

## Neuzulassung bei MS

**Datum:** 29.06.2021

**Original Titel:**

Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial

### Kurz & fundiert

- Phase-3-Studie zum Vergleich von Ponesimod und Teriflunomid
- Neuzulassung von Ponesimod (S1P-Modulator) in der EU Juni 2021
- Analyse über 1 133 Patienten im Doppelblind-Vergleich
- Vorteilhaftes Behandlungsergebnis mit Ponesimod bei vergleichbarem Sicherheitsprofil

**MedWiss – Die vorliegende Phase-3-Studie zum direkten Vergleich zweier oraler krankheitsmodifizierender Wirkstoffe bei der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) zeigte das im Juni 2021 zugelassene Ponesimod in verschiedenen Aspekten dem älteren Wirkstoff Teriflunomid überlegen. Das Sicherheitsprofil war demnach jedoch vergleichbar.**

---

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit von Ponesimod, einem selektiven Sphingosin-1-Phosphatrezeptor-Modulator (S1P-Modulator) mit Teriflunomid, einem Pyrimidin-Synthesehemmer, zu vergleichen. Ponesimod ist am 2.6.2021 zur Behandlung der schubförmigen Multipler Sklerose (MS) in der EU zugelassen worden.

### Phase-3-Studie zum Vergleich von Ponesimod und Teriflunomid

Die Studie wurde als Phase-3-Studie zum Vergleich zweier oraler krankheitsmodifizierender Wirkstoffe multizentrisch im doppelblind-randomisierten Verfahren durchgeführt. Patienten mit schubförmiger MS wurden zwischen April 2015 und Mai 2019 in die Studie aufgenommen, wenn sie erwachsen und bis zu 55 Jahre alt waren und einen Behinderungsgrad (EDSS-Score) von bis zu 5,5 aufwiesen.

Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert entweder 20 mg Ponesimod oder 14 mg Teriflunomid einmal täglich, bzw. ein Placebo, um für die verblindete Studie die selbe Menge an Tabletteneinnahmen in beiden Behandlungsgruppen zu ermöglichen. Die Behandlung wurde über 108 Wochen durchgeführt, mit einer allmählichen Steigerung der Ponesimod-Dosis über die ersten 14 Tage und einer Nachbeobachtung zum Abschluss der Studie über 30 Tage.

Vorrangig wurde die jährliche Rückfallrate ermittelt. Sekundär wurden Veränderungen in Fatigue und sonstigen MS-Symptomen (FSIQ-RMS) nach 108 Wochen ermittelt, die Zahl aktiver Läsionen im bildgebenden Verfahren MRT und die Zeit bis zu einer bestätigten Verschlechterung im

Behinderungsgrad (EDSS) über 12 und 24 Wochen. Zudem betrachteten die Forscher die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungen sowie den NEDA-Status (*no evidence of disease activity*) der Patienten.

### **Analyse über 1 133 Patienten im Doppelblind-Vergleich über 2 Jahre**

1 133 Patienten nahmen an der Studie teil, von denen 567 Ponesimod erhielten und 566 Teriflunomid. Im Schnitt (Median) waren die Teilnehmer 37,0 Jahre alt, 735 der Patienten waren Frauen (64,9 %). Die relative Reduktion der jährlichen Rückfallrate für Ponesimod versus Teriflunomid betrug 30,5 % (0,202 vs. 0,290;  $p < 0,001$ ). Die mittlere Differenz bei den MS-Symptomen (FSIQ-RMS) betrug -3,57 (-0,01 vs. 3,56;  $p < 0,001$ ). Die relative Risikoreduktion für aktive Läsionen pro Jahr betrug 56 % (1,405 vs. 3,164;  $p < 0,001$ ).

Bis zur Woche 108 war der Verlust an Gehirnvolumen um 0,34 % geringer (-0,91 % vs. -1,25 %;  $p < 0,001$ ) unter Ponesimod vs. Teriflunomid. Die Wahrscheinlichkeit, den NEDA-Status (NEDA-3) zu erreichen, also keine Hinweise auf Erkrankungsaktivität aufzuweisen, stieg im Vergleich Ponesimod vs. Teriflunomid auf 1,70 (25,0 % vs. 16,4 %;  $p < 0,001$ ).

Zur Verträglichkeit und Sicherheit gab es dagegen eher ähnliche Ergebnisse mit beiden Therapien. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Rahmen der Behandlung (502 von 565, 88,8 % vs. 499 von 566, 88,2 %) und ernster adverser Ereignisse ( $n = 49$ , 8,7 % vs.  $n = 46$ , 8,1 %) unterschieden sich demnach nicht signifikant. Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten jedoch häufiger unter Ponesimod auf (49 von 565, 8,7 % vs. 34 von 566, 6,0 %).

### **Vorteilhaftes Behandlungsergebnis mit Ponesimod bei vergleichbarem Sicherheitsprofil**

In dieser Phase-3-Studie war demnach der im Juni 2021 zugelassene Wirkstoff Ponesimod dem bereits bekannteren Teriflunomid in verschiedenen Aspekten der Behandlung der schubförmigen MS überlegen. Das Sicherheitsprofil unterschied sich dagegen nicht und entspricht den bisherigen Beobachtungen mit Ponesimod und anderen Medikamenten dieser Wirkstoffklasse wie Fingolimod oder Siponimod.

#### **Referenzen:**

Kappos, L., Fox, R. J., Burcklen, M., Freedman, M. S., Havrdová, E. K., Hennessy, B., Hohlfeld, R., Lublin, F., Montalban, X., Pozzilli, C., Scherz, T., D'Ambrosio, D., Linscheid, P., Vaclavkova, A., Pirozek-Lawniczek, M., Kracker, H., & Sprenger, T. (2021). Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study. *JAMA Neurology*, 78(5), 558. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0405>