

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponesimod (Ponvory®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: S1P Rezeptormodulatoren zur Behandlung der MS.....	9
Abbildung 2-2: Prozentuale Veränderung der Lymphozytenwerte im Vergleich zur Ausgangsmessung (vor Einnahme von Ponesimod)	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
PZN	Pharmazentralnummer
BCRP	breast cancer resistance protein
CD	Clusters of Differentiation-Antigene
CYP	Cytochrom P450
EKG	Elektrokardiogramm
MAO	Monoaminoxidase
MS	Multiple Sklerose
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
P-gp	P-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
RMS	schubförmige Multiple Sklerose
RRMS	schubförmig remittierende Multiple Sklerose
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
S1PR	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor
SPMS	sekundär progrediente Multiple Sklerose
$t_{1/2}$	terminale Eliminationshalbwertszeit
TEM-Zellen	Effektor-Gedächtnis-T-Zellen
T _{max}	maximale Plasmakonzentration
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ponesimod
Handelsname:	Ponvory®
ATC-Code:	L04AA50

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17242285	EU/1/21/1550/001	2 mg 3 mg 4 mg 5 mg 6 mg 7 mg 8 mg 9 mg 10 mg	14 Filmtabletten
17242291	EU/1/21/1550/002	20 mg	28 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Ponesimod lautet: „Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung“ (1).

Ponesimod ist ein orales Arzneimittel, welches seine Wirkung ausschließlich über die Interaktion mit dem Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor S1P1 erzielt. Ponesimod gehört damit in die Klasse der sogenannten S1P-Rezeptor-Modulatoren. Ponesimod bewirkt eine reversible Retention der im Blut zirkulierenden Lymphozyten in den Lymphknoten und führt konsekutiv zu einer Reduktion autoaggressiver Lymphozyten u.a. im Zentralnervensystem (ZNS). Dies führt zu einer Verminderung der für die RMS typischen Entzündung im ZNS (2). Ponesimod ist der einzige S1P-Rezeptor-Modulator, der für beide Verlaufsformen der aktiven RMS zugelassen ist, dies beinhaltet die aktive schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS) als auch die aktive sekundär progrediente Multiplen Sklerose (SPMS).

Der physiologische S1P-Signalweg ist am Transport von Lymphozyten beteiligt

Sphingosin ist ein physiologisch vorkommendes bioaktives Phospholipid. Es ist an der Rezirkulation von Lymphozyten, an Nervenzell- und Endothelzellfunktionen, der Gefäßregulation sowie der Angiogenese und Vaskulogenese beteiligt (3, 4). S1P-Rezeptoren gehören zu einer Familie von G-Protein-gekoppelten transmembranen Oberflächenrezeptoren, durch deren Bindung unter anderem immunmodulatorische Prozesse reguliert werden. Diese S1P-Rezeptoren werden vor allem auf Lymphozyten und Zellen des ZNS exprimiert. Lymphozyten, insbesondere T-Zellen, zirkulieren kontinuierlich zwischen Blut, Körpergewebe, den Lymphbahnen und den Lymphknoten. Dieser Prozess wird maßgeblich über S1P1-Rezeptoren auf Lymphozyten reguliert (3). Normalerweise erfolgt die Aktivierung

von T-Zellen durch Kontakt mit Antigen-präsentierenden Zellen und führt während einer protektiven Immunantwort zu einer Herunterregulierung der S1P1-Rezeptoren. Die Rezeptoren werden internalisiert und stehen an der Zelloberfläche der Lymphozyten nicht mehr zur Verfügung. Die T-Zellen verbleiben in den Lymphknoten und haben länger Kontakt mit den Antigen-präsentierenden Zellen, da sie nicht mehr auf das Auswanderungssignal von S1P1 reagieren. Dadurch können sie ausdifferenzieren. Am Ende des Differenzierungsprozesses bewirken die T-Zellen eine Hochregulierung ihrer S1P1- Rezeptoren. Sie reagieren wieder auf das Auswanderungssignal von S1P1 und gelangen somit wieder über die Lymphe in die Blutbahn, um in die Peripherie rezirkulieren zu können. Der S1P1-Spiegel in lymphatischen Geweben ist normalerweise relativ niedrig im Vergleich zur Lymphe und bildet einen S1P1-Gradienten. S1P1, das auf T-Zellen exprimiert wird, reagiert auf den S1P1-Gradienten und fördert den Austritt von T-Zellen aus dem Lymphknoten durch die endotheliale Barriere in die Lymphe. Man geht davon aus, dass der Mechanismus des B-Zell-Transport dem der T-Zellen ähnlich ist (5).

Ponesimod ist ein hochselektiver, schnell reversibler selektiver Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor Modulator, der die Blut-Hirn-Schranke passiert und den Austritt von Lymphozyten aus sekundären Lymphorganen in das ZNS verhindert

Ponesimod ist ein Iminothiazolidinon-Derivat, welches die Internalisierung und einen funktionellen Antagonismus an den S1P-Rezeptor S1P1 induziert und damit Lymphozyten daran hindert, das Sphingosin-Konzentrationsgradienten-Signal zu erkennen, welches die Lymphozyten für ihren Austritt aus den sekundären lymphatischen Organen benötigen (6, 7). Ponesimod blockiert damit die Fähigkeit der Lymphozyten, aus den Lymphknoten auszutreten, und reduziert so die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut. Dies führt zu einer Reduktion der autoaggressiven Lymphozyten in verschiedenen Geweben wie dem ZNS und reduziert dadurch die für RMS typische Entzündung, die primär durch autoaggressive Lymphozyten verursacht wird (2). Aber auch langfristige Schäden wie Gliose und neuronale Degeneration werden potenziell reduziert. Ponesimod überwindet die gestörte Blut-Hirn-Schranke, wo es anschließend an S1P1-Rezeptoren auf z. B. Astrozyten, Oligodentroyten, Gliazellen und Neuronen binden kann. Es gibt sowohl in vitro als auch in vivo Hinweise auf direkte Wirkungen von S1P Modulatoren im ZNS. Die Modulation der S1P-Achse könnte zu neuroprotektiven Effekten, wie z. B. der Prävention vor Demyelinisierung und potenziell zur Unterstützung der Remyelinisierung in Multiple Sklerose (MS)-Läsionen, beitragen (8-11).

In einer Phase-II-Studie betrug die mittlere Abnahme der zirkulierenden Lymphozytenwerte nach einer Auftitrierung mit Ponesimod 20 mg an Tag acht 62%. Bei Fortsetzung der Therapie mit Ponesimod 20 mg stagnierte die Wirkung auf die Lymphozyten und die Lymphozytenpiegel zeigten sich konstant mit einer 65-70%igen Abnahme zum Ausgangswert (12). Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle haben ergeben, dass die Lymphozytenzahlen nach Absetzen der Behandlung bei 50%, 90% bzw. 99% der Patienten innerhalb von 2, 4 und 8 Tagen wieder in den Normalbereich zurückkehrten (13). Diese einmalige schnelle Reversibilität der Lymphozyten nach Absetzen von Ponesimod schafft Flexibilität bei der Behandlung sowohl für den Patienten als auch für den Behandler, z. B. bei einer erforderlichen Impfung, einer geplanten Schwangerschaft oder einer

Medikamentenumstellung. Es wurden keine klinisch relevanten Kovariaten identifiziert, was darauf hinweist, dass keine kovariatenbasierten Dosisanpassungen nötig sind (13). Somit ist die Ponesimodeinnahme einfach und einheitlich für alle Patienten, die das Präparat einnehmen.

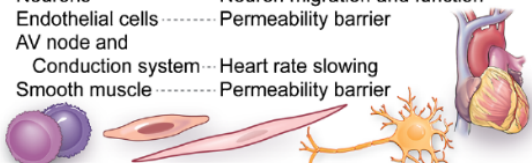
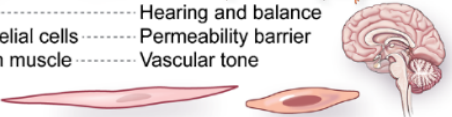
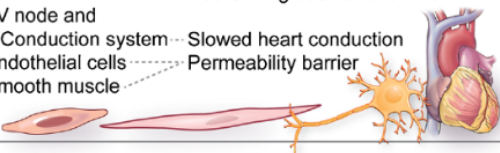

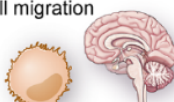
Ponesimod ist hochselektiv für den S1P1 Rezeptor, mit geringer oder keiner relevanten Wirkung auf andere S1P-Rezeptoren

Es sind fünf verschiedene Subtypen des S1P-Rezeptors bekannt, die als S1P1 bis S1P5 bezeichnet werden. Das Vorkommen der Rezeptoren auf Immunzellen bzw. Zellen des zentralen Nervensystems ist je nach Subtyp verschieden (siehe Abbildung 2-1). Bezogen auf die In-vitro-Potenz des natürlichen Liganden S1P ist die Potenz von Ponesimod an rekombinanten humanen S1P-Rezeptoren für den S1P1-Rezeptor (mittlere effektive Konzentration, EC₅₀; 5,70 nM) am größten (14). Ponesimod ist ein potenter Modulator des menschlichen S1P1-Rezeptors (viermal potenter als der natürliche Ligand S1P), ein mäßiger Agonist der S1P3- (~150-mal weniger potent als der natürliche Ligand S1P) und S1P5-Rezeptoren und inaktiv an den S1P2- und S1P4-Rezeptoren (2).

Ponesimod hat somit ein anderes S1P-Rezeptor-Bindungsprofil als die anderen verfügbaren S1P-Rezeptormodulatoren. Dies hat den Vorteil, dass die unerwünschte Aktivierung insbesondere des Subtyps S1P3, welche mit Sicherheitsproblemen, wie z. B. einer Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert wird, umgangen wird (3). Zusätzlich trägt die langsame Auftitrierung von Ponesimod dazu bei, dass sich Ponesimod durch ein verbessertes kardiales Sicherheitsprofil auszeichnet. Eine eingehende Überwachung, wie sie vor Beginn der Therapie mit Fingolimod vorgeschrieben ist, muss bei der Erstgabe von Ponesimod nur bei Patienten erfolgen, bei denen sich eine kardiale Vorbelastung bereits in der Vorgeschichte findet oder bei einem initial durchgeführten Elektrokardiogramm (EKG) festgestellt wird (1, 5). Bei Patienten mit Sinusbradykardie [Herzfrequenz ≤ 55 Schläge pro Minute], AV-Block 1. oder 2. Grades [Mobitz Typ I (Wenckebach-Typ)] oder Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, die mehr als sechs Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten und in stabilem Zustand sind, wird eine vierstündige Überwachung der Erstdosis mit Ponesimod empfohlen. Es ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Zielpopulation von Ponesimod keine derartigen kardiale Vorbelastungen aufweist.

Im Gegensatz zu Ponesimod ist Fingolimod hochpotent an S1P1-, S1P3-, S1P4- und S1P5-Rezeptoren, während Ozanimod und Siponimod sowohl an S1P1- als auch an S1P5-Rezeptoren aktiv sind (14). Ozanimod, Siponimod und Fingolimod zeigen agonistische Aktivität am S1P5-Rezeptor, führen aber nicht zu einer Internalisierung des Rezeptors, was darauf hindeutet, dass ihre Effekte auf die nachgeschalteten Signalwege von S1P5 relevant für ihre funktionellen Effekte sind (15). Mit Ponesimod steht erstmals ein S1P-Rezeptor Modulator zur Verfügung, der selektiv S1P1 als Zielstruktur hat. Damit sind Wirkungen und Nebenwirkungen ebenfalls selektiver (1).

Abbildung 2-1: S1P Rezeptormodulatoren zur Behandlung der MS

Receptor	Drug	Associated cell types	Function
S1PR1	Fingolimod Siponimod Ozanimod Ceralifimod GSK2018682 Ponesimod MT-1303	Lymphocytes Neurons Endothelial cells AV node and Conduction system Smooth muscle	Egress from lymph nodes Neuron migration and function Permeability barrier Heart rate slowing Permeability barrier 
S1PR2	✗	CNS Endothelial cells Smooth muscle	Hearing and balance Permeability barrier Vascular tone 
S1PR3	Fingolimod	Neurons AV node and Conduction system Endothelial cells Smooth muscle	Neuron migration and function Slowed heart conduction Permeability barrier 
S1PR4	Fingolimod	Lymphocytes	Lymphoid tissue expression Dendritic and TH17 cell modulation 
S1PR5	Fingolimod Siponimod Ozanimod Ceralifimod GSK2018682	CNS Natural killer cells	Oligodendrocyte function Natural killer cell migration 

Quelle: (3)

Abkürzungen: S1PR: Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor

Ponesimod ist ein oral aktiver, hochselektiver, schnell reversibler S1P1 Rezeptor-Modulator, der eine Sequestration von Lymphozyten in lymphoiden Organen bewirkt

Ponesimod wirkt vorwiegend auf naive T-Zellen, zentrale CD4⁺ T-Gedächtniszellen und B-Zellen (wenn auch im geringeren Ausmaß), während die Funktion der Effektor-T-Zellen (insbesondere CD8⁺ Zellen) und natürlicher Killerzellen (NK-Zellen) im Allgemeinen erhalten bleibt, was zur Aufrechterhaltung der Immunüberwachung wichtig ist (2, 7). Die Anzahl der peripheren CD19⁺ B-Zellen, CD3⁺ T-Zellen, CD3⁺/CD4⁺ T-Helferzellen und CD3⁺/CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen werden durch Ponesimod reduziert, wobei die Auswirkungen auf T-Helferzellen größer sind als auf zytotoxische T-Zellen (2, 16).

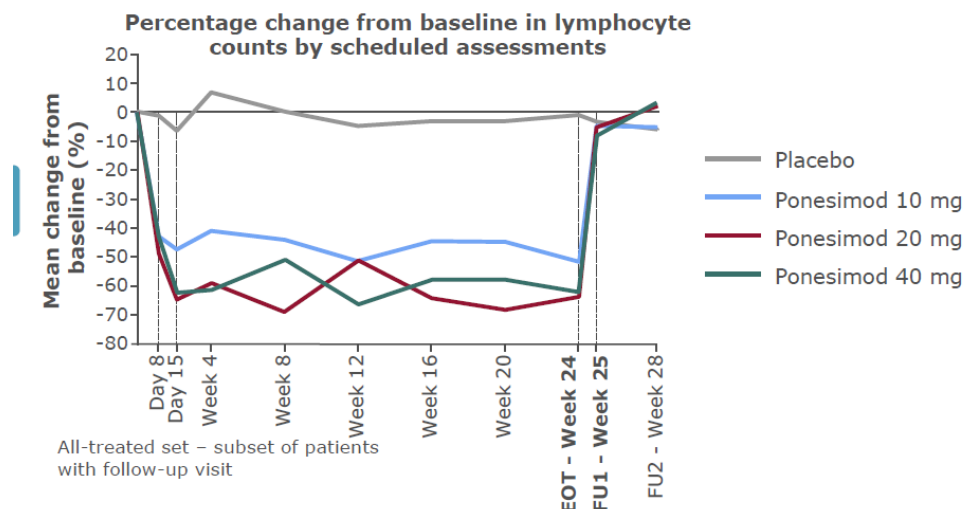
Die Behandlung mit Ponesimod führt zu einer deutlichen, signifikanten Abnahme der potenziell pathogenen CD4⁺ Effektor-Gedächtnis-T-Zellen (Effector Memory T cells, TEM-Zellen). Trotz der Expression von S1P-Oberflächenrezeptoren an NK-Zellen, reduziert die Behandlung mit Ponesimod den Anteil der zirkulierenden NK-Zellen nicht signifikant (16). Die pharmakodynamische Wirkung von Ponesimod auf die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten bei Patienten mit MS ist rein auf das sich verändernde Lymphozyten-Trafficking

zurückzuführen. Ponesimod führt nicht zum Zelltod von Immunzellen, wie es bei einigen monoklonalen B-Zell Antikörpern wie Ofatumumab und Ublituximab der Fall ist (12, 17). Weil die Lymphozyten nicht zerstört werden, sondern in den Lymphknoten sequestriert werden, bleibt die angeborene Immunität erhalten (2). Wie oben dargestellt, führt der Wirkmechanismus von Ponesimod vor allem zu einer deutlichen, signifikanten Abnahme der potenziell pathogenen TEM-Zellen. Die pharmakodynamischen Effekte von Ponesimod auf die Lymphozytenwerte sind reversibel (13). Die Effektor-T-Zell-Funktion besteht während der Ponesimod-Behandlung fort. Die niedrigen Raten opportunistischer Infektionen trotz reduzierter Anzahl von Lymphozyten im Blut ist ein Hinweis auf das Fortdauern der viralen Immunüberwachung (6, 7, 12, 18).

Die kurze Halbwertszeit von Ponesimod und das Fehlen aktiver Metaboliten ermöglichen eine schnelle Rückkehr zu normalen Lymphozytenzahlen im Blut und dies bei den meisten Patienten und dies bereits innerhalb einer Woche nach der letzten Dosis

Ponesimod weist mit ca. 33 Stunden eine kurze Halbwertszeit auf (6). Es wird im Körper nicht in aktive Metabolite umgewandelt (6, 19-22). In einer Phase-II-Studie mit Ponesimod erfolgte eine Normalisierung der peripheren Lymphozytenzahl im Blut auf den Ausgangswert innerhalb einer Woche nach Absetzen von Ponesimod 20 mg (12). Die schnelle Eliminierung von Ponesimod und die Reversibilität seiner Effekte auf die Lymphozyten ermöglichen eine schnelle Wiederherstellung der normalen Funktion des Immunsystems nach Absetzen der Behandlung. Die schnelle Elimination von Ponesimod ermöglicht eine bessere und einfachere Kontrolle nach dem Absetzen der Therapie und hilft für die Bewältigung möglicher schwerer opportunistischer Infektionen oder Komplikationen aufgrund von z. B. unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen. Die schnelle Reversibilität vereinfacht zusätzlich die Lebensplanung, z. B. für eine zukünftige Schwangerschaft, und erlaubt so ein schnelles Reagieren auf sich ändernde Umstände (2, 12).

Abbildung 2-2: Prozentuale Veränderung der Lymphozytenwerte im Vergleich zur Ausgangsmessung (vor Einnahme von Ponesimod)



Abkürzungen: EOT: Ende der Behandlungsphase; FU: Follow-up

Quelle: (12)

Ponesimod hat ein pharmakokinetisches Profil, das eine einmal tägliche orale Verabreichung ermöglicht

Ponesimod zeigte eine konsistente, vorhersagbare und dosisproportionale Pharmakokinetik in den klinischen Phase-I-Studien (6, 23, 24). Basierend auf einer detaillierten populationspharmakokinetischen Modellierung und Erkenntnissen aus einer Phase-II-Studie bei Patienten mit MS, beträgt die Erhaltungsdosis von Ponesimod 20 mg (einmal täglich, nach einer 14-tägigen initialen Auftitrierung) (12, 18). Die wichtigsten pharmakokinetischen Eigenschaften der empfohlenen oralen Erhaltungsdosis, 20 mg einmal täglich, sind eine hohe Bioverfügbarkeit, das Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) innerhalb von zwei bis vier Stunden und eine terminale Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) von etwa 33 Stunden (22, 23). Bevor die Erhaltungsdosis von Ponesimod erreicht wird, sollte eine 14-tägige Dosis titration durchgeführt werden, um die kardiovaskulären Auswirkungen abzuschwächen (12). Als Ergebnis des Titrationsschemas sind die Beobachtungsanforderungen bei Erstgabe von Ponesimod im Vergleich zu anderen S1P-Modulatoren reduziert. So benötigen beispielsweise bei Gabe der Erstdosis von Fingolimod alle Patienten eine mehrstündige Überwachung (25). Wie bereits oben dargestellt, ist bei der Gabe der Erstdosis von Ponesimod nur bei Patienten, bei denen sich eine kardiale Vorbelastung bereits in der Vorgeschichte findet oder bei einem initial durchgeführten EKG festgestellt wird, eine vier- bis sechsstündige Überwachung nötig (1). Des Weiteren wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen von Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Körpergewicht, Geschlecht oder Nahrungsaufnahme auf das pharmakokinetische Profil von Ponesimod festgestellt (19-22).

Ponesimod hat ein geringes Potenzial für Arzneimittel-Wechselwirkungen

Durch das Fehlen einer Metabolisierung über hepatische Cytochrom P450 (CYP450)-Enzyme besteht ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (1, 22). In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Ponesimod und sein Metabolit M13 bei einer Dosis von 20 mg einmal täglich kein klinisch relevantes Medikamenteninteraktionspotential für Cytochrome P450 (CYP)- oder Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT)-Enzyme oder Transporter aufweisen. Ponesimod ist kein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP) oder den Organo-Anion-Transportern OATP1B1 und OATP1B3 (1). Im Vergleich wird die gleichzeitige Verabreichung von Ozanimod mit BCRP- und Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren sowie CYP2C8-Induktoren nicht empfohlen (26). Die gleichzeitige Anwendung von Siponimod mit moderaten CYP2C9- und moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren wird nicht empfohlen (27). Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Fingolimod mit CYP450-Induktoren. Die gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut wird nicht empfohlen (25).

Zusammenfassung

Ponesimod ist ein zielgerichtetes MS-Therapeutikum, das selektiv an den S1P-Rezeptor-Subtyp S1P1 bindet. Die dadurch bedingte Modulation des S1P-Signalwegs führt in der Folge zu einer Retention von Lymphozyten in den peripheren Lymphorganen und damit zu einer verringerten Infiltration des ZNS mit autoreaktiven T-Zellen, die angeborene Immunität bleibt erhalten. Auch langfristige Schäden wie Gliose und neuronale Degeneration werden potenziell reduziert.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ponesimod bindet nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß an die S1P-Subtypen S1P2, S1P3, S1P4 und S1P5. Dadurch umgeht Ponesimod eine Reihe von Effekten, die sich negativ auf das Sicherheitsprofil auswirken können, wie beispielsweise einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Des Weiteren kennzeichnet Ponesimod eine kurze Halbwertszeit und eine rasche Normalisierung der Lymphozytenwerte nach Absetzen, welches im Alltag eine bisher nicht dagewesene Flexibilität erlaubt. Ferner ist es unwahrscheinlich, dass Ponesimod und seine Metaboliten ein klinisch relevantes Wechselwirkungspotenzial mit CYP- oder UGT-Enzymen oder Transportern aufweisen, es sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Lebensmitteln bekannt. Des Weiteren ist Ponesimod der einzige S1P-Rezeptor-Modulator, der für beide Verlaufsformen der aktiven RMS zugelassen ist.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.	nein	Decision Date: 19.05.2021 Notification Date: 21.05.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: RMS: schubförmige Multiple Sklerose.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Ponesimod (Stand: Mai 2021) (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Informationen aus Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 stammen aus der Fachinformation von Ponesimod (Stand: Mai 2021) (1) und öffentlich zugänglichen Quellen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Ponvory*. Stand: Mai 2021. 2021 [10.06.2021]. www.fachinfo.de.
2. D'Ambrosio D, Steinmann J, Brossard P, Dingemans J. *Differential effects of ponesimod, a selective SIP1 receptor modulator, on blood-circulating human T cell subpopulations*. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2015;37(1):103-109.
3. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. *Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis*. Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 2017;14(4):859-873.
4. Argraves KM, Wilkerson BA, Argraves WS. *Sphingosine-1-phosphate signaling in vasculogenesis and angiogenesis*. World J Biol Chem. 2010;1(10):291-297.
5. Rivera J, Proia RL, Olivera A. *The alliance of sphingosine-1-phosphate and its receptors in immunity*. Nat Rev Immunol. 2008;8(10):753-763.
6. Brossard P, Scherz M, Halabi A, Maatouk H, Krause A, Dingemans J. *Multiple-dose tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ponesimod, an SIP1 receptor modulator: favorable impact of dose up-titration*. J Clin Pharmacol. 2014;54(2):179-188.
7. Piali L, Froidevaux S, Hess P, Nayler O, Bolli MH, Schlosser E, et al. *The selective sphingosine 1-phosphate receptor 1 agonist ponesimod protects against lymphocyte-mediated tissue inflammation*. J Pharmacol Exp Ther. 2011;337(2):547-556.
8. Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, Persohn E, Hiestand PC, Balatoni B, et al. *Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis*. J Pharmacol Exp Ther. 2007;323(2):469-475.
9. Hunter SF, Bowen JD, Reder AT. *The Direct Effects of Fingolimod in the Central Nervous System: Implications for Relapsing Multiple Sclerosis*. CNS drugs. 2016;30(2):135-147.
10. Noda H, Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A. *Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia*. J Neuroimmunol. 2013;256(1-2):13-18.
11. Cohan S, Lucassen E, Smoot K, Brink J, Chen C. *Sphingosine-1-Phosphate: Its Pharmacological Regulation and the Treatment of Multiple Sclerosis: A Review Article*. Biomedicines. 2020;8(7).
12. Olsson T, Boster A, Fernández Ó, Freedman MS, Pozzilli C, Bach D, et al. *Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2014;85(11):1198-1208.
13. Poggesi I, Valenzuela Jiménez B, Ouwerkerk-Mahadevan S, Lemle A, Burcklen M, Larbalestier A, et al., editors. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models of Lymphocyte Count and Heart Rate Following Ponesimod Dosing in a Phase 2 Study in Multiple Sclerosis Patients*. MS Virtual 2020: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting Virtual Congress, 11–13 September 2020; 2020.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Juif PE, Kraehenbuehl S, Dingemans J. *Clinical pharmacology, efficacy, and safety aspects of sphingosine-1-phosphate receptor modulators*. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016;12(8):879-895.
15. Bigaud M, Nuesslein-Hildesheim B, Tran TTT, Guerini D. *Siponimod is a functional agonist for the S1p5 receptor*. Neurology. 2018;90(15 Supplement 1).
16. Jurcevic S, Juif PE, Hamid C, Greenlaw R, D'Ambrosio D, Dingemans J. *Effects of multiple-dose ponesimod, a selective SIP(1) receptor modulator, on lymphocyte subsets in healthy humans*. Drug Des Devel Ther. 2017;11:123-131.
17. Voge NV, Alvarez E. *Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis: Present and Future*. Biomedicines. 2019;7(1).
18. Freedman M, Pozzilli C, Kubala Havrdova E, Coyle P, Lemle A, Burcklen M, et al. *Long-term efficacy and safety of ponesimod: Results from randomized phase ii core and extension studies in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal. 2020;26 (3 SUPPL):222.
19. Krause A, Brossard P, D'Ambrosio D, Dingemans J. *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ponesimod, a selective SIP1 receptor modulator*. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2014;41(3):261-278.
20. Lott D, Krause A, Dingemans J, Lehr T. *Population pharmacokinetics of ponesimod and its primary metabolites in healthy and organ-impaired subjects*. Eur J Pharm Sci. 2016;89:83-93.
21. Reyes M, Hoch M, Brossard P, Dingemans J. *Effects of ethnicity and sex on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the selective sphingosine-1-phosphate receptor 1 modulator ponesimod: a clinical study in Japanese and Caucasian subjects*. Pharmacology. 2014;94(5-6):223-229.
22. Dash RP, Rais R, Srinivas NR. *Ponesimod, a selective sphingosine 1-phosphate (SIP(1)) receptor modulator for autoimmune diseases: review of clinical pharmacokinetics and drug disposition*. Xenobiotica. 2018;48(5):442-451.
23. Brossard P, Derendorf H, Xu J, Maatouk H, Halabi A, Dingemans J. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ponesimod, a selective SIP1 receptor modulator, in the first-in-human study*. Br J Clin Pharmacol. 2013;76(6):888-896.
24. Boehler M, Juif PE, Hoch M, Dingemans J. *Absolute Bioavailability of Ponesimod, a Selective SIP(1) Receptor Modulator, in Healthy Male Subjects*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017;42(1):129-134.
25. European Medicines Agency (EMA). *Gilenya: EPAR - product information. Last updated 04/02/2021. 2021 [22.03.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_en.pdf*.
26. European Medicines Agency (EMA). *Zeposia: EPAR - Product information. Last updated: 26/10/2020. 2020 [22.03.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_en.pdf*.
27. European Medicines Agency (EMA). *Mayzent: EPAR - Product information. Last updated: 14/01/2021. 2021 [22.03.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_en.pdf*.