
RR = 1,067 [0,726; 1,568], p = 0,7410 49 (8,7%) vs. 46 (8,1%)	
UE, die zum Therapieabbruch führen	
RR = 1,444 [0,947; 2,201], p = 0,0878 49 (8,7%) vs. 34 (6,0%)	
UE, die zum Tode führen	
0 (0,0%) vs. 2 (0,4%)	
UE von besonderem Interesse	
Jegliche UE von besonderem Interesse mit statistischer Signifikanz	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> RR = 1,771 [1,387; 2,262], p < 0,0001 145 (25,7%) vs. 82 (14,5%)	
<i>Lungenerkrankungen</i> RR = 3,005 [1,695; 5,328], p = 0,0002 45 (8,0%) vs. 15 (2,7%)	
<i>Krampfanfälle</i> RR = 8,014 [1,006; 63,867], p = 0,0494 8 (1,4%) vs. 1 (0,2%)	
Schwere UE von besonderem Interesse mit statistischer Signifikanz	
Keine statistische Signifikanz	
Schwerwiegende UE von besonderem Interesse mit statistischer Signifikanz	
Keine statistische Signifikanz	
UE von spezifischem Interesse	
MACE	
<i>Jegliche UE</i> 0 (0,0%) vs. 3 (0,5%)	
<i>schwere UE</i> 0 (0,0%) vs. 2 (0,4%)	
<i>schwerwiegende UE</i> 0 (0,0%) vs. 3 (0,5%)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
<i>UE, die zum Therapieabbruch bzw. Tod führen</i> 0 (0,0%) vs. 2 (0,4%)	
SOC und PT Ebene	
<p><i>SOC Untersuchungen - jegliche UE</i> RR = 1,398 [1,158; 1,688], p = 0,0005 187 (33,1%) vs. 134 (23,7%)</p> <p><i>PT Alaninaminotransferase erhöht - jegliche UE</i> RR = 2,079 [1,531; 2,824] p = <.0001 110 (19,5%) vs. 53 (9,4%)</p> <p><i>PT Aspartataminotransferase erhöht - jegliche UE</i> RR = 1,803 [1,057; 3,076], p = 0,0305 36 (6,4%) vs. 20 (3,5%)</p> <p><i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt - jegliche UE</i> RR = 0,091 [0,012; 0,703], p = 0,0216 1 (0,2%) vs. 11 (1,9%)</p>	
<p><i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - jegliche UE</i> RR = 0,818 [0,677; 0,987], p = 0,0362 142 (25,1%) vs. 174 (30,7%)</p> <p><i>PT Diarrhoe - jegliche UE</i> RR = 0,455 [0,272; 0,763], p = 0,0028 20 (3,5%) vs. 44 (7,8%)</p>	
<p><i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - jegliche UE</i> RR = 0,497 [0,385; 0,643], p < 0,0001 72 (12,7%) vs. 145 (25,6%)</p> <p><i>PT Alopezie - jegliche UE</i> RR = 0,250 [0,151; 0,414]; p < 0,0001 18 (3,2%) vs. 72 (12,7%)</p> <p><i>PT Ekzem - jegliche UE</i> RR = 0,273 [0,077; 0,974]; p = 0,0455 3 (0,5%) vs. 11 (1,9%)</p>	
<i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> keine statistische Signifikanz	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
<p>PT Schwindelgefühl - jegliche UE RR = 1,870 [1,010; 3,463]; p = 0,0465 28 (5,0%) vs. 15 (2,7%)</p>	
<p>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – UE, die zum Therapieabbruch führen keine statistische Signifikanz 7 (1,2%) vs. 0 (0,0%)</p> <p>PT Dyspnoe - jegliche UE RR = 4,293 [1,902; 9,693]; p = 0,0005 30 (5,3%) vs. 7 (1,2%)</p> <p>PT Dyspnoe – UE, die zum Therapieabbruch führen keine statistische Signifikanz 6 (1,1%) vs. 0 (0,0%)</p>	
<p>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen keine statistische Signifikanz</p> <p>PT Hypercholesterinaemie - jegliche UE RR = 4,341 [1,244; 15,151]; p = 0,0213 13 (2,3%) vs. 3 (0,5%)</p>	
<p>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe -jegliche UE RR = 2,087 [1,059; 4,113], p = 0,0335 25 (4,4%) vs. 12 (2,1%)</p>	
<p>SOC Augenerkrankungen – UE, die zum Therapieabbruch führen keine statistische Signifikanz 7 (0,9%) vs. 0 (0,0%)</p> <p>PT Makulaoedem - UE, die zum Therapieabbruch führen keine statistische Signifikanz 7 (0,9%) vs. 0 (0,0%)</p>	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten OPTIMUM – Teilpopulation RMS1 (Ponesimod vs. Teriflunomid)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
<p>a: Der Median wurden in keinem der beiden Studienarme erreicht.</p> <p>Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; FSIQ-RMS: Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis; Gd: Gadolinium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MACE: Major adverse cardiovascular events; MRT: Magnetresonanztomographie ; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary ; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work productivity and activity impairment</p>	

RMS2 (Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ponesimod gegenüber der zVT Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Für die Behandlung mit Ponesimod kommen alle erwachsenen Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung als Zielpopulation in Betracht.

Gemäß dem Beratungsgespräch vom 15. Januar 2021 unterscheidet der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet von Ponesimod zwei Patientenpopulationen. Die Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 beinhalten folgende Patienten:

- **RMS1:** Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,
- **RMS2:** Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Derzeit besteht keine Möglichkeit zur Heilung der MS. Die Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Therapien ist daher auf die nachfolgenden Ziele ausgerichtet:

- Reduktion der Anzahl und Schwere der Schübe,
- Verminderung der Krankheitsaktivität gemäß MRT-Befund,
- Verlangsamung der Krankheitsprogression/Verzögerung der Behinderung sowie
- Verbesserung der Lebensqualität

Aufgrund der Verfügbarkeit von wirksameren Wirkstoffen, gekoppelt mit einem zunehmenden Wissen über die MS-Pathophysiologie, hat sich die MS-Therapie in den letzten Jahren erheblich

weiterentwickelt. Die Therapiewahl erfolgt heutzutage patientenindividueller, und wirksamere DMT werden in der MS-Therapie früher eingesetzt. Ferner ist der Endpunkt „Kein Hinweis auf Krankheitsaktivität“ (No Evidence of Disease Activity, NEDA) zu einem Ziel der modernen MS-Therapie geworden. Die klassischen Therapieziele (Reduktion der Anzahl und Schwere der Schübe, Verminderung der Krankheitsaktivität gemäß MRT-Befund, Verlangsamung der Krankheitsprogression/Verzögerung der Behinderung sowie Verbesserung der Lebensqualität) behalten weiterhin ihre Gültigkeit.

Therapeutischer Bedarf

Ein wesentliches Behandlungsziel in der MS-Therapie ist die Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Schüben sowie die Verhinderung von neurodegenerativen Prozessen. Die aktuell verfügbaren DMT haben einen positiven Effekt auf die Schubrate und potentiell auf die Behinderungsprogression. Dennoch ist eine vollständige Schubverhinderung mittels derzeit verfügbarer DMT nicht möglich und die meisten MS-Patienten erleiden trotz Behandlung mit DMT akute Exazerbationen ihrer Symptome.

Bereits ab Krankheitsbeginn finden bei MS-Patienten neurodegenerative Prozesse statt. So treten kognitive Einschränkungen und eine im MRT sichtbare progressive Hirnatrophie in der frühen Krankheitsphase schubunabhängig auf. Die Neurodegeneration ist der wichtigste zugrundeliegende Mechanismus, der zu permanenter Behinderung bei MS-Patienten führt. Keine der aktuell verfügbaren DMT kann diesen neurodegenerativen Prozess rückgängig machen. DMT vermindern zwar das Auftreten von Schüben und die im MRT ersichtliche Neurodegeneration, eine vollständige Verhinderung dieser Prozesse ist aktuell allerdings nicht möglich. Daraus ergibt sich ein Bedarf an DMT, die sowohl Schübe als auch schubunabhängige neurodegenerative Prozesse noch effektiver oder vollständig verhindern können.

Da hochpotente DMT meistens mit schwereren Nebenwirkungen verbunden sind, werden diese zum Teil nur bei Patienten mit besonders aggressiven Krankheitsformen eingesetzt, während andere Patienten möglicherweise mit weniger wirksamen Wirkstoffen behandelt werden, die allerdings ein besseres Sicherheitsprofil aufweisen. Es herrscht der Konsens, dass die klinische Krankheitsaktivität verhindert bzw. reduziert werden soll und dabei die Lebensqualität erhalten bleibt. Der zunehmende Fokus auf die Abwesenheit von Krankheitsaktivität (NEDA) begründet den heute zunehmend verfolgten Ansatz, höherwirksame DMT bereits frühzeitig zu Krankheitsbeginn einzusetzen. Daraus ergibt sich für die MS als einer lebenslang anhaltenden Erkrankung ein Bedarf an hocheffektiven, gezielt wirkenden Substanzen, die mit wenig Nebenwirkungen und Risiken für den Patienten verbunden und in der klinischen Praxis gut handhabbar sind.

Aufgrund der Heterogenität des klinischen Krankheitsbildes, der Unberechenbarkeit des Krankheitsverlaufs und der Variabilität von patientenindividuellem Ansprechen und Verträglichkeit besteht ein Bedarf für eine Bandbreite verschiedener Behandlungsoptionen, damit eine für den einzelnen Patienten optimal abgestimmte Therapiewahl getroffen werden kann.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ponesimod

Im Rahmen moderner Therapiekonzepte werden hocheffektive Wirkstoffe wie Ponesimod bereits früh in der MS-Therapie eingesetzt, um frühzeitig eine dauerhafte Schädigung des Nervensystems zu verhindern. Die Wirksamkeit von Ponesimod hinsichtlich der Schubreduktion konnte anhand der OPTIMUM-Studie gezeigt werden. Zudem kam es unter Ponesimod zu einer signifikanten Reduktion der neuen oder sich vergrößernden Läsionen in der Bildgebung (MRT) im Vergleich zu einer Behandlung mit Teriflunomid. Ferner zeigte sich im Ponesimod-Arm ein höherer Patientenanteil mit NEDA-3- & NEDA-4-Status. Die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunktes (NEDA-3: Schubfreiheit, keine Behinderungsprogression und kein Nachweis mittels MRT-Untersuchung von neuen/sich vergrößernden T2- oder Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen in einem bestimmten Zeitraum) zeigen einen höheren Anteil von Patienten ohne Schub zu Woche 108 im Ponesimod-Arm, einen höheren Anteil von Patienten mit Gd+ T1-Läsionen und T2-Läsionen im Teriflunomid-Arm und eine vergleichbare bestätigte andauernde Behinderungsprogression zwischen dem Ponesimod und Teriflunomid-Arm.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse ergibt sich in der OPTIMUM-Studie ein ausgeglichenes Bild zwischen Ponesimod und Teriflunomid. Das Sicherheitsprofil von Ponesimod ist insgesamt vergleichbar mit dem von anderen Sphingosin-1-Phosphat (SP1)-Modulatoren. Ponesimod ist zudem durch die orale Formulierung und den Wegfall eines Monitorings bei Therapiebeginn (außer bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen) einfach in der Anwendung.

In der Gesamtschau deckt Ponesimod den therapeutischen Bedarf aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von Schüben sowie des guten Sicherheitsprofils. Darüber hinaus ist Ponesimod aufgrund der raschen Reversibilität der Lymphozyten, der kurzen Halbwertszeit und der oralen Darreichungsform in der klinischen Praxis gut handhabbar. Ponesimod ergänzt somit die Bandbreite verschiedener Behandlungsoptionen der RMS Therapie in idealer Weise und ermöglicht damit eine auf den individuellen Patienten optimal abgestimmte Therapiewahl.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A 1	RMS1	186.004-200.158
A 2	RMS2	21.289-22.909

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A 1	RMS1	RMS1: Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	186.004-200.158
A 2	RMS2	RMS2: Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie	Zusatznutzen nicht belegt	21.289-22.909

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A 1	RMS1	22.995,00 €
A 2	RMS2	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: RMS: schubförmige Multiple Sklerose		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A 1	RMS1	IFN β -1a (Avonex [®])	RMS1: Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	20.971,78 €
		IFN β -1a (Rebif [®])		22.481,23 €
		Peg IFN β -1a (Plegridy [®])		22.703,72 €
		IFN β -1b (Betaferon [®] , Extavia [®])		16.791,83 €- 18.483,60 €
		Glatirameracetat (Copaxone [®] , Clift [®]), 20 mg		13.121,75 €- 15.968,75 €
		Glatirameracetat (Copaxone [®] , Glatirameracetat AbZ [®] , Clift [®]), 40 mg		13.176,50 €- 17.773,68€
		Ocrelizumab (Ocrevus [®])		25.380,08 €
		Teriflunomid (Aubagio [®])		13.118,10 €
A 2	RMS2	Alemtuzumab (Lemtrada [®])	RMS2: Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie	42.427,36 €
		Fingolimod (Gilenya [®])		22.104,40 €
		Natalizumab (Tysabri [®])		28.872,71 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
Abkürzungen: IFN: Interferon; Peg: Pegyliertes; RMS: schubförmige Multiple Sklerose				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Dosierung und Art der Anwendung, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß der Fachinformation von Ponvory® 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg Filmtabletten.

Die folgenden Informationen sind der behördlich genehmigten Fachinformation für PONVORY (Stand Mai 2021) und dem Risikomanagement-Plan entnommen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose eingeleitet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Erstdosis von Ponesimod ist in einem Umfeld einzunehmen, in dem die Ausstattung zur angemessenen Behandlung einer symptomatischen Bradykardie vorhanden ist.

Risikomanagement-Plan (RMP) und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Ponvory in den Verkehr gebracht wird, allen Ärzten, die beabsichtigen, Ponvory zu verschreiben, ein aktuelles Informationspaket für Angehörige der Heilberufe ausgehändigt wird, das Folgendes enthält:

- Angaben dazu, wo die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Ponvory zu finden ist;
- Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken - Angehörige der Heilberufe;
- Leitfaden für die sichere Anwendung - Patienten;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patientenkarte zur sicheren Anwendung.

Die zuvor genannten Maßnahmen zur Risikominimierung von Ponvory® 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg Filmtabletten gehen auf folgende Risiken näher ein:

Wichtige identifizierte Risiken:

- Bradyarrhythmie nach Ein-nahme der Erstdosis
- Makulaödem
- Bronchokonstriktion

Wichtige potenzielle Risiken:

- Schwere Leberschädigung
- Schwere opportunistische Infektionen inklusive PML
- Hautmalignome
- Malignome
- Reproduktive und embryofetale Toxizität
- Konvulsionen
- Unerwartete neurologische oder psychologische Symptome/Anzeichen (PRES, ADEN, atypische MS-Schübe)