



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Staatssecretaris van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021041173

Datum 26 oktober 2021  
Betreft Pakketadvies ponesimod (Ponvory®)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
mw. J.M. van der Waal  
T +31 (0)6 120 017 28

**Onze referentie**  
2021041173

Geachte heer Blokhuis,

In uw brief van 15 september 2021 (CIBG-21-02477) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product ponesimod (Ponvory®) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Ponesimod is beschikbaar als filmomhulde tablet in verschillende doseringen variërend van 2 mg tot 20 mg en is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverende vormen van multiple sclerose (RMS - relapsing forms of MS) met actieve ziekte, zoals gedefinieerd aan de hand van klinische kenmerken of kenmerken zichtbaar op beeldvorming. Wij hebben dit verzoek via een marginale toetsing afgehandeld. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

### **Conclusie marginale toetsing**

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat ponesimod (Ponvory®) onderling vervangbaar is met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0N07XXCO V, waarin opgenomen: ozanimod (Zeposia®), teriflunomide (Aubagio®) en dimethylfumaraat (Tecfidera®).

### **Advies**

Wij adviseren u om ponesimod op te nemen in het GVS op bijlage 1A in het cluster 0N07XXCO V. De standaarddosering voor ponesimod kan vastgesteld worden op 20 mg.

Hoogachtend,

  
Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

## GVS-rapport ponesimod (Ponvory®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum	Oktober 2021
Status	Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021022950
Volgnummer	2021026601
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M.K. Schutte
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Ponesimod (Ponvory®)—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
  - 2.1.4 Klinisch relevante verschillen in eigenschappen—8
    - 2.1.4.1 Behandeling volgens richtlijnen—8
    - 2.1.4.2 *Literatuuronderzoek en -selectie*—10
    - 2.1.4.3 *Kenmerken studies*—11
  - 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—18
  - 2.3 Standaarddosering—18
  - 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—18

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—19**

#### **4 Voorstel voor een FK-advies—21**

#### **5 Literatuur—23**



# 1 Inleiding

In de brief van 15 september 2021 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel ponesimod (Ponvory®).

## 1.1 Ponesimod (Ponvory®)

### *Samenstelling*

Filmomhulde tablet met ponesimod 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg en 20 mg.

Er zijn twee verschillende verpakkingen:

- Een startersverpakking met 14 filmomhulde tabletten: 2 tabletten van 2 mg, 2 tabletten van 3 mg, 2 tabletten van 4 mg, 1 tablet van 5 mg, 1 tablet van 6 mg, 1 tablet van 7 mg, 1 tablet van 8 mg, 1 tablet van 9 mg en 3 tabletten van 10 mg ponesimod.
- Een (onderhouds)verpakking met 28 tabletten van 20 mg ponesimod.

### *Geregistreerde indicatie*

'Ponvory® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverende vormen van multiple sclerose (RMS - relapsing forms of MS) met actieve ziekte, zoals gedefinieerd aan de hand van klinische kenmerken of kenmerken zichtbaar op beeldvorming.' (conform de SmPC tekst)<sup>[1]</sup>

### *Dosering*

#### *Instellen van de behandeling*

De aanbevolen onderhoudsdosis is 20 mg, eenmaal daags. De behandeling dient te worden begonnen met de 14-daagse startverpakking. De behandeling begint met één tablet van 2 mg oraal eenmaal daags op dag 1 en de verhoging van de dosis gaat verder volgens het titratieschema weergegeven in tabel 1.

**Tabel 1: Dosistitratieschema ponesimod**

Dag van de titratie	Dagelijkse dosis
Dag 1 en 2	2 mg
Dag 3 en 4	3 mg
Dag 5 en 6	4 mg
Dag 7	5 mg
Dag 8	6 mg
Dag 9	7 mg
Dag 10	8 mg
Dag 11	9 mg
Dag 12, 13 en 14	10 mg

## 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van ponesimod (Ponvory®) stelt dat ponesimod onderling vervangbaar is met ozanimod (Zeposia®), teriflunomide (Aubagio®) en dimethylfumaraat (Tecfidera®), en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0N07XXCO V, samen met de andere genoemde middelen.





## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Ponesimod heeft als ATC-code L04AA50 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van sfinosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulatoren. S1P modulatoren zijn orale ziektebeïnvloedende geneesmiddelen (DMDs) bij relapsing (remitting) vormen van multiple sclerose. Ponesimod is de 4<sup>e</sup> S1P-receptormodulator. De andere 3 S1P-modulatoren: fingolimod, ozanimod en siponimod zijn in het GVS op bijlage 1A opgenomen, verdeeld over 2 verschillende clusters:

- Cluster 0N07XXCO V met orale 1e lijn MS-middelen: dimethylfumaraat en teriflunomide en ozanimod
- Cluster 0L01BBCO V met orale 2e lijn MS-middelen: cladribine, fingolimod en siponimod.

Aan de aanspraak op de orale 2<sup>e</sup> lijn MS-middelen cladribine, fingolimod en siponimod zijn nadere indicatievoorwaarden verbonden via bijlage 2 onderdeel 11 van de Regeling zorgverzekering.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van ponesimod komen beide boven genoemde, GVS-clusters in aanmerking. Ponesimod is net als ozanimod in eerste instantie geregistreerd als eerstelijns MS middel, nl bij actieve RMS.<sup>[2]</sup> Dit i.t.t. fingolimod en siponimod waarvan de geregistreerde indicatie is ingeperkt en meer is gericht op een toepassing in de tweede lijn.

De registratiehouder heeft een toetsing aangevraagd voor opname van Ponvory® 0N07XXCO V met de orale 1e lijn MS-middelen.

Vanwege de grotere overeenkomsten met ozanimod in de geregistreerde indicatie is besloten ponesimod in eerste instantie te toetsen voor opname in het genoemde cluster met de orale eerstelijns middelen. Er wordt hierbij voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zijn opgenomen; één van de genoemde producten is bovendien een structuuranaloog.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

De orale 1e lijn MS-middelen middelen die zijn opgenomen in het GVS cluster 0N07XXCO V, dimethylfumaraat, teriflunomide en ozanimod, zijn alle drie, evenals ponesimod, geïndiceerd voor de indicatie relapsing (remitting) multiple sclerose (RRMS).

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Dimethylfumaraat, teriflunomide en ozanimod worden alle drie oraal toegediend. Ook ponesimod kent deze toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Dimethylfumaraat, teriflunomide en ozanimod worden alle drie toegepast bij volwassenen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

### 2.1.4 *Klinisch relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van ponesimod ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

#### 2.1.4.1 Behandeling volgens richtlijnen

In de recente Nederlandse MS-richtlijn<sup>[3]</sup>, in het hoofdstuk 'Ziektemodulerende Behandeling van MS' wordt onderscheid gemaakt in 1<sup>e</sup> lijn en 2<sup>e</sup> lijn MS-middelen; zie tabel 2.<sup>[4]</sup>

**Tabel 2 onderverdeling MS ziektemodificerende middelen (DMDs) <sup>a</sup>**

<b>Eerstelijns ziektemodificerende MS-middelen</b>	<b>Tweedelijns ziektemodificerende MS-middelen</b>
(peg)interferonen- $\beta$ (INFB)	fingolimod,
glatirameeracetaat,	cladribine,
<i>dimethylfumaraat</i>	ocrelizumab,
<i>teriflunomide</i>	natalizumab
	alemtuzumab

<sup>a</sup> onderverdeling DMDs in de MS richtlijn<sup>[4]</sup> is gemaakt op basis van arbitraire vergelijkingen in doeltreffendheid en veiligheid

Eerstelijnsmiddelen worden beschouwd als iets minder werkzaam dan tweedelijnsmiddelen, maar ook als veiliger en minder risicovol. Tweedelijns ziektemodulerende middelen zijn doeltreffender middelen maar hebben ook een relatief groter risico op complicaties.

Bij gunstige prognostische factoren en actieve (niet zeer actieve) RMS, adviseert de richtlijn te starten met een eerstelijnsmiddel. De belangrijkste voorspeller van prognose is de mate van klinisch en radiologische ziekteactiviteit. De behandeldoelen en de voorkeuren van de patiënt worden in de uiteindelijke keuze voor het middel meegenomen. Het gaat daarbij om patiëntgebonden voorkeuren wat betreft veiligheid en doeltreffendheid, en voorkeuren t.a.v. toedieningswijze, doseringsfrequentie en intensiteit van monitoring. Bij een voorkeur voor een orale toediening komt men bv. binnen de eerstelijnsmiddelen uit op teriflunomide en dimethylfumaraat (DMF).

De meest recent geregistreerde middelen ponesimod, ozanimod en siponimod zijn niet in de richtlijn opgenomen.

Bij patiënten met zeer actieve RMS adviseert de richtlijn het starten met een meer risicovol tweedelijns ziektemodulerend middel te overwegen. In tweede instantie kunnen in overleg met de patiënt alle niet specifieke eerstelijnsmiddelen in aanmerking komen.

De MS werkgroep heeft in het hoofdstuk over DMDs bij de MS richtlijn een netwerkmeta-analyse (NMA) uitgevoerd. Hierbij is de werkgroep uitgegaan van de in

de Europese richtlijn samengevatte studies<sup>[5]</sup> en de Cochrane NMA van Tramacere, 2015.<sup>[6]</sup> In deze NMA en in die van de NVN zijn echter de studies over de nieuwe DMDs als ozanimod en ponesimod niet meegenomen. Uit eerdere navraag gedaan bij de NVN bleek dat deze beroepsgroep voor ozanimod een plaats zag in de eerstelijns behandeling van MS.<sup>[7]</sup>

#### *Vergelijkende behandeling*

In deze beoordeling wordt ponesimod op basis van de bestaande onderverdeling in GVS clusters, de geregistreerde indicatie en bovenstaande NVN richtlijn vergeleken met de orale 1<sup>e</sup> lijns middelen ozanimod, dimethylfumaraat en teriflunomide.

#### *Relevante uitkomstmaten*

Cruciale uitkomstmaten uit de beoordeling van de andere MS middelen:

- exacerbaties/relapsen (ARR)
- ziekte/invaliditeitsprogressie (CDA)
- ernstige bijwerkingen en
- staken vanwege bijwerkingen.

#### *Richtlijnen*

Volgens de EMA richtlijn<sup>[8]</sup> is de frequentie exacerbaties/relapsen op jaarbasis (ARR) een geschikte primaire uitkomstmaat voor RMS en moet de ziekte/invaliditeitsprogressie (CDA) bij RMS aanvullend op de ARR als secundaire of primaire uitkomstmaat gemeten worden. Het percentage patiënten met drie of zes maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie is een uitkomstmaat om de invloed op het ziektebeloop weer te geven.

Zes maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie is gedefinieerd als een toename op de Expanded Disability Status Scale (EDSS)-schaal met ten minste 1 punt bij een EDSS-uitgangswaarde van 1,0 - 5,5; een toename van een 1,5 punt bij een uitgangswaarde van 0 en een toename van 0,5 punt bij een uitgangswaarde > 5,5. Ook in Nederlandse en Europese richtlijnen voor multiple sclerose zijn effecten op de relapsfrequentie (ARR) en ziekteprogressie geaccepteerde uitkomstmaten.<sup>[4, 3, 5]</sup>

#### *Klinisch relevante verschillen*

In eerdere beoordelingen is door ZIN voor een effect op het aantal jaarlijkse exacerbaties (ARR) een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) van 30% aangehouden. Voor de andere uitkomstmaten ontbreekt een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID); hiervoor hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) en bij een relatief risico (HR of RR) 0,75 en 1,25.

#### *Follow-up duur*

Volgens de 'guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis' van de EMA is een follow-up van minimaal 2 jaar vereist.<sup>[8]</sup>

**Tabel 3 PICO**

Patiëntenpopulatie	Actieve R(R)MS
Interventie	Ponesimod 20 mg 1 x/ dag.
Controle-interventie	Ozanimod 1 mg 1x/ dag Dimethylfumaraat 240 mg 2 x/ dag Teriflunomide 14 mg 1 x/ dag
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequentie exacerbaties op jaarbasis (Annualised Relapse Rate, ARR)</li> <li>• Ziekteprogressie (CDA)</li> <li>• [Kwaliteit van leven (belangrijke uitkomstmaat) wordt meegenomen indien hierover in de publicaties is gerapporteerd.]*</li> </ul> <p>Ongunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidentie van (ernstige) ongunstige effecten gerelateerd aan studiemedicatie</li> <li>• Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten</li> </ul>
Relevante follow-up duur	minimaal 2 jaar vereist.
Studiedesign	Direct vergelijkende gerandomiseerde studies van ponesimod met ozanimod, teriflunomide en dimethylfumaraat zijn wenselijk. Indien deze ontbreken dan komt een NMA waarin deze middelen zijn meegenomen in aanmerking. Vervolgens een indirecte vergelijking op basis van gerandomiseerde studies met dezelfde controle-interventie.

\*In de publicaties over ponesimod wordt niet gerapporteerd over de uitkomst op de kwaliteit van leven.

#### 2.1.4.2 Literatuuronderzoek en -selectie

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in Medline op 5 juli 2021. De volgende zoektermen zijn gebruikt: "ponesimod". Deze zoekstrategie leverde 13 resultaten op, waaronder een publicatie over een fase 2 studie<sup>[9]</sup>. De fase 2 studie is een vergelijking van ponesimod met placebo. Vanuit een andere bron is een fase 3 studie (OPTIMUM) gevonden, waarin ponesimod direct is vergeleken met teriflunomide. In deze OPTIMUM studie werd op het primaire eindpunt, de ARR, superioriteit van ponesimod t.o.v. teriflunomide (TFN) aangetoond, op grond van een substantieel groter effect van ponesimod t.o.v. TNF op de ARR.

Gezien de claim van de registratiehouder dat ponesimod onderling vervangbaar is met ozanimod, TFN en dimethylfumaraat (DMF), is vanwege de superioriteit van ponesimod vs. TFN op de ARR een bredere toetsing nodig en kan niet worden volstaan met alleen de direct vergelijkende studie t.o.v. TFN. Daarom is ook geprobeerd een indirecte vergelijking te maken voor inzicht in de onderlinge verschillen van ponesimod met DMF en ozanimod. Er bleek geen gepubliceerde NMA beschikbaar waarin ponesimod is meegenomen. **Liu, 2021** is de enige NMA waarin tenminste ozanimod, dimethylfumaraat en teriflunomide zijn meegenomen en deze NMA is daarom gebruikt voor een globaal overzicht van de rangorde binnen de voor deze beoordeling relevante DMDs bij MS.<sup>[10]</sup>

Een aanvullend literatuuronderzoek is vervolgens uitgevoerd met de zoektermen teriflunomide, ozanimod en dimethylfumaraat. De relevante kenmerken van de relevante/ geïnccludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 1**. Hieruit blijkt dat een indirecte vergelijking van ponesimod met ozanimod en DMF problematisch is, omdat een gemeenschappelijke comparator ontbreekt. In geen van de RCT's met ozanimod en DMF was TFN de vergelijkende behandeling; ponesimod heeft maar één fase 3 studie en is hierin alleen vergeleken met TFN. Om toch een indirecte vergelijking van ponesimod te kunnen maken met dimethylfumaraat (DMF) en ozanimod zijn vervolgens studies geselecteerd waarin deze laatste twee geneesmiddelen zijn vergeleken met een actieve controle arm waarvan het gunstige effect ongeveer gelijkwaardig is aan dat van TFN. Ponesimod is in een direct vergelijkende RCT alleen vergeleken met teriflunomide (TNF); DMF is in een RCT vergeleken met glatirameer; en ozanimod met interferon bèta-1a (Avonex®). In de NMA van Liu, 2021 blijkt dat INFB (Avonex®), glatirameer en teriflunomide een vergelijkbare effectiviteit (op ARR en ziekteprogressie) hebben; zie tabel 4.

**Tabel 4: Uitkomsten op ARR en CDA 3M in NMA van Liu, 2021**

	HR (95% BI) op <u>ARR</u> vs. placebo	Risk ratio op CDA 3M vs. placebo
INFB 1a (Avonex®)	0,74 (0,65; 0,87)	0,72 (0,53; 0,98)
Glatirameer 20mg	0,67 (0,57; 0,78)	0,86 (0,62; 1,2)
Teriflunomide 14mg	0,69 (0,57; 0,83)	0,73 (0,53; 1,0)

ARR= frequentie relapsen op jaarbasis; CDA 3M= 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie

Daarom is aanvullend aan de directe vergelijking van ponesimod met TFN een indirecte vergelijking gemaakt met ozanimod en DMF, met de aanname dat het effect van de actieve controle armen (resp. Avonex® en glatirameer) vergelijkbaar is aan TFN.

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de SmPC's van ponesimod<sup>[1]</sup>, ozanimod<sup>[11]</sup>, dimethylfumaraat, teriflunomide en de EPARs van ponesimod<sup>[2]</sup> en ozanimod<sup>[12]</sup>, de fase 3 studies naar de effectiviteit van ponesimod<sup>[13]</sup>, ozanimod (RADIANCE)<sup>[14]</sup> en DMF (CONFIRM)<sup>[15]</sup>, de NMA van Liu<sup>[10]</sup>, 2021, het FT rapport van ozanimod,<sup>[7]</sup> de Richtlijn Multiple Sclerose<sup>[3]</sup> en het in 2020 gepubliceerde hoofdstuk in de richtlijn over behandeling met DMD's<sup>[4]</sup>.

#### 2.1.4.3 Kenmerken studies

##### *Studies met ponesimod:*

**Kappos, 2021<sup>[13]</sup>**. In de fase III-RCT OPTIMUM, een dubbelblinde superioriteitsstudie met actieve controle en parallelle groepen met een duur van 108 weken is, na een 14-daagse dosistitratie, 20 mg ponesimod vergeleken met 14 mg teriflunomide bij patiënten met relapsing MS (RMS). RMS: patiënten met recidiverend beloop van MS (RRMS of SPMS met bovendien relapsen). Geïnccludeerd werden 1 133 patiënten met RMS met een score op de *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) van 0 tot 5,5, die in het voorgaande jaar ten minste één relaps hadden gehad, of twee relapsen in de voorgaande twee jaar, of met minstens één met gadolinium aangekleurde (*gadolinium-enhancing*, Gd+) laesie op een hersen-MRI binnen de voorafgaande 6 maanden of in de uitgangssituatie. De meeste geïnccludeerde patiënten hadden RRMS; slechts weinig (2,6%; n=29 ) hadden SPMS. Omdat een effect op de ARR bij RRMS naar SPMS geëxtrapoleerd kan worden, was voor de EMA RMS als geregistreerde indicatie acceptabel. Het primaire eindpunt van de studie was het aantal relapsen op jaarbasis

(*annualised relapse rate*, ARR) vanaf de uitgangssituatie tot het einde van de studie (EOS). De van tevoren gespecificeerde hiërarchische testvolgorde om op terug te vallen omvatte het primaire eindpunt en de secundaire eindpunten:

- cumulatieve aantal gecombineerde unieke actieve laesies (CUAL, gedefinieerd als nieuwe Gd+-T1-laesies plus nieuwe of groter wordende T2-laesies [zonder laesies dubbel te tellen]) vanaf de uitgangssituatie tot week 108;
- tijd tot 12-weekse aanhoudende ziekteprogressie (*confirmed disability accumulation*; CDA) vanaf de uitgangssituatie tot EOS;
- tijd tot 24-weekse CDA vanaf de uitgangssituatie tot EOS.

CDA op 12 weken was gedefinieerd als een toename van ten minste 1,5 in EDSS bij een uitgangs-EDSS-score van 0, of een toename van ten minste 1,0 in EDSS bij een uitgangs-EDSS-score van 1,0 tot 5,0, of een toename van ten minste 0,5 in EDSS bij een uitgangs-EDSS-score van  $\geq 5,5$ , en die na 12 weken was bevestigd.

In de OPTIMUM-studie werden patiënten gerandomiseerd naar ofwel ponesimod (N=567) of teriflunomide 14 mg (N=566); 86,4% van de met ponesimod behandelde patiënten en 87,5% van de met teriflunomide 14 mg behandelde patiënten voltooiden de studie volgens het protocol. De demografische kenmerken en ziektekenmerken in de uitgangssituatie waren in beide behandelgroepen in evenwicht. Patiënten waren gemiddeld 37 jaar; gemiddelde EDSS-score was 2,6; 97% was wit en 65% was vrouw. De gemiddelde ziekteduur was 7,6 jaar; het gemiddelde aantal recidieven in het voorgaande jaar was 1,3; 57% van de patiënten had nooit eerder een ziektemodificerende behandeling (*disease modifying drug*, DMD) voor MS gehad. In de uitgangssituatie had 40% van de met ponesimod behandelde patiënten één of meer Gd+-T1-laesies op de hersen-MRI (gemiddeld 1,9).

De voor deze beoordeling vastgestelde cruciale eindpunten ARR en 3/6 maanden aanhoudende ziekteprogressie zijn in deze studie gemeten en gerapporteerd; over de uitkomst op de kwaliteit van leven is niet gerapporteerd.

**Olsson, 2014**<sup>[9]</sup> is een fase 2b studie met een duur van slechts 24 weken, waarin armen met 10, 20 en 40 mg ponesimod zijn vergeleken met placebo bij patiënten met RRMS. Geïnccludeerd werden patiënten met een EDSS van 0 tot 5,5, die in het voorgaande jaar ten minste één recidief hadden gehad, of twee recidieven in de voorgaande twee jaar, of met minstens één Gd+ laesie op een hersen-MRI in de uitgangssituatie. Van de voor deze beoordeling vastgestelde cruciale eindpunten is in deze studie alleen de ARR gemeten en niet de 3/6 maanden aanhoudende ziekteprogressie. Bovendien voldoet de vervolgduur van 24 weken van deze studie niet aan vereiste vervolgduur van 2 jaar.

Voor de beschrijving van de studies met ozanimod, dimethylfumaraat en teriflunomide **zie bijlage 1** en het Farmacotherapeutisch Rapport van ozanimod.<sup>[7]</sup> **Bijlage 2** geeft van de RCTs van ponesimod, DMF en ozanimod met een actieve vergelijking de baseline waarden. Voor een overzicht van uitkomsten op de cruciale uitkomstmaten in de voor deze beoordeling geïnccludeerde studies **zie bijlage 3**.

#### NMA

In de NMA van **Liu, 2021** zijn alleen RCT's van DMDs bij RMS met de vereiste vervolgduur van tenminste 2 jaar meegenomen. Uit eerdere beoordelingen was bekend dat er verschillen zijn in de effectiviteit van de verschillende eerstelijnsbehandelingen en dat er binnen de eerstelijnsmiddelen in NMAs, met name voor het effect op de ARR, een rangorde kan worden vastgesteld. Dat komt ook naar voren in de NMA van Liu, 2021. Op de aanhoudende ziekteprogressie zijn er over het algemeen veel minder statistisch significante verschillen tussen de DMDs onderling. **Bijlage 4** beschrijft de uitkomsten van de NMA van Liu, 2021.

In de eerdere beoordeling van ozanimod was er onderzoek waarin ozanimod superieur was aan een andere eerstelijns DMD, echter het was niet mogelijk om een klinisch relevant verschil in effectiviteit met dimethylfumaraat (DMF) vast te stellen. De conclusie van de beoordeling was dat ozanimod kon worden geclusterd met DMF, dat al eerder was geclusterd met teriflunomide.<sup>[7]</sup>

#### *Gunstige effecten*

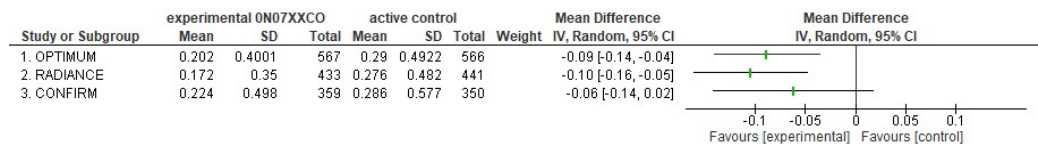
**Bijlage 3** geeft de uitkomsten van de RCTs van ponesimod, DMF en ozanimod met een actieve vergelijking.

#### Directe vergelijking van ponesimod met teriflunomide:

In een direct vergelijkende RCT (Kappos, 2021; OPTIMUM)<sup>[13]</sup> was ponesimod 20 mg gemeten op de ARR als primaire uitkomstmaat superieur aan teriflunomide 14 mg; zie figuur 1. Op de andere cruciale uitkomsten nl 3 en 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie (CDA 3/6M) was er geen statistisch significant verschil tussen ponesimod en teriflunomide; zie figuur 2. Over de kwaliteit van leven is in de publicatie over OPTIMUM niet gerapporteerd.

#### Indirecte vergelijking van ponesimod met ozanimod en dimethylfumaraat

Voor de indirecte vergelijking van ponesimod met dimethylfumaraat en ozanimod is gebruik gemaakt van vier RCT's. De OPTIMUM studie voor ponesimod<sup>[13]</sup>, de CONFIRM studie voor dimethylfumaraat<sup>[15]</sup> en de RADIANCE studie<sup>[14]</sup> voor ozanimod (voor de uitkomst op de ziekteprogressie (CDA 3/6M) zijn de uitkomsten van RADIANCE- gepoold met die van de korter durende SUNBEAM studie<sup>[16]</sup>)



ARR= frequentie relapsen op jaarbasis

**Figuur 1:** Forest-plot ARR- indirecte vergelijking 1. ponesimod (OPTIMUM) 2. ozanimod (RADIANCE), 3. dimethylfumaraat (CONFIRM) versus resp. teriflunomide, IFNB-1a (Avonex®) en glatirameer.

#### ARR

In de indirecte vergelijking lijken er gemeten op de ARR geen statistisch significante verschillen tussen ponesimod, ozanimod en dimethylfumaraat; er is een grote overlap in BI's (figuur 1). De aanname is hierbij dat het gunstige effect op de ARR van de actieve controle armen ongeveer gelijkwaardig is; zie tabel 4 in 2.1.4.1 voor de onderbouwing.

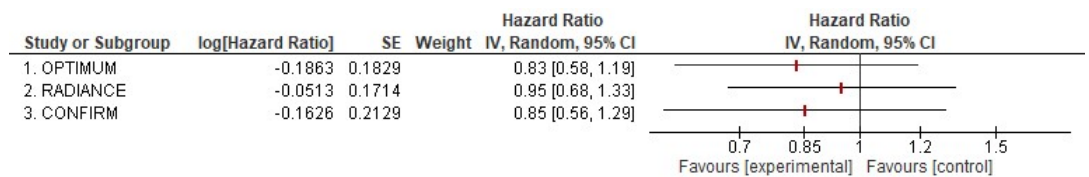
In de RCT's geven zowel ponesimod als ozanimod een statistisch significante verlaging van de ARR ten opzichte van de actieve controlegroep (bijlage 3). Bij beide middelen lijkt dit op de puntschatter een klinisch relevant verschil: voor ponesimod is er 30,5% afname in ARR vergeleken teriflunomide en voor ozanimod 38% afname in ARR vergeleken met interferon bèta-1a. Door de verschillende behandelingen in de controle arm en de verschillen in de onderzoeksopzet is het niet mogelijk om daarover harde conclusies te trekken.

Uiteindelijk kan dus geconcludeerd worden dat er geen significante verschillen lijken te zijn in de ARR tussen ponesimod, ozanimod en dimethylfumaraat.

Aantal patiënten met 3 of 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie

In de CONFIRM studie<sup>[15]</sup> met dimethylfumaraat werd alleen de 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie bepaald.

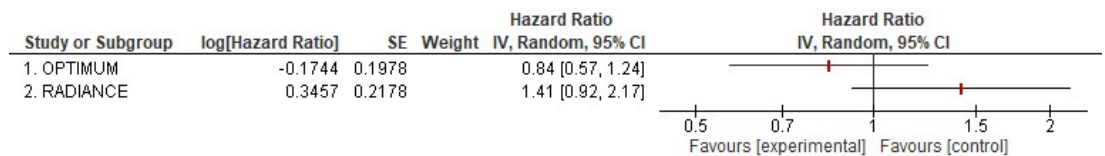
De hazard ratio van ponesimod ten opzichte van teriflunomide in de OPTIMUM studie van glatirameer was 0,83 (95% BI: 0,58 tot 1,19) en komt overeen met die van dimethylfumaraat ten opzichte van glatirameer in de CONFIRM studie (HR: 0,85 (95%BI: 0,56 tot 1,29) (Figuur 2). Er was in de RCT's van ponesimod, dimethylfumaraat en ozanimod geen significant verschil in het aantal patiënten met 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie t.o.v. de actieve controle armen.



**Figuur 2:** Forest-plot HR aantal patiënten met 3 maanden ziekteprogressie (CDA 3M)- indirecte vergelijking 1. ponesimod (OPTIMUM) 2. ozanimod (RADIANCE\*), 3. Dimethylfumaraat (CONFIRM) versus resp. teriflunomide, IFNβ-1a en glatirameer als actieve controle-arm.

\* betreft de gepoolde analyse van RADIANCE met de korter durende SUNBEAM studie

In de RCT's van ponesimod en ozanimod was geen significant verschil in het aantal patiënten met 6 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie t.o.v. de actieve controle armen (Figuur 3).



**Figuur 3:** Forest-plot HR aantal patiënten met 6 maanden ziekteprogressie (CDA 6M) -indirecte vergelijking 1. ponesimod (OPTIMUM) 2. ozanimod (OZA) (RADIANCE\*), versus resp. teriflunomide (TFN) en IFNβ-1a (Avonex®) als actieve controle-arm.

\* betreft de gepoolde analyse van RADIANCE met de korter durende SUNBEAM studie

In een indirecte vergelijking met ozanimod kan worden geconcludeerd dat er geen relevant verschil is tussen ponesimod, dimethylfumaraat en ozanimod op de 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie en dat deze 3 middelen dus een vergelijkbaar effect hebben.

Conclusie:

In de indirecte vergelijking lijkt er geen relevant verschil tussen ponesimod dimethylfumaraat en ozanimod op de cruciale gunstige uitkomstmaten ARR en de 3 /6 maanden aanhoudende ziekteprogressie. In de directe vergelijking had ponesimod echter wel een relevant groter gunstig effect op de ARR dan teriflunomide; op de 3 /6 maanden aanhoudende ziekteprogressie is tussen beide middelen geen verschil aangetoond. In de NMA van Liu, 2021 blijkt dat op de ARR ook ozanimod en dimethylfumaraat relatief werkzaam lijken dan teriflunomide: zie de rangorde (SUCRA plot) van de diverse DMDs van de ARR (Bijlage 4). In de directe en indirecte vergelijking was er tussen geen van deze middelen echter een verschil op de 3 /6 maanden aanhoudende ziekteprogressie.

In de eerdere beoordeling van ozanimod is geconcludeerd dat de gunstige effecten van ozanimod en vergelijkbaar zijn met die van DMF en teriflunomide.



De gunstige effecten van ponesimod komen overeen met die van ozanimod, dimethylfumaraat en teriflunomide.

### Ongunstige effecten

**Tabel 5:** Ongunstige effecten van ponesimod vergeleken met ozanimod, dimethylfumaraat en teriflunomide bij patiënten met R(R)MS met actieve ziekte

	ponesimod <sup>[1]</sup>	ozanimod <sup>[11]</sup>	dimethylfumaraat <sup>[17]</sup>	teriflunomide <sup>[18]</sup>
meest frequent	<p>Zeer vaak (&gt;10%): Nasofaryngitis, bovenste luchtweginfectie. verhoogde ALAT.</p> <p>Vaak (1-10%): urineweginfectie, bronchitis, influenza, rhinitis, faryngitis, sinusitis, virale infectie, herpes zoster, laryngitis, pneumonie.</p> <p>Lymfopenie, verlaagd aantal lymfocyten. Depressie, insomnia, angst, duizeligheid, hypo-esthesie, somnolentie, migraine. Macula-oedeem.</p> <p>Vertigo, hypertensie. Dyspneu, hoest, dyspepsie, rugpijn, artralgie, pijn in extremiteit, ligamentverstuiking, vermoeidheid, pyrexie, oedeem perifeer, borstongemak.</p> <p>Aspartaataminotransferase verhoogd, hypercholesterolemie, cholesterol in bloed verhoogd, leverenzym verhoogd, C-reactief proteïne verhoogd, transaminases verhoogd.</p>	<p>Zeer vaak (&gt;10%): Nasofaryngitis en lymfocytopenie.</p> <p>Vaak (1-10%): Faryngitis, virale luchtweginfectie, urineweginfectie, bradycardie, hypertensie, orthostatische hypotensie, verhoogde ALAT, verhoogde bilirubine, verhoogd <math>\gamma</math>-glutamyltransferase en abnormale longfunctietest.</p>	<p>Zeer vaak (&gt;10%): Flushing, diarree, misselijkheid, pijn in de bovenbuik, buikpijn en ketonen in urine.</p> <p>Vaak (1-10%): Gastro-enteritis, lymfopenie, leukopenie, brandend gevoel, opvlieger, braken, dyspepsie, gastritis, maagdarmsstoornis, verhoogde ALAT, verhoogde ASAT, verhoogde ASAT, pruritus, uitslag, erytheem, proteïnurie, warm aanvoelen, albumine aanwezig in urine en verlaagd aantal witte bloedcellen.</p>	<p>Zeer vaak (&gt;10%): Hoofdpijn, diarree, misselijkheid, verhoogd ALAT en verminderde haardichtheid.</p> <p>Vaak (1-10%): Griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, bronchitis, sinusitis, faryngitis, cystitis, virale gastro-enteritis, orale herpes, tandinfectie, gastritis, laryngitis, tinea pedis, neutropenie, anemie, lichte allergische reacties, angst, paresthesie, ischias, carpale tunnelsyndroom, palpitaties, hypertensie, pijn in bovenbuik, braken, tandpijn, verhoogd <math>\gamma</math>-glutamyltransferase, verhoogde ASAT, huiduitslag, acne, myalgie, artralgie, skeletspierpijn, pollakisurie, menorrhagie, pijn, asthenie, Gewichtsafname, verlaagde neutrofielentelling, verlaagde leukocytentelling en verhoogd bloedcreatinine fosfokinase.</p>
ernstig	<p>Infecties. Insulten.</p> <p>Huidmaligniteiten.</p>	<p>Overgevoelighedsreacties (waaronder rash en urticaria), huidmaligniteiten en macula-oedeem.</p>	<p>Overgevoelighedsreacties (waaronder anafylaxie en angio-oedeem), geneesmiddel geïnduceerd leverletsel, progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) en syndroom van Fanconi.</p>	<p>Overgevoelighedsreacties (waaronder anafylaxie en angio-oedeem), ernstige huidreacties (waaronder steven Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse), interstitiële longziekte, progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), acute hepatitis, pancreatitis en stomatitis.</p>

### Frequentie van ongunstige effecten

#### *Directe vergelijking met teriflunomide*

De incidentie van ongunstige effecten was vergelijkbaar voor ponesimod vergeleken

met teriflunomide in de OPTIMUM studie (88,8% versus 88,2%). De meeste ongunstige effecten waren mild tot matig ernstig van aard; bij 8,7% vs. 8,1% ging het om ernstige ongunstige effecten.

*Indirecte vergelijking met de orale 1<sup>e</sup> lijngeneesmiddelen dimethylfumaraat en ozanimod.*

In een indirecte vergelijking met dimethylfumaraat en teriflunomide lijkt ponesimod meer ongunstige effecten te veroorzaken dan ozanimod en minder dan dimethylfumaraat: resp. 74,7% versus 83,0% (ozanimod versus interferon bèta-1a; RADIANCE studie), 94% versus 87% (dimethylfumaraat versus glatirameer) Zie tabel 5 voor de meest gerapporteerde en ernstige ongunstige effecten van ponesimod, ozanimod, dimethylfumaraat en teriflunomide zoals beschreven in de SmPC's.

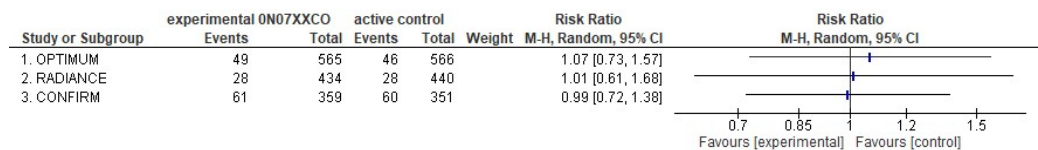
Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten

*Directe vergelijking met teriflunomide*

In de OPTIMUM studie was de incidentie 8,7% in de arm met ponesimod en 8,1% in de arm met teriflunomide (Bijlage 5). De RR was 1,07 (95% BI: 0,73 tot 1,59). Dit betekent dat er geen klinisch relevant en statistisch significant verschil was tussen ponesimod en teriflunomide in het optreden van ernstige ongunstige effecten (Figuur 4).

*Indirecte vergelijking met ozanimod en dimethylfumaraat.*

In de RADIANCE studie was de incidentie van ernstige ongunstige effecten 6,5% in de ozanimod groep en 6,4% in de interferon bèta-1a groep. De RR bedroeg 1,01 (95% BI: 0,61 tot 1,68). In de CONFIRM studie was de incidentie van ernstige ongunstige effecten 17% in de dimethylfumaraat groep en 17% in de glatirameer groep<sup>[15]</sup>. De RR was 0,99 (95% BI: 0,72 tot 1,38). In een indirecte vergelijking lijken er geen relevante verschillen te zijn tussen ponesimod, ozanimod en dimethylfumaraat met betrekking tot het optreden van ernstige ongunstige effecten (Figuur 4; Bijlage 5).



**Figuur 4:** Forest-plot percentage patiënten met ernstige ongunstige effecten indirecte vergelijking 1. ponesimod (OPTIMUM) 2. ozanimod (RADIANCE), 3. Dimethylfumaraat (CONFIRM) versus resp. teriflunomide, IFNB-1a en glatirameer als actieve controle-arm.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

*Directe vergelijking met teriflunomide*

In de OPTIMUM studie stakten 49 patiënten (8,7%) in de arm met ponesimod en 34 patiënten (6,0%) in de arm met teriflunomide met de behandeling als gevolg van ongunstige effecten (Bijlage 5). Het relatief risico van ponesimod ten opzichte van teriflunomide komt daarmee uit op 1,44 (95% BI: 0,59 tot 2,20). Dit betekent dat er geen klinisch relevant en statistisch significant verschil was tussen ponesimod en teriflunomide in het aantal patiënten dat stakke met de behandeling vanwege ongunstige effecten (Figuur 5).

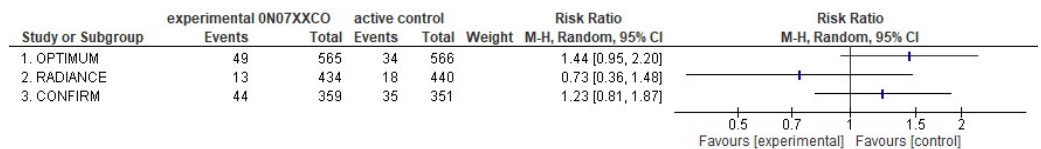
*Indirecte vergelijking met de orale 1<sup>e</sup> lijngeneesmiddelen dimethylfumaraat en teriflunomide.*

In de RADIANCE studie stakten er 13 patiënten (3,0%) in de ozanimod groep en

18 patiënten (4,1%) in de interferon bèta-1a de behandeling vanwege ongunstige effecten<sup>[14]</sup>. Het relatief risico van ozanimod ten opzichte van interferon bèta-1a komt daarmee uit op 0,73 (95% BI: 0,36 tot 1,48). In de CONFIRM studie stakten 44 patiënten (12,3%) in de dimethylfumaraat groep en 35 patiënten (10%) in de glatirameer groep als gevolg van ongunstige effecten<sup>[15]</sup>. Het relatief risico van dimethylfumaraat ten opzichte van glatirameer komt daarmee uit op 1,23 (95% BI: 0,81 tot 1,87).

In een indirecte vergelijking lijken er geen grote verschillen te zijn, gezien de overlap in BI's. Ponesimod en dimethylfumaraat hebben beide numeriek op de puntschatter meer stakers dan in de controlegroep en bij ozanimod zijn er minder stakers dan in de controlegroep (figuur 5).

Geconcludeerd kan worden dat er geen relevante verschillen waren in het aantal stakers vanwege ongunstige effecten tussen ponesimod, ozanimod, dimethylfumaraat en teriflunomide.



**Figuur 5:** Forest-plot percentage patiënten die staken vanwege ongunstige effecten indirecte vergelijking 1. ponesimod (OPTIMUM) 2. ozanimod (RADIANCE), 3. Dimethylfumaraat (CONFIRM) versus resp. teriflunomide, IFNB-1a en glatirameer als actieve controle-arm.

#### Overige overwegingen

De EMA beoordeelde het veiligheidsprofiel van ponesimod als vergelijkbaar met dat van andere S1P modulators, incl. het bradycardie-first dosis effect, de kans op maligniteiten, macula oedeem, levertoxiciteit en dyspnoe. Door strikte dosistitratie van ponesimod kan optreden van het bradycardie-first dosis worden vermeden. Voor ponesimod zijn lange data resultaten beperkt beschikbaar en, is er geen ervaring bij ouderen.

#### Conclusie

De ongunstige effecten van ponesimod komen overeen met die van ozanimod, teriflunomide en dimethylfumaraat.

#### Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid van ponesimod, ozanimod, teriflunomide en dimethylfumaraat is te vinden in de SmPC's <sup>[11, 17, 18, 1]</sup>.

Ponesimod heeft de meeste overeenkomsten met ozanimod, ook een S1P modulator. De belangrijkste verschillen van ponesimod en ozanimod in toepasbaarheid:

- Ponesimod verblijft na staken van de behandeling korter in het lichaam, nl 1 week vs. 3 maanden na staken van ozanimod.
- Bij een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pughscore 10–15) zijn ozanimod en ponesimod gecontra-indiceerd. Ponesimod heeft ook al een contra-indicatie voor matige leverklachten (Child-Pughscore 7-9).
- Ozanimod wordt omgezet in actieve metabolieten en heeft meer interacties dan ponesimod, nl met CYP2C8 remmers en inductoren, MAO-remmers en remmers van het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) zoals ciclosporine en eltrombopag.

Op het gebied van de toepasbaarheid zijn er geen verschillen tussen de middelen die kunnen leiden tot een klinisch relevant verschil in (on)gunstige effecten.

### Gebruiksgemak

Tabel 1: Gebruiksgemak van ponesimod vergeleken met ozanimod, dimethylfumaraat, teriflunomide

	<i>ponesimod</i> <sup>[1]</sup>	<i>ozanimod</i> <sup>[11]</sup>	<i>dimethylfumaraat</i> <sup>[17]</sup>	<i>teriflunomide</i> <sup>[18]</sup>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	1 maal daags	1 maal daags	2 maal daags	1 maal daags

Ponesimod wordt net als ozanimod eenmaal daags ingenomen. Bij het opstarten van beide middelen wordt gebruik gemaakt van een doseringsschema waarbij geleidelijk de dosering wordt verhoogd.

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van ponesimod en ozanimod, teriflunomide en dimethylfumaraat luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van deze geneesmiddelen hetzelfde is.

### Ervaring

Tabel 7: Ervaring met ponesimod vergeleken met ozanimod, dimethylfumaraat en teriflunomide

	<i>Ponesimod</i>	<i>Ozanimod</i> <sup>[12]</sup>	<i>DMF</i> <sup>[19]</sup>	<i>TFN</i> <sup>[20]</sup>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2021)	X (2020)		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>			X (2014)	X(2013)
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>				

DMF= Dimethylfumaraat , TFN= Teriflunomide

**Conclusie:** Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen ponesimod en de andere middelen in het GVS cluster 0N07XXCO V ozanimod, teriflunomide en dimethylfumaraat.

## 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Ponesimod (Ponvory®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0N07XXCO V, waarin opgenomen: ozanimod, teriflunomide en dimethylfumaraat.

## 2.3 Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor ponesimod. In de SmPC van Ponvory® wordt na een titratiefase van 14 dagen een onderhoudsdosering aanbevolen van 20 mg ponesimod per dag.

De standaarddosering van ponesimod kan daarmee worden gesteld op 20 per dag.

## 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Ponesimod (Ponvory®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0N07XXCO V.

### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Ponesimod kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0N07XXCO V met ozanimod (Zeposia®), teriflunomide (Aubagio®) en dimethylfumaraat (Tecfidera®). De standaarddosis voor ponesimod kan vastgesteld worden op 20 mg.



## 4 Voorstel voor een FK-advies

(Peg)interferon  $\beta$ , glatirameer, teriflunomide, dimethylfumaraat, ozanimod en *ponesimod* zijn eerstelijns ziektemodulerende middelen (DMDs, disease modifying drugs) voor de onderhoudsbehandeling van ambulante patiënten (EDSS 0–5) met 'relapsing remitting' multiple sclerose (RRMS). Ze verminderen de frequentie van de exacerbaties, nieuwe laesies gezien bij beeldvormend onderzoek en hebben mogelijk een gunstig effect op de ziekteprogressie. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend. *Ponesimod kan op basis van de geregistreerde indicatie alleen worden toegepast bij patiënten met RMS met actieve ziekte.*

Alemtuzumab, cladribine, fingolimod en natalizumab zijn tweedelijnszorg DMDs bij RRMS. Ze zijn over het algemeen werkzaamere dan de eerstelijnszorgmiddelen. De toepassing is echter risicovoller.





## 5 Literatuur

1. EMA. SmPC Ponvory. 19/05/2021 Ponvory - EMEA/H/C/005163 2021. Geraadpleegd op augustus 2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_nl.pdf).
2. EMA. EPAR Ponvory. EMA/CHMP/206970/2021. 25 March 2021. Geraadpleegd op augustus 2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ponvory-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ponvory-epar-public-assessment-report_en.pdf).
3. VRA. Richtlijn Multiple Sclerose. 2021. Geraadpleegd op september 2021 via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multiple\\_sclerose\\_ms/startpagina\\_-\\_multiple\\_sclerose\\_ms.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multiple_sclerose_ms/startpagina_-_multiple_sclerose_ms.html).
4. NVN. hoofdstuk 2 'Ziektemodulerende Behandeling van MS' in modulaire richtlijn Multiple Sclerose (MS). 2020. Geraadpleegd op september 2021 via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multiple\\_sclerose\\_ms/ziektenmodulerende\\_behandeling\\_van\\_ms.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multiple_sclerose_ms/ziektenmodulerende_behandeling_van_ms.html).
5. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 2018; 24: 96-120.
6. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015.
7. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport ozanimod (Zeposia®) bij de behandeling van RRMS met actieve ziekte. 2020. Geraadpleegd op augustus 2021 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/10/28/gvs-advies-ozanimod-zeposia>.
8. European Medicines A. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis Rev 2. 2015. Geraadpleegd op september 2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf).
9. Olsson T, Boster A, Fernández Ó, et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 1198-208.
10. Liu Z, Liao Q, Wen H, et al. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. Autoimmun Rev 2021; 20: 102826.
11. EMA. SmPC Zeposia. 2020. Geraadpleegd op september 2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_en.pdf).
12. EMA. EPAR Zeposia. 2020. Geraadpleegd op september 2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf).
13. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, 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: 558-67.
14. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol 2019; 18: 1021-33.
15. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012; 367: 1087-97.

16. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1009-20.
17. EMA. SmPC Tecfidera. 2020. Geraadpleegd op 01-09-2020 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_nl.pdf).
18. EMA. SmPC Aubagio. 2020. Geraadpleegd op 01-09-2020 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_nl.pdf).
19. EMA. EPAR Tecfidera. 2014. Geraadpleegd op 01-09-2020 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecfidera-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecfidera-epar-public-assessment-report_en.pdf).
20. EMA. EPAR Aubagio. 2013. Geraadpleegd op 01-09-2020 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aubagio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aubagio-epar-public-assessment-report_en.pdf).
21. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-107.
22. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20: 705-16.
23. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-303.
24. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 247-56.
25. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler* 2014; 20: 253-7.
26. Kita M, Fox RJ, Gold R, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate (DMF) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Clin Ther* 2014; 36: 1958-71.

## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Kappos 2021, <sup>[13]</sup> OPTIMUM AC-058B301	Fase 3, RCT (ITT) 108 weken	N=567 N=566 N=1.133	Actieve RMS*; 18-55j (36j); EDSS 0-5,5 (2,6)	Ponesimod 20 mg TFLNM 14mg	-ARR na 1 jr -aanhoudende (3/6mnd) ziekteprogressie -NEDA 3 en 4 -CUAL -FSIQ-RMS -SF-36	
Olsson 2014 <sup>[9]</sup>	Fase IIb, RCT (ITT) 24 weken	N=464	Patiënten van 18 tot 55 jaar met actieve RRMS** en een EDSS score van 0-5,5	Ponesimod 10 mg Ponesimod 20 mg Ponesimod 40 mg placebo		
Cohen, 2019 <sup>[14]</sup> RADIANCE NCT02047734	RCT Fase 3 ITT 24 mnd	N=1.320	Patiënten van 18 tot 55 jaar met actieve RRMS** en een EDSS score van 0-5,5.	Ozanimod 0.5mg; Ozanimod 1.0mg INFB-1a (Avonex®) 30mcg	Primair: - ARR na 2 jaar Secundair: - Aanhoudende ziekteprogressie (3/6mnd) (Gepoolde analyse met SUNBEAM) - Kwaliteit van leven (MSQOL- 54) - Veiligheid en bijwerkingen-	

Comi, 2019 <sup>[16]</sup> SUNBEAM NCT02294058	RCT Fase 3 ITT 12 mnd	N=1.346	Patiënten van 18 tot 55 jaar met actieve RRMS** en een EDSS score van 0-5,5.	Ozanimod 0.5mg Ozanimod 1.0mg INFB-1a (Avonex®) 30mcg	-ARR na 1 jr -aanhoudende (3/6mnd) ziekteprogressie	
Fox, 2012 <sup>[15]</sup> CONFIRM	Fase III RCT, ITT Deels open studie 96 wk	N=1417 198 centra in 28 landen.	Patiënten van 18 tot 55 jaar met actieve RRMS** en een EDSS score van 0-5,0	DMF 2x240/dag DMF 3x240/dag placebo glatirameer 20 mg/dag	Primair: - ARR na 2 jaar Secundair: - Aanhoudende ziekteprogressie na 12 wk. - Kwaliteit van leven (SF-36) (post-hoc analyse) - Veiligheid en bijwerkingen	Glatirameer werd open label gegeven, alleen de beoordelaar was geblindeerd. De studie was wel dubbelblind voor de 3 orale armen. Drie protocol aanpassingen tijdens de studie. <sup>a</sup> Er werd een risico op reporting bias genoemd in de review van Tramacere et al. 2015. <sup>[6]</sup>
Gold, 2012 <sup>[21]</sup> DEFINE	Fase III RCT ITT 96 wk	N=1.234	RRMS EDSS 2,4	DMF 2x240 DMF 3x240 placebo	-% met relapse -aanhoudende (12 wk) ziekteprogressie	200 centra in 28 landen. hoge drop-out 23%
Vermersch 2014 <sup>[22, 23]</sup> TENERE NCT00883337	RCT, Fase III ITT 48 weken	N=324	Patiënten van 18 jaar en ouder met RRMS en een EDSS score van 0-5,5.	TFLNM 14mg/dag TFLNM 7mg/dag INFB-1a (Rebif®) 44mcg 3x/wk	Primair: - Tijd tot falen (relaps of staken) Secundair - ARR na 48 weken - Veiligheid en bijwerkingen	Interferon bèta-1a werd open label gegeven. De onderzoekers en beoordelaar waren geblindeerd. De patiënt niet. De studie was wel dubbelblind voor de vergelijking tussen teriflunomide 7 mg en 14mg.

O'Connor, 2011 <sup>[19]</sup> TEMZO	Fase III RCT ITT 108 wk	n =1088	RMS* med. EDSS 2,5	TFLNM 7 TFLNM14 placebo	-ARR -aanhoudende (12 wk) ziekteprogressie -FIS	hoge drop-out (28%); beoordelaar is niet de behandelend neuroloog; 1:1:1 randomisatie gestratificeerd op centrum en EDSS scores. 8 protocol aanpassingen tijdens de studie
Confavreux, 2014 <sup>[24]</sup> TOWER (EPAR)	Fase III RCT ITT ≥ 48 (48-152) wk	n =1165	RMS* EDSS 2,5	TFLNM 7 TFLNM 14 placebo	-ARR -aanhoudende (12 wk) ziekteprogressie -FIS -SF-36	Idem als bij TEMZO. Drop- out 33%. 5 protocol aanpassingen <sup>b</sup>

DMF=dimethylfumaraat

TFLNM =teriflunomide

IFNB= interferon bèta

GA= glatirameer

MIU= miljoen IE

ARR= aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate).

Aanhoudende ziekte-of invaliditeitsprogressie is gedefinieerd als 1-punt toename in EDSS, bevestigd na 3 maanden.

R(R)MS= Relapsing (Remitting) multiple sclerose

EDSS= Expanded Disability Status Scale. De EDSS is een niet-lineaire schaal die loopt van 0 (= geen neurologische afwijkingen) tot 10 (= overleden door MS

\*RMS= Relapsing vormen van multiple sclerose (dus zowel patiënten met RRMS en SPMS) gedefinieerd als patiënten met ≥2 exacerbaties in de voorafgaande 2 jaren of ≥1 exacerbatie in het voorafgaande jaar [of (alleen bij Kappos), ≥1 Gd+ laesies op MRI in de voorafgaande 6 maanden.

\*\* Actieve RRMS gedefinieerd als ≥ 1 exacerbatie in de 12 maanden voor screening, of ≥ 1 exacerbatie gedurende de 24 maanden voor screening met bewijs van ≥ 1 gadolinium aangekleurde (gadolinium-enhancing, GdE) laesie in het voorgaande jaar

\*\*\* Actieve RRMS gedefinieerd als ≥ 1 exacerbatie in het afgelopen jaar of met ≥ 1 gadolinium aangekleurde (gadolinium-enhancing, GdE) laesie in de afgelopen zes weken.

<sup>a</sup> bron: EPAR; deze geeft aan dat 1 aanpassing verandering betrof in de mogelijkheid dat patiënten open label MS medicatie kregen.<sup>b</sup> bron: EPAR; deze geeft aan dat 1 aanpassing het tijdstip voor aanhoudende ziekteprogressie betrof, die werd veranderd van 24 naar 12 weken.



## Bijlage 2: Baselinetabellen

Variabele	OPTIMUM <sup>[13]</sup>		RADIANCE <sup>[14, 12]</sup>		CONFIRM <sup>[19, 15]</sup>	
	Ponesimod 20 mg	TFN 14 mg	Ozanimod 1mg	Interferon Bèta (Avonex®)	Dimethylfumaraat 2 dd 240mg	Glatirameer 20mg
Aantal	567	566	433	441	359	350
Vrouw, %	363 (64,0%)	372 (65,7%)	291 (67,2%)	304 (68,9%)	245 (68%)	247 (71%)
Leeftijd gemiddeld (± SD) (jaar)	36,7 ± 8,7	36,8 ± 8,7	36,0 ± 8,9	35,1 ± 9,1	37,8 ± 9,4	36,7 ± 9,1
EDSS-score gemiddeld (± SD)	2,6 ± 1,1	2,6 ± 1,2	2,6 ± 1,15	2,5 ± 1,16	2,6 ± 1,2	2,6 ± 1,2
% met RRMS	97,4%	97,5%	98,2%	98%	-	-
Ziekte duur MS vanaf begin symptomen gemiddeld (± SD) (aantal jaar)	7,6 ± 6,8	7,6 ± 6,8	6,9 ± 6,2	6,4 ± 6,07	-	-
Ziekte duur MS vanaf diagnose gemiddeld (± SD) (aantal jaar)	-	-	4,0 ± 5,17	3,6 ± 4,61	4,9 ± 5,1	4,4 ± 4,7
Aantal T1-Gd+ laesies gemiddeld (± SD)	1,8 ± 3,4	1,7 ± 3,2	1,6 ± 3,78	1,8 ± 3,54	2,7 ± 6,2 (N=169)	2,4 ± 6,8 (N=175)
Totaal volume T1-Gd+ laesies gemiddeld (± SD) (cm <sup>3</sup> )	0,20 ± 0,54	0,18 ± 0,46	0,21 ± 0,53	0,25 ± 0,62	-	-
Aantal T2 laesies gemiddeld (± SD)	54,5 ± 39,5	53,7 ± 37,8	47,9 ± 32,4	48,7 ± 32,6	-	-
Totaal volume T2 laesies gemiddeld (± SD) (cm <sup>3</sup> )	8,3 ± 10,3	9,5 ± 11,3	11,6 ± 13,4	11,5 ± 13,3	13,9 ± 13,3 (N=169)	13,8 ± 13,6 (N=175)
% met eerder DMD gebruik	28,6%	33,7%	28,4%	28,6%	28%	29%
Aantal relapsen in het afgelopen jaar gemiddeld (± SD)	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,56	1,3 ± 0,58	1,3 ± 0,6	1,4 ± 0,6
Aantal relapsen in de afgelopen twee jaar gemiddeld (± SD)	1,8 ± 0,9	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,82	1,8 ± 0,86	-	-

- geen waarde gevonden. TFN =teriflunomide





**Bijlage 3: Resultaten voor uitkomstmaten voor gunstige effecten van ponesimod vergeleken met teriflunomide (direct) en indirect met ozanimod en dimethylfumaraat bij patiënten met R(R)MS met actieve ziekte**

	OPTIMUM <sup>[13]</sup> 108 weken	SUNBEAM <sup>[16]</sup> 12 maanden	RADIANCE <sup>[14]</sup> 24 maanden	CONFIRM <sup>[25, 26, 15]</sup> 24 maanden
Behandelarmen	Ponesimod 20 mg (N=567) vs TFN 14 mg (n=566)	Ozanimod 1 mg (N=447) vs IFNB-1a 30 µg (Avonex®) (n=448)	Ozanimod 1 mg (N=433) vs IFNB-1a 30 µg i.m. (Avonex®) (n=441)	Dimethylfumaraat 2 dd 240 mg (N=359) vs Glatirameer 20 mg (N=350)
ARR -ponesimod/Oza/DMF -TFN /IFNB-1a/GLA	0,202 (0,173-0,235) 0,290 (0,254-0,331)  RateRatio 0,695 (0,536-0,902)  30,5% reductie t.o.v. TFN (p=0,0003)* (95%-CL's: 15,2%; 43,0%)	0,181 (0,140-0,236) 0,350 (0,279-0,440)  Rate Ratio: 0,52 (0,41-0,66) P<0,0001  48% reductie ten opzichte van IFNB-1a	0,172 (0,142-0,208) 0,276 (0,234-0,324)  Rate Ratio: 0,62 (0,51-0,77) P<0,0001  38% reductie ten opzichte van IFNB-1a	0,224 (0,179-0,282) 0,286 (0,232-0,353)  Rate Ratio: 0,78 (0,59-1,05) ns (P=0,10)  22% reductie ten opzichte van IFNB-1a
% zonder relaps -ponesimod/Oza/DMF -TFN /IFNB-1a/GLA		78% (349/447) 66% (295/448) RR: 1,18 (1,09-1,28) P<0,0001	76% (329/433) 64% (282/441)  RR: 1,19 (1,08-1,30) P<0,0001	71% (255/359) 68% (238/350) RR: 1,04 (0,94-1,15) ns (P=0,427)
% met 3 maanden aanhoudende ziekteprogressie -ponesimod/Oza/DMF -TFN /IFNB-1a/GLA	10,1% (57/567) 12,4% (70/566)  HR 0,83 (0,58-1,18) ns	<i>Prospectief geplande, gepoolde analyse van SUNBEAM en RADIANCE studies</i>  7,6 % (66/880) 7,8% (69/889)  HR 0,95 (0,679-1,330) ns		13% (46/359) 16% (56/350)  HR 0,85 (0,56-1,29) ns

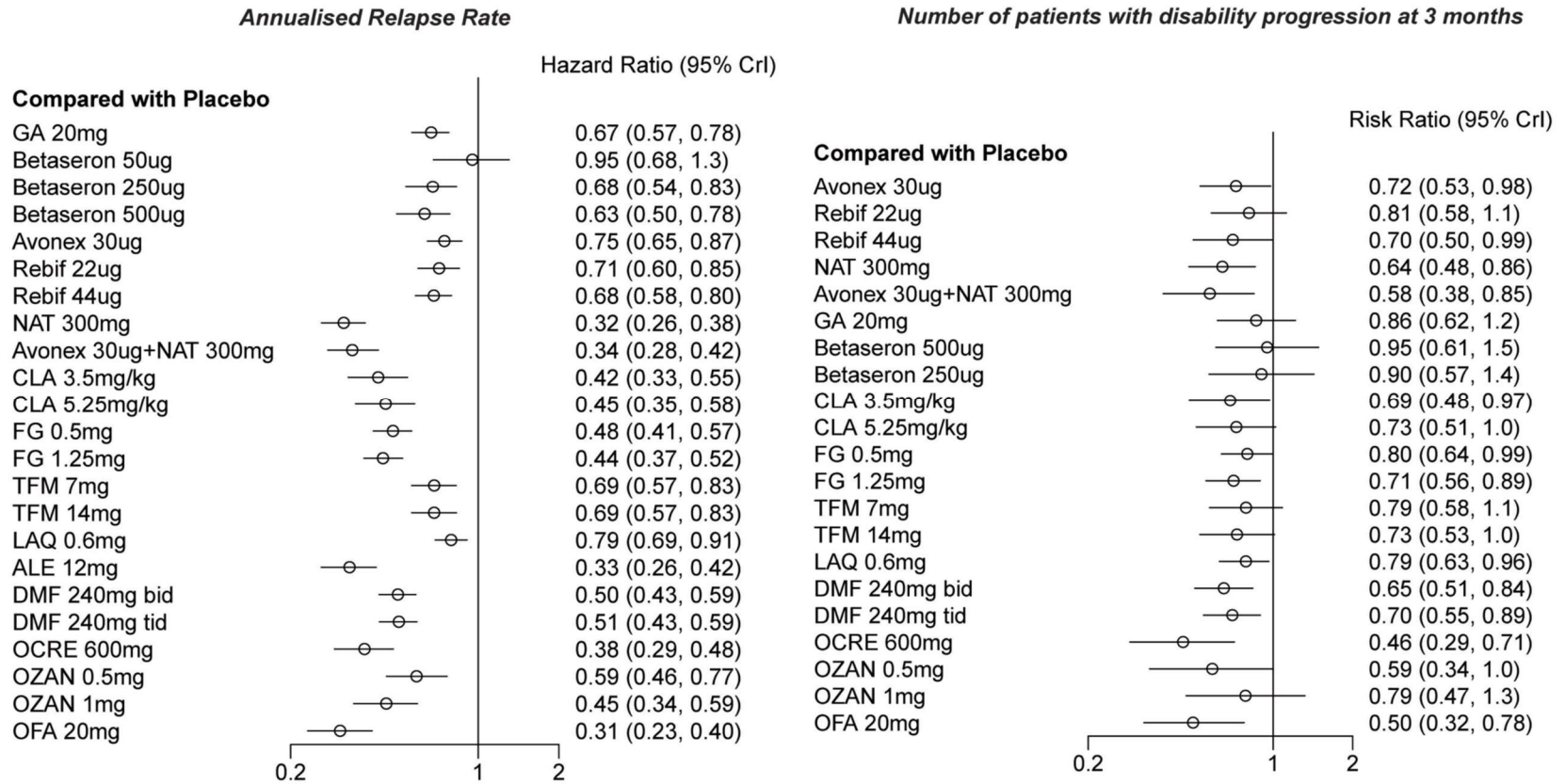
% met 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie -ponesimod/Oza/DMF -TFN /IFNB-1a/GLA	8,1% (46/567) 9,9 % (56/566) HR 0,84 (0,57-1,24) ns	<i>Prospectief geplande, gepoolde analyse van SUNBEAM en RADIANCE studies</i>		
		5,8% (51/880) 4,0% (35/889) HR 1,413 (0,922-2,165) ns		
Kwaliteit van leven	-			
Vershil in MSQOL-54 score (fysiek) ten opzichte van baseline -ponesimod/Oza/DMF -TFN /IFNB-1a/GLA		1,925 ± 11,870 0,046 ± 12,578	0,209 ± 12,321 -1,526 ± 12,319	- -
Vershil met IFNB- 1a/GLA		1,642 (0,104-3,180) P=0,0364	1,345 (-0252-2,943) P=0,0988	
Vershil in MSQOL-54 score (mentaal) ten opzichte van baseline -ponesimod/Oza/DMF -TFN /IFNB-1a/GLA		0,260 ± 15,800 -0,123 ± 15,240	-1,517 ± 15,544 -1,831 ± 16,422	- -
Vershil met TNF/IFNB- 1a/GLA		0,356 (-1,523-2,234) P=0,7104	0,380 (-1,553-2,313) P=0,6997	

- Geen gepubliceerde gegevens, ns= niet statistisch significant

DMF= Dimethylfumaraat, IFNB-1a= Interferon bèta-1a, TFN= Teriflunomide, GLA= Glatirameeracetaat, Oza= ozanimod

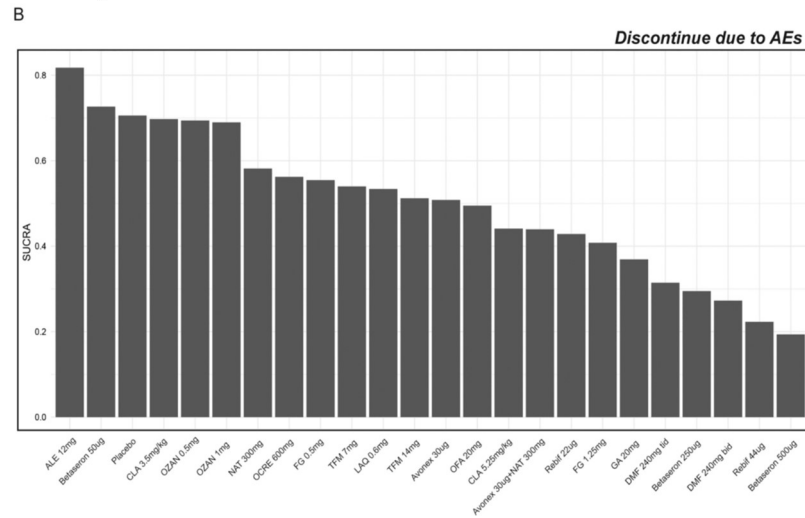
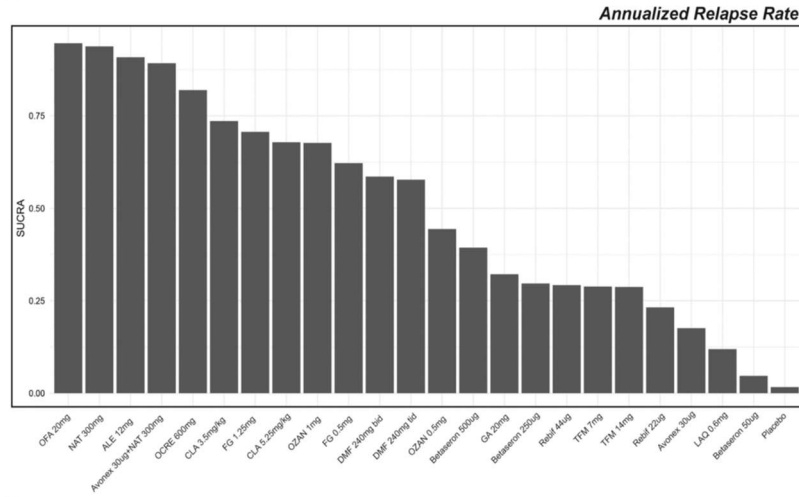
## Bijlage 4 Uitkomsten NMA Liu, 2021

### 4.1 De uitkomsten:



GA: glatirameer; NAT: natalizumab; CLA: cladribine; FG: Fingolimod; TFM: Teriflunomide; DMF: Dimethylfumaraat; Ozan: Ozanimod.

4.2: De SUCRA ranking plot (Surface under cumulative ranking curve). (A) Annualized relapse rate (ARR); (B) staken vanwege bijwerkingen.



### Bijlage 5: ongunstige effecten van ponesimod vergeleken met teriflunomide (direct) en indirect met ozanimod en dimethylfumaraat bij patiënten met R(R)MS met actieve ziekte

	OPTIMUM <sup>[13]</sup> 108 weken	RADIANCE <sup>[14]</sup> 24 maanden	CONFIRM <sup>[25, 26, 15]</sup> 24 maanden
Behandelarmen	Ponesimod 20 mg (N=567) vs TFN 14 mg (n=566)	Ozanimod 1 mg (N=433) vs IFNB-1a 30 µg i.m. (Avonex®) (n=441)	Dimethylfumaraat 2 dd 240 mg (N=359) vs Glatirameer 20 mg (N=350)
Stakers vanwege ongunstige effecten - Ponesimod/Oza/DMF - TFN/ IFNB-1a/GLA	49/565 (8,7%) 34/566 (6,0%)	13/434 (3,0%) 18/440 (4,1%)	44/359 (12,3%) 35/351 (10%)
Ernstige bijwerkingen - Ponesimod/Oza/DMF - TFN/ IFNB-1a/GLA	49/565 (8,7%) 46/566 (8,2%)	28/434 (6,5%) 28/440 (6,4%)	61/359 (17%) 60/351 (17%)

Oza: Ozanimod, DMF: Dimethylfumaraat, IFNB-1a: Interferon bèta-1a, TFN: Teriflunomide, GLA: Glatirameeracetaat.