

Ponesimod

Ansvarig: Jan Lycke (2021-11-08 och 2022-11-06)

Läkemedel: Ponesimod (Ponvory)

Datum för godkännande inom EU: 21 maj 2021.

EU Indikation: Vuxna med skovvis MS.

SMSS förslag till indikation: Vuxna med skovvis MS eller aktiv progressiv MS med stöd för inflammatorisk aktivitet (skov, MR med ≥ 1 Gd+ lesioner eller med nya eller tillväxande T2 lesioner alternativt vid lumbalpunktion höga neurofilament (NFL) nivåer).

Dosering: Ponvory administreras per oralt med en tablett dagligen. En startförpackning förskrivs med 14 dagars upptitrerings schema som startar med 2 mg och avslutas med 10 mg (se nedan), därefter tas 20 mg dagligen.

Titration day	Daily dose
Day 1 and 2	2 mg
Day 3 and 4	3 mg
Day 5 and 6	4 mg
Day 7	5 mg
Day 8	6 mg
Day 9	7 mg
Day 10	8 mg
Day 11	9 mg
Day 12, 13 and 14	10 mg

Vid missad dos under kortare behandlingstid än 4 dagar återupptas behandlingen med den missade dosen. Vid 4 eller fler dagars dosuppehåll skall ny upptitrering göras innan underhållsdoseringen påbörjas igen. Ingen dosjustering behöver göras vid lättare njur- eller leversvikt.

Första dos: Tidigare hjärtfrisk patient med normalt EKG kräver ingen kardiell övervakning. Upptitreringen av dosen minskar risk för bradyarytmi. Vid stabil betablocksbehandling och hjärtfrekvens under 55/minut kan tillfälligt uppehåll göras av betablockaden tills hjärtfrekvensen överstiger 55/minut. Initiering av ponesimod kan därefter göras. Betablocks behandling kan påbörjas vid stabil ponesimod behandling. Om bradykardi <55/minut, bradyarytmi eller hjärtsjukdom föreligger rekommenderas 4 timmars övervakning vid första dos ponesimod med monitorering av hjärtfrekvens, blodtryck och EKG.

Bakgrund: Ponesimod är en selektiv sfingosin 1 fosfat (S1P) receptor modulerare som i likhet med andra S1P receptor modulerare hämmar immunsystemet genom att

förhindra frisättning av aktiverade lymfocyter från lymfkörtlar och annan lymfoid vävnad. En omdistribution av lymfocyterna uppnås med en relativ lymfopeni. Ponesimod påverkar selektivt S1P-receptor 1 vilket minskar dess kardiella påverkan.

Farmakokinetik: Halveringstid 33 timmar. Max plasmakoncentration 2-4 timmar. Eliminering 57-80% via faeces.

Klinisk effekt: I en randomiserad placebo-kontrollerad fas 2 -studie fann man att dosen 20 mg ponesimod var bättre än 10 mg och likvärdig 40 mg dagligen att reducera skov och kontrastladdande T1 lesioner på MR[1]. I en efterföljande randomiserad dubbel-blind fas 3 studie jämfördes ponesimod 20 mg dagligen med teriflunomid 14 mg dagligen[2]. Av 1133 patienter med skovvist förlöpande MS erhöll 567 ponesimod och 566 teriflunomid behandling. Den årliga skovaktiviteten reducerades hos ponesimod behandlade jämfört med teriflunomid behandlade med 30,5% (0,202 vs 0,290, $p > 0,001$) och gav minskat antal aktiva MS lesioner med 56%. Tiden till 6 månaders bekräftade ackumulerade funktionsnedsättningen mätt med EDSS reducerades med 16% (inte statistiskt signifikant). Hjärnatrofin efter 108 veckors behandling var 0,34% lägre vid ponesimod jämför med teriflunomid behandling. Ponesimod ökade chansen (odds ratio) att uppnå NEDA-3 (avsaknad av skov, aktivitet på MR samt bekräftad 3 månaders ökning av EDSS) med 1,70 (25,0% vs 16,4%, $p < 0,001$).

Kontraindikationer: Känd överkänslighet mot ponesimod, immunbrist, patienter som inom de 6 föregående månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina, stroke, TIA, eller svår hjärtinkompensation. Patienter med AV block II och III, eller annan svår hjärtarytmi, måttlig-svår leverpåverkan, pågående infektioner (kontrollera HBsAG, HBcAK innan behandlingsstart), aktiv malignitet, graviditet och amning.

Försiktighet: Patienter med annan känd hjärtarytmi eller med behandling som kan påverka hjärtrytmen. Patienter med diabetes mellitus eller tidigare uveiter skall genomgå ögonundersökning innan och därefter regelbundet (var 3 månad) pga ökad risk för makula ödem.

Ögonbottenundersökning skall också genomföras vid förändrad syn som inger misstanke om makula ödem. Känd lungsjukdom då ponesimod kan påverka lungfunktion (huvudsakligen första månaden)

Monitorering: se checklista. Vid lymfocytal $< 0,2 \times 10^9/L$ som senare bekräftas skall ponesimod behandling avbrytas tills lymfocytnivån nått $> 0,8 \times 10^9/L$ (normaliseras inom 2 veckor). Vid lungsjukdom görs spirometri vid behov. Monitoreing av blodtryck innan behandlingsstart och vid återbesök. VZV ak test och graviditetstest tas innan behandlingsstart.

Interaktioner med andra läkemedel: Annan immunosuppressiv behandling och cytotoxiska läkemedel skall undvikas. Antiarytmika och QT fördröjande läkemedel (frånsett betablockare, se först dos)

Vaccinationer: Se separat rekommendation om vaccinationer. Levande vacciner skall ej ges. Icke levande (inaktiverade, mRNA, vektorburna, ...) vacciner kan ges utan

behandlingsavbrott. Data från CMSC kongress 1-4 juni 2022 (Wong et al. Poster 8380) visar att humoralt (antikroppssvar) erhålls hos majoriteten av ponesimod behandlade patienter. Under covid-19 pandemin föreslogs 1 veckas uppehåll inför SARS-CoV-2 vaccination och ytterligare 4 veckors uppehåll efter vaccination. Ytterligare studier krävs för att säkert värdera det humorala och cellmedierade vaccinationssvaret under ponesimod behandling.

Graviditet: Ponesimod är kontraindicerat under graviditet. Säkra preventivmedel krävs under pågående behandling.

Amning: Ponesimod skall inte tas vid amning.

Biverkningar: Antal biverkningar och allvarliga biverkningar var likvärdiga i ponesimod och teriflunomid behandlade patienter. Något fler avsluta behandlingen pga av biverkningar med ponesimod (8,7%) jämfört med teriflunomid (6,0%). Vanligaste biverkningen i båda behandlingsgrupperna var förhöjda ALAT värden (ponesimod 19,5% , teriflunomid 9,4%), nasofaryngit, huvudvärk, övre luftvägsinfektion, och alopeci (ponesimod 3,2%, teriflunomid 12,7%). Makula ödem påvisades i 0,9% av ponesimodbehandlade patienter. Endast 2,1% av ponesimodbehandlade fick hjärtpåverkan vid första dos, ingen av dessa ledde till att behandlingen avbröts. Inga AV-block II eller III rapporterades. Vanligt under studieperioden var avvikande leverenzymvärden (ponesimod 22,7%, teriflunomid 12,2%), hypertension, lungpåverkan och herpesinfektioner

SMSS bedömning: Ponesimod bedöms vara lämplig första behandling vid lätt till måttlig sjukdomsaktivitet. Effekt på sjukdomsaktivitet motsvarande den som uppnått med andra S1P receptor modulatorer och förefaller bättre än den för teriflunomid. Biverkningar och risker liknar dem för fingolimod. En stor fördel är emellertid att första dosen inte kräver kardiell övervakning och att ögonbottenundersökning endast görs när ökad risk finns för makulaödem. Den kortare halveringstiden medför att behandlingen är mer lättstyrd. Reboundaktivitet har inte rapporterats vid utsättning.

Washout vid byte till ponesimod: Ingen washout tillämpas inför byte till ponesimod. Undantag utgör teriflunomid behandling där forcerad eliminering bör föregå bytet. Vid tidigare behandling med AHSCT, alemtuzumab eller cladribin skall normaliserad lymfocytnivån föreligga innan ponesimod startas. Vid byte från natalizumab pga JCV+ är det viktigt att MR hjärna kontrolleras inför bytet och 3 månader efter bytet för att utesluta PML.

Washout vid byte från ponesimod: Om behandlingsbyte från ponesimod sker pga behandlingssvikt tillämpas ingen washout. Vid byte pga biverkning medför den korta halveringstiden att washout på ca 2 veckor är tillräckligt. Lymfocytnivån normaliseras hos >90% inom en vecka efter utsättning.

Referenser:

1. Olsson, T., et al., *Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(11): p. 1198-208.
2. Kappos, L., et al., *Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurol, 2021. **78**(5): p. 558-567.