

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

seit Mai 2021 steht mit Ponesimod (Ponvory®) ein Medikament aus der Substanzklasse der Sphingosin-1-Phosphat Rezeptor Modulatoren zur Verfügung, das in Filmtablettenform als Erst-Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose in Deutschland zugelassen ist. Ponvory® wurde in einer großen klinischen Studien an MS-Patienten im Vergleich zu Teriflunomid (Aubagio®) getestet (OPTIMUM) und war bezüglich der Verhinderung von Schubaktivität wirksamer als Aubagio®.

Daher erfolgte die Zulassung in der Europäischen Union zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmiger Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung. Dabei muss die Krankheitsaktivität entweder durch klinisch manifeste Schübe oder durch Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen im MRT nachgewiesen sein.

Wir möchten Sie hiermit über die in den Zulassungsstudien gewonnenen Erkenntnisse mit Blick auf die Wirksamkeit des Medikaments, aber auch auf mögliche Nebenwirkungen informieren.

Wirkweise und Wirksamkeit:

In der zugelassenen Dosis von 20 mg/Tag reduzierte Ponvory® die durchschnittliche jährliche Schubrate gegenüber Aubagio® um 30,5 % sowie die Anzahl von aktiven Läsionen pro Jahr im MRT um 56 %.

Ponesimod ist eine Substanz, die bewirkt, dass bestimmte weiße Blutkörperchen, auch diejenigen, die mutmaßlich die MS verursachen, in Lymphknoten zurückgehalten werden. Die Kehrseite dieses Wirkprinzips ist, dass eine erhöhte Infekt-Anfälligkeit auftreten kann. In den Studien zeigte sich jedoch, dass dies kein alltagsrelevantes Problem darstellt. Allerdings waren in den Studien Patienten mit chronischen Infektionen ausgeschlossen. Daher ist wichtig, dass Sie Ihren behandelnden Arzt über chronische Infektionen in der Vorgeschichte oder anderweitige Erkrankungen, die auf eine Abwehrschwäche Ihres Immunsystems hindeuten, informieren. Auch ist es bei Einnahme von Ponvory® aus diesem Grund streng verboten, zusätzliche Medikamente einzunehmen, die das Immunsystem schwächen (wie z.B. Mitoxantron, Azathioprin, Methotrexat, Teriflunomid). Bei Patienten mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapien (einschließlich Kortikosteroiden) oder bei vorheriger Anwendung dieser Arzneimittel in der Anamnese sollen mögliche unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod berücksichtigt werden.

Nebenwirkungen:

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen eine Verringerung bestimmter weißer Blutkörperchen (gewollter Effekt des Wirkmechanismus), eine vorübergehende Verlangsamung der Pulsfrequenz nach Therapiebeginn und eine mögliche Erhöhung der Leberwerte.

Um eine Verlangsamung der Pulsfrequenz nach Therapiebeginn zu reduzieren, erfolgt eine Eindosierungsphase von Ponvory® über 14 Tage. Das Eindosierungsschema kann der unten aufgeführten Tabelle entnommen werden.

Nach Abschluss der Dositration ist die empfohlene Erhaltungsdosis für Ponesimod die Einnahme einer 20 mg Tablette einmal täglich.

Tag 1 u. 2	Tag 3 u. 4	Tag 5 u. 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12-14	ab Tag 15
2mg	3mg	4mg	5mg	6mg	7mg	8mg	9mg	10mg	20mg

Falls Sie an einer chronischen Lungenerkrankung (z.B. COPD) leiden, sollten regelmäßige Untersuchungen der Lungenfunktion erfolgen, da Ponvory® im Einzelfall zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führen kann.

Unter der Therapie mit einer verwandten Substanz (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Gilenya®) stellen Hauttumore, insbesondere Basalzellkarzinome, eine häufige Nebenwirkung dar. In der klinischen Studie OPTIMUM zu Ponvory® wurden ein Fall von malignem Melanom und zwei Fälle von Basalzellkarzinom (0,4%) bei mit Ponesimod behandelten Patienten berichtet, verglichen mit einem Fall von Basalzellkarzinom (0,2%) unter Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Bei Risikopatienten (z.B. Basalzellkarzinom oder anderen kutanen Neoplasien in der Vorgeschichte) wird eine Vorstellung beim Hautarzt vor Beginn der Therapie und gegebenenfalls im Verlauf empfohlen. Ihre behandelnde Ärztin/Ihr behandelnder Arzt ist angehalten, diese und weitere mögliche Nebenwirkungen von Ponvory® zu beobachten. Bei jeglicher Veränderung des Allgemeinbefindens und natürlich auch neuen neurologischen Beschwerden wenden Sie sich bitte umgehend an Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt oder ein MS-Zentrum in Ihrer Nähe.

Auf einige spezifische Nebenwirkungen von Ponvory® möchten wir gesondert hinweisen:

▶ Unter Ponvory® und weiteren verwandten Substanzen (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren, z.B. Gilenya®) kann es zu seltenen schweren Infektionen kommen. Zum einen handelt es sich um Erstinfektionen oder Reaktivierungen von Viren der Herpesgruppe [z.B. Herpes Zoster (VZV), Herpes Simplex (HSV)]. Besonders eine Erstinfektion mit VZV kann unter Ponvory® gefährlich verlaufen, d.h. wenn Sie weder gegen Windpocken geimpft wurden, noch als Kind Windpocken hatten. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn einen Bluttest durchzuführen, um herauszufinden, ob Sie mit dem VZV schon Kontakt hatten (Blutabnahme). Sollten keine Antikörper gegen VZV nachweisbar sein, wird dringend empfohlen, eine Impfung gegen VZV durchzuführen und erst vier Wochen nach erfolgter Impfung mit Ponvory® zu beginnen.

▶ Unter anderen verwandten Substanzen (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren, z.B. Gilenya®) werden selten sogenannte opportunistische Infektionen des Gehirns beobachtet. Hierzu zählen Pilzinfektionen (z.B. mit Kryptokokken) und Virusinfektionen (z.B. mit dem JC-Virus, der eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) verursacht). Daher sollten Sie bei Symptomen, die auf eine Infektion des Gehirns deuten (z.B. Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Orientierungsstörungen, Bewusstseinsstrübung, epileptische Anfälle und evtl. Fieber und Kopfschmerzen), sofort Ihren Neurologen konsultieren, der dann eine entsprechende Abklärung einleiten wird. Im klinischen Entwicklungsprogramm von Ponesimod wurden keine Fälle von PML bei mit Ponesimod behandelten Patienten berichtet.

▶ Ponvory® sollte bei Patienten mit Herz- und Gefäßerkrankungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden und vor Therapiebeginn sollte gegebenenfalls ein Kardiologe konsultiert werden. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit verzögerter Erregungsleitung im Herzen oder niedrigem Pulsschlag zu. Sollten Sie mit herzwirksamen Medikamenten behandelt werden, muss sichergestellt sein, dass diese Medikamente die Erregungsleitung am Herzen nicht beeinflussen, und eine Therapie eventuell pausiert werden (z.B. Betablocker).

Zu Beginn der Therapie mit Ponvory® ist unter Umständen eine besondere Überwachung nötig (u.a. mindestens stündliche Blutdruck/Herzfrequenzkontrollen für vier Stunden), wenn eine der folgenden Beschwerden bei Ihnen vorliegt:

- Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 55 pro Minute)
- Erregungsüberleitungsstörung am Herzen (AV-Block I° oder II° Typ Mobitz 1)
- Herzinfarkt, instabile Angina pectoris oder Herzinsuffizienz in der Vergangenheit (> 6 Monate)

Nach der 4-stündigen Beobachtungsphase nach Einnahme der ersten Filmtablette Ponvory® ist dann auch erneut ein 12-Kanal-EKG anzufertigen.

Abhängig von Ihrer Vorgeschichte und den Untersuchungsergebnissen sind gegebenenfalls weitere Maßnahmen nötig.

▶ Unter Ponvory® und weiteren verwandten Substanzen (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren, z.B. Gilenya®) treten vereinzelt Fälle von Netzhautschwellungen im Augenhintergrund (Makulaödem) mit möglicher Verschlechterung des Sehvermögens (z.B. verschwommen oder trübe Sicht, gestörte Farbwahrnehmung) auf. In den meisten Fällen traten diese Probleme etwa drei bis vier Monate nach Beginn der Therapie auf und waren in der Regel nach Absetzen des Medikaments reversibel. Gefährdet sind insbesondere Patienten, die zusätzlich an Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) leiden oder eine Uveitis (Aderhautentzündung des Auges) in der Vorgeschichte hatten. Wird das Makulaödem rechtzeitig erkannt, können weitergehende Schädigungen der Netzhaut verhindert werden. Eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrundes, einschließlich der Makula, wird bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn mit Ponvory® empfohlen. Eine erneute Untersuchung der Netzhaut durch den Augenarzt ist jederzeit dann empfohlen, sobald ein Patient während der Behandlung mit Ponesimod von einer Veränderung des Sehvermögens berichtet. In der Regel wird dann ein Sehtest und eine Spiegelung der Netzhaut durchgeführt.

▶ Unter der Therapie mit einer verwandten Substanz (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Gilenya®) traten Einzelfälle eines sogenannten posterioren reversiblen Enzephalopathie Syndroms (PRES) auf. Es ist nicht bekannt, ob diese Nebenwirkung nur speziell bei Gilenya® auftreten kann, oder auch unter anderen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren wie Ponvory®. Das PRES ist eine seltene neurologische Erkrankung, die mit einem Ödem besonders im Hinterhauptslappen des Gehirns einhergeht. Im Falle eines PRES kann es zu Kopfschmerzen, Sehstörungen, epileptischen Anfällen und Verwirrtheit kommen. Die Ursachen sind bislang nicht ausreichend verstanden. Symptome eines PRES sind in der Regel reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden.

▶ In klinischen Studien zu Ponvory® wurde von einer erhöhten Frequenz von Patienten mit epileptischen Anfällen berichtet. Ihre behandelnde Ärztin/Ihr behandelnder Arzt sollte auf Krampfanfälle achten bzw. hierüber informiert werden, insbesondere bei Patienten mit epileptischen Anfällen in ihrer Anamnese oder mit Epilepsie in der Familienanamnese.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Therapiebeginn über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode und zusätzlich das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests aufgeklärt werden.

Ponvory® darf nicht während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit eingenommen werden. Daher ist während der Einnahme von Ponvory® und bis zu einer Woche nach Absetzen des Medikaments eine wirksame Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) anzuwenden.

Sicherheitsabstände:

Ponvory® darf nur nach entsprechendem Sicherheitsabstand zu der Vortherapie des zuvor verwendeten MS-Medikaments eingesetzt werden. Dieser Sicherheitsabstand beträgt beispielsweise nach Absetzen von Teriflunomid (Aubagio®) mindestens vier Wochen. Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit und damit potentiell kumulativer immunsuppressiver Effekte ist eine Auswaschung vor Umstellung notwendig. Nur in seltenen Fällen wird eine Umstellung von einem S1P Rezeptor-Modulator auf einen anderen erfolgen. Hier sollte eine Auswaschphase von vier bis sechs Wochen eingehalten werden, bevor der neue S1P Rezeptor-Modulator eindosiert wird. Nach Absetzen von Natalizumab (Tysabri®) und dem Natalizumab-Biosimilar (Tyruko®) muss eine Wartezeit von mindestens sechs bis acht Wochen eingehalten werden, bevor mit Ponvory® begonnen werden kann. Außerdem ist vor Beginn der Behandlung unbedingt ein MRT des Schädels durchzuführen, um eine durch Natalizumab verursachte und klinisch noch inapparente PML soweit möglich auszuschließen.

Nach Absetzen von Azathioprin, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Methotrexat oder Mitoxantron sollte die Wartezeit mindestens drei Monate betragen, nach Cladribin (Mavenclad®) mindestens sechs Monate und nach Ocrelizumab (Ocrevus®), Ofatumumab (Kesimpta®), Rituximab und Ublituximab (Briumvi®) mindestens sechs Monate. Durch entsprechende Bluttests muss dokumentiert werden, dass Ihre Immunkompetenz grundsätzlich wieder hergestellt ist, bevor mit Ponvory® begonnen werden kann. Der Beginn einer Behandlung mit Ponvory® nach einer vorgehenden Therapie mit Alemtuzumab (Lemtrada®) wird nicht empfohlen, es sei denn der Nutzen der Behandlung überwiegt eindeutig die Risiken für den einzelnen Patienten.

Eine Blutuntersuchung und eine MRT-Untersuchung (falls keine aus den letzten drei Monaten vorliegt) sind vor Behandlungsbeginn in jedem Fall erforderlich. Sofern im Vorfeld eine Therapie mit erhöhtem PML-Risiko erfolgt war, kann Ihre Ärztin/Ihr Arzt auch eine Lumbalpunktion als sinnvoll erachten. Derartige Umstellungen sollten nur unter Anleitung eines in der Behandlung der MS erfahrenen Neurologen erfolgen.

Therapiekontrolle:

- ▶ Vor der Ersteinnahme einer Ponvory® Filmtablette muss ein aktuelles EKG vorliegen (nicht älter als 1 Woche).
- ▶ Die Eindosierung von Ponvory® kann zu Hause vorgenommen werden. In einigen Fällen mit bestimmten kardialen Auffälligkeiten (s.o.) ist jedoch eine vierstündige Beobachtungsphase nach der ersten Tabletteneinnahme notwendig (EKG zu Beginn und nach vier Stunden, zusätzlich stündliche Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz). Der Überwachungszeitraum muss gegebenenfalls verlängert werden, wenn sich bei Ihnen nach vier Stunden kardiale Auffälligkeiten zeigen.
- ▶ Da Ponvory® wie oben beschrieben zu einer vorübergehenden Erniedrigung des Pulsschlags durch eine Verlangsamung der Impulsüberleitung vom rechten Herzvorhof auf die Herzkammern nach Therapiestart führen kann, wird Ponvory® nach einem vorgegebenen Schema über 14 Tage langsam aufdosiert (s.o.). Hierunter

wurde das Medikament in Studien in aller Regel gut vertragen. Sollten Sie die Einnahme von Ponvory® für vier oder mehr aufeinanderfolgende Tage während der Titrations- oder Erhaltungsphase versäumt haben, ist eine erneute Eindosierung nötig.

- ▶ Wir empfehlen, dass Sie alle drei Monate von Ihrer behandelnden Ärztin/Ihrem behandelnden Arzt (Neurologen) gesehen werden. Es sollten außerdem Kontrollen des Blutbilds und der Leberwerte in regelmäßigen Abständen erfolgen. Auch empfehlen wir, dass Ihr behandelnder Neurologe mindestens jährlich ein MRT des Gehirns anfertigen lässt. Außerdem sollte zusätzlich in jedem Fall ein aktuelles MRT und gegebenenfalls eine Untersuchung des Nervenwassers erfolgen, wenn neue neurologische Symptome auftreten, um Ursachen wie z.B. eine Hirninfektion so früh wie möglich zu erkennen.
- ▶ Eine Kontrolle des Blutdrucks sollte drei Monate nach Therapiebeginn und danach jährlich erfolgen.
- ▶ Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus muss regelmäßig vor und während der Therapie eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrunds erfolgen. Zudem muss eine augenärztliche Untersuchung erfolgen, wenn unter der Therapie Sehstörungen auftreten, die nicht einer Sehnerventzündung zugeordnet werden können.
- ▶ Weiterhin sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei einem Hautarzt erfolgen. Sie sollten den Kontakt mit Sonnenlicht und ultraviolettem (UV) Licht begrenzen, z.B. indem Sie schützende Kleidung tragen und regelmäßig Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor auftragen.
- ▶ Bei Auftreten von neuen oder sich verschlimmernden Atembeschwerden (wie Kurzatmigkeit), sollten Sie sich zeitnah bei einem Lungenfacharzt vorstellen.

Weitere wichtige Hinweise:

- ▶ Beim Auftreten neuer oder bei Zunahme bestehender Beschwerden wenden Sie sich bitte immer und umgehend an Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt (Neurologen). Dies gilt insbesondere, wenn Ihnen oder Ihren Angehörigen ungewöhnliche Symptome (z.B. epileptische Anfälle, Verhaltensauffälligkeiten, halbseitige Sehstörungen, Sprachstörungen) auffallen.
- ▶ Nehmen Sie keine neuen Medikamente ohne Rücksprache mit Ihren behandelnden Ärzten ein. Insbesondere Chemotherapien oder Immunsuppressiva dürfen unter Ponvory®-Therapie nicht angewendet werden.
- ▶ Der Erfolg einer Impfung kann unter Ponvory® beeinträchtigt sein. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Ärzteteam

(Klinik- /Praxisstempel)

Einverständniserklärung zur Behandlung mit Ponesimod (Ponvory®)

- Ich habe die Packungsbeilage von Ponvory® und (falls zutreffend) die Patientenkarte gelesen, die ich von meiner behandelnden Ärztin/meinem behandelnden Arzt erhalten habe.
- Ich habe die vorliegenden Informationen bezüglich des erwarteten Nutzens und zu den Risiken der Therapie verstanden, alle meine Fragen wurden von Frau/Herrn Dr.

Name der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes

- Ich hatte genügend Bedenkzeit vor der Zustimmung zu einer Behandlung und stimme einer Therapie mit Ponvory® ausdrücklich zu.

Ort, Datum

Unterschrift Patientin/Patient

Für minderjährige Patienten

Ort, Datum

Unterschrift des/der Erziehungsberechtigten

Anmerkungen der Ärztin/des Arztes zur Aufklärung

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin/aufklärender Arzt

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

- | | |
|---|---|
| <p>1. Leiden Sie an einer Zuckerkrankheit (Diabetes)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>2. Hatten Sie jemals eine Aderhautentzündung am Auge (Uveitis)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>3. Leiden Sie an einer Herzkrankheit, insbesondere an einer Herzrhythmusstörung (veränderter Herzschlag)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> | <p>4. Nehmen Sie Medikamente wegen einer Herzerkrankung ein? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>5. Leiden Sie an einer chronischen Lungenerkrankung (COPD, Lungenfibrose)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>6. Leiden Sie an einer chronischen Lebererkrankung (Leberzirrhose)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> |
|---|---|

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen:

