

**EFFICACIA SUPERIORE DIMOSTRATA\*<sup>1</sup>**  
**IN PAZIENTI CON SMR<sup>1</sup>**  
**UNA COMPRESSA AL GIORNO<sup>2</sup>**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Ponvory<sup>®</sup> per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.<sup>2</sup>

PONVORY<sup>®</sup> è indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita sulla base di caratteristiche cliniche o radiologiche.<sup>2</sup>

\*Nello studio OPTIMUM, uno studio clinico di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato con controllo attivo, disegnato per dimostrare la superiorità, l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di 20 mg di PONVORY<sup>®</sup> rispetto a 14 mg di teriflunomide in pazienti con SMR.<sup>1,2</sup> 1133 pazienti adulti sono stati randomizzati per ricevere PONVORY<sup>®</sup> 20 mg (n=567) o teriflunomide 14 mg (n=566).<sup>1</sup> Lo studio ha incluso pazienti di età compresa tra 18 e 55 anni con SMR, con un decorso recidivante, un punteggio EDSS tra 0 e 5,5 e recenti segni di attività clinica o alla risonanza magnetica.<sup>1</sup> L'endpoint primario di efficacia era l'ARR, basato sul numero di recidive confermate per anno-paziente, dal momento della randomizzazione fino alla fine dello studio.<sup>1</sup> L'endpoint primario è stato raggiunto. ARR medio: 0,202 con PONVORY<sup>®</sup> vs 0,290 con teriflunomide; rapporto di incidenza: 0,695 (LC al 99%: 0,536-0,902; p<0,001); riduzione relativa: 30,5%.<sup>1</sup>

ARR: tasso di recidive annualizzato; EDSS: Expanded Disability Status Scale; LC: limiti di confidenza; SMR: sclerosi multipla recidivante.

#### Indicazione

PONVORY<sup>®</sup> è indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita sulla base di caratteristiche cliniche o radiologiche.<sup>2</sup>

Ponvory<sup>®</sup> 2 mg + 3 mg + 4 mg + 5 mg + 6 mg + 7 mg + 8 mg + 9 mg + 10 mg - 14 compresse rivestite con film - AIC n. 049544012/E

Ponvory<sup>®</sup> 20 mg - 28 compresse rivestite con film - AIC n. 049544024/E

Classe di rimborsabilità: A - PHT.

Prescrizione del medicinale soggetta a scheda cartacea per i farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida. Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Centri sclerosi multipla (RRL).

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 1.152,00

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 1.901,26

(Prezzi al lordo delle riduzioni previste dalle Determine AIFA 03/07/2006 e 27/09/2006)

**Codice AIFA:** AR-PROM-00254-1 - Pubblicità rivolta a medici operanti nell'ambito di centri sclerosi multipla, depositata in AIFA il 20/11/2025; VIETATA LA DISTRIBUZIONE/ESPOSIZIONE AL PUBBLICO.



# INDICE

## **COS'È PONVORY<sup>®</sup>?**

---

**3**

## **QUANDO PRESCRIVERE PONVORY<sup>®</sup>?**

- Indicazioni
- Popolazione esemplificativa
- Studio OPTIMUM

---

**5**

## **COME ASSUMERE PONVORY<sup>®</sup>?**

- Inizio del trattamento
- Dose di mantenimento

---

**14**

# COS'È PONVORY®?



## PONVORY® è un modulatore orale di seconda generazione del recettore 1 di S1P, direttamente biodisponibile, altamente selettivo e rapidamente reversibile<sup>3</sup>

- PONVORY® è un modulatore del recettore 1 della sfingosina-1-fosfato (S1P<sub>1</sub>R).<sup>2</sup> S1P<sub>1</sub>R è espresso sulla superficie dei linfociti e regola la loro uscita dal timo e dagli organi linfoidi secondari.<sup>4</sup>



Elaborazione grafica da testo, Rif. 2

### PONVORY® INDUCE UNA RIDUZIONE DOSE-DIPENDENTE DELLA CONTA LINFOCITARIA DEL SANGUE PERIFERICO\*<sup>2</sup>

- PONVORY® blocca la capacità dei linfociti di uscire dai linfonodi, riducendo il numero di linfociti nel sangue periferico.<sup>2</sup>
- Il meccanismo mediante il quale PONVORY® esercita i suoi effetti terapeutici sulla SM può includere una riduzione della migrazione linfocitaria nel sistema nervoso centrale.<sup>2</sup>

\*In volontari sani, PONVORY® induce una riduzione dose-dipendente della conta linfocitaria del sangue periferico a partire da una singola dose di 5 mg, con la massima riduzione osservata 6 ore dopo la somministrazione, causata dal sequestro reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidi.<sup>2</sup>

**S1P:** sfingosina-1-fosfato; **S1P<sub>1</sub>R:** recettore 1 della sfingosina-1-fosfato; **SM:** sclerosi multipla.



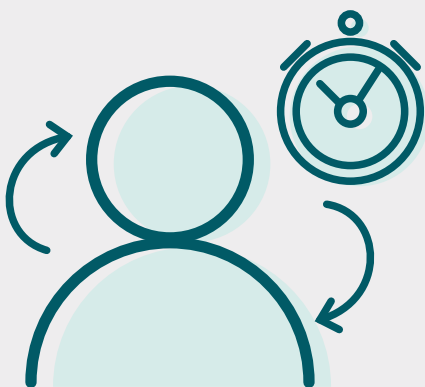
## Proprietà farmacocinetiche<sup>2</sup>

- > **PONVORY<sup>®</sup> ha un rapido tempo d'azione**, con concentrazioni plasmatiche massime osservate entro 2,5-4 ore dopo la somministrazione<sup>5</sup>



Rapida **riduzione della conta dei linfociti** fin dall'inizio del trattamento, con effetto massimo **entro 1-2 settimane<sup>5</sup>**

- > Il sequestro linfocitario di **PONVORY<sup>®</sup>** viene rapidamente risolto dopo l'interruzione del trattamento<sup>5</sup>



**Emivita di eliminazione** dopo somministrazione: **~33 ore<sup>2</sup>**

La **conta media dei linfociti** rientra nei **valori normali entro 7 giorni dall'interruzione** del trattamento, senza che si osservino fenomeni di *rebound*<sup>5</sup>

# QUANDO PRESCRIVERE PONVORY®?



## Indicazione<sup>2</sup>

PONVORY® è indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita sulla base di caratteristiche cliniche o radiologiche.<sup>2</sup>



### Confezione di inizio trattamento<sup>2</sup>



### Confezione di mantenimento<sup>2</sup>

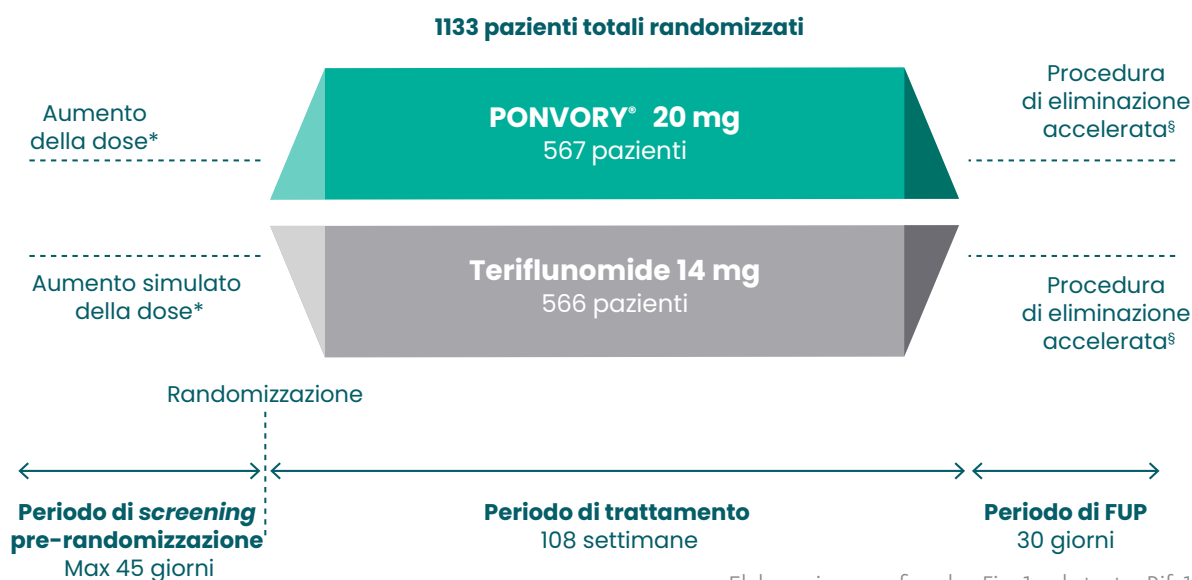


SMR: sclerosi multipla recidivante.



## Studio OPTIMUM: studio clinico di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato con controllo attivo, disegnato per dimostrare la superiorità, l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di PONVORY® rispetto a teriflunomide in pazienti con SMR<sup>1,2</sup>

- ✓ SMR (SMRR o SMSP con recidive sovrapposte)<sup>2</sup>
- ✓ Età tra 18 e 55 anni<sup>1</sup>
- ✓ 1 recidiva entro l'anno precedente o 2 recidive entro i due anni precedenti o almeno 1 lesione Gd+ ad una RM cerebrale nei 6 mesi precedenti o al basale<sup>2</sup>
- ✓ EDSS tra 0 e 5,5<sup>1</sup>



- All'inizio del trattamento con PONVORY® 20 mg è stato utilizzato uno **schema di titolazione graduale** di 14 giorni, partendo da 2 mg, **per ridurre i potenziali effetti cardiaci** della prima dose.<sup>1</sup>
- L'**endpoint primario** dello studio OPTIMUM era l'**ARR**.<sup>1</sup>
- Gli **endpoint secondari** includevano la **variazione nel dominio dei sintomi del FSIQ-RMS** alla settimana 108, il numero cumulativo di **CUAL** per anno alla RM e il **tempo al CDA** per 12 e 24 settimane.<sup>1</sup>
- Le **caratteristiche basali** erano **comparabili tra i due gruppi di trattamento**, con un lieve squilibrio nella presenza di lesioni con *enhancement*.<sup>1</sup>
- I **tassi di interruzione** del trattamento **sono stati simili** tra i gruppi PONVORY® e teriflunomide.<sup>1</sup>

\*Per ridurre l'effetto della prima dose di PONVORY®, è stato implementato uno schema di aumento graduale della dose (o un aumento simulato della dose per i pazienti randomizzati a teriflunomide) da una dose iniziale di 2 mg a 10 mg dal giorno 1 al giorno 14, seguito dalla dose di mantenimento di 20 mg di PONVORY® il giorno 15 fino alla fine del trattamento alla settimana 108.<sup>1</sup>

<sup>§</sup>Per accelerare la riduzione delle concentrazioni plasmatiche di teriflunomide al termine del trattamento, tutti i pazienti hanno seguito una procedura di eliminazione accelerata della teriflunomide con colestiramina o carbone attivo durante il periodo di follow-up post-trattamento.<sup>1</sup>

**ARR:** tasso di recidive annualizzato; **CDA:** accumulo di disabilità confermata; **CUAL:** lesioni attive uniche combinate; **EDSS:** Expanded Disability Status Scale; **FSIQ-RMS:** Fatigue Symptom and Impact Questionnaire-Relapsing Multiple Sclerosis; **FUP:** follow-up; **Gd+:** enhancement di gadolinio; **RM:** risonanza magnetica; **SMR:** sclerosi multipla recidivante; **SMRR:** sclerosi multipla recidivante-remittente; **SMSP:** sclerosi multipla secondariamente progressiva.

# QUANDO PRESCRIVERE PONVORY®?

## > Caratteristiche demografiche<sup>1</sup>

Set completo di analisi	N. di pazienti (%)	
	PONVORY® 20 mg (n=567)	TERIFLUNOMIDE 14 mg (n=566)
Femmine	363 (64,0)	372 (65,7)
Età (anni), media (DS)	36,7 (8,74)	36,8 (8,74)
Caucasici	551 (97,2)	553 (97,7)
Sottotipo di SM		
SMRR	552 (97,4)	552 (97,5)
SMSP	15 (2,6)	14 (2,5)

Elaborato da Tab. 1, Rif. 1

## > Caratteristiche al basale<sup>1</sup>

Set completo di analisi	N. di pazienti (%)	
	PONVORY® 20 mg (n=567)	TERIFLUNOMIDE 14 mg (n=566)
Punteggio EDSS basale, media (DS)	2,57 (1,17)	2,56 (1,23)
DMT ricevuti entro 2 anni prima della randomizzazione	213 (38)	211 (37)
Tempo trascorso dal primo sintomo alla randomizzazione (anni), media (DS)	7,63 (6,78)	7,65 (6,78)
Numero di recidive nell'ultimo anno prima dell'ingresso nello studio, media (DS)	1,2 (0,61)	1,3 (0,65)
Presenza di lesioni TI captanti gadolinio al basale*	226 (39,9)	256 (45,4)

Elaborato da Tab. 1, Rif. 1

\*Dal lettore centrale.<sup>1</sup>

**DMT:** trattamento modificante la malattia; **DS:** deviazione standard; **EDSS:** Expanded Disability Status Scale; **SM:** sclerosi multipla; **SMRR:** sclerosi multipla recidivante-remittente; **SMSP:** sclerosi multipla secondariamente progressiva.



## Endpoint primario<sup>1</sup>

### > Tasso di recidive annualizzato (ARR)\* fino alla fine dello studio<sup>1</sup>

**-30,5%**

( $p < 0,001$ )  
vs teriflunomide\*<sup>1</sup>

### **PONVORY<sup>®</sup> ha ridotto l'ARR del 30,5% rispetto a teriflunomide.<sup>1</sup>**

\*L'ARR era l'endpoint primario di efficacia, basato sul numero di recidive confermate per paziente per anno dal momento della randomizzazione fino alla fine dello studio (intesa come la fine del trattamento più il tempo di follow-up, secondo il principio dell'*intention to treat*).<sup>1</sup>

\* ARR medio: 0,202 vs 0,290; rapporto di incidenza: 0,695 (LC al 99%, 0,536-0,902);  $p < 0,001$ .<sup>1</sup>



## Endpoint secondari<sup>1</sup>

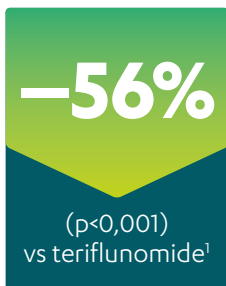
### > Variazione del punteggio nel dominio dei sintomi del FSIQ-RMS dal basale alla settimana 108\*<sup>1</sup>



PONVORY® ha portato a una variazione inferiore nel punteggio dei sintomi da affaticamento del FSIQ-RMS<sup>§</sup> rispetto a teriflunomide.<sup>1</sup>

La differenza media è stata di -3,57 punti sulla scala FSIQ-RMS (LC al 95%: -5,83--1,32; p=0,002) a favore di PONVORY® rispetto a teriflunomide (minimi quadrati di 0,01 vs 3,56 rispettivamente).<sup>1</sup>

### > Lesioni attive uniche combinate<sup>^</sup> (CUAL)<sup>1</sup>



PONVORY® ha ridotto del 56% il numero cumulativo di CUAL per anno alla RM cerebrale, rispetto a teriflunomide dal basale alla settimana 108.<sup>1</sup>

Numero medio di CUAL per anno: 1,405 per PONVORY® vs 3,164 per teriflunomide; rapporto di incidenza: 0,444 (LC al 95%: 0,364-0,542); p<0,001.<sup>1</sup>

### > Tempo all'accumulo della disabilità confermata<sup>°</sup> (CDA) per 12 settimane<sup>1</sup>



Il 10,8% dei pazienti trattati con PONVORY® ha mostrato tempo al CDA per 12 settimane rispetto al 13,2% dei pazienti trattati con teriflunomide.<sup>1</sup>

Il rischio di CDA a 12 settimane non differiva tra i due gruppi (10,1% vs 12,4%; hazard ratio, 0,83 [LC al 95%: 0,58-1,18]; p=0,29), e la procedura di test formale è stata interrotta, rendendo le analisi successive di natura esplorativa.<sup>1</sup>

\*Gli endpoint secondari comprendevano la variazione dei sintomi associati all'affaticamento dal basale alla settimana 108, misurato attraverso il dominio dei sintomi del FSIQ-RMS, un valido strumento di misurazione riferito dai pazienti.<sup>1</sup>

<sup>§</sup> Punteggi più alti indicano maggiore affaticamento.<sup>1</sup>

<sup>^</sup> Gli endpoint secondari comprendevano il numero cumulativo di CUAL alla RM, definite come nuove lesioni Gd+ in T1 più lesioni nuove o ingranditesi in T2 (senza doppio conteggio delle lesioni) dal basale alla Settimana 108.<sup>1</sup>

<sup>°</sup> Gli endpoint secondari comprendevano il tempo all'accumulo della disabilità confermata (CDA) per 12 settimane dal basale alla fine dello studio, definito come un aumento del punteggio EDSS (di almeno 1,5 punti con un punteggio EDSS al basale di 0,0; di almeno 1,0 con un punteggio EDSS al basale tra 1,0 e 5,0; o di almeno 0,5 con un punteggio EDSS al basale di 5,5 o superiore), confermato dopo 12 settimane e il tempo all'accumulo della disabilità confermata (CDA) per 24 settimane dal basale alla fine dello studio.<sup>1</sup>

**CDA:** accumulo di disabilità confermata; **CUAL:** lesioni attive uniche combinate; **EDSS:** Expanded Disability Status Scale; **FSIQ-RMS:** Fatigue Symptom and Impact Questionnaire-Relapsing Multiple Sclerosis; **LC:** limiti di confidenza; **RM:** risonanza magnetica.


**Sicurezza<sup>1</sup>**

**PONVORY<sup>®</sup> ha mostrato una percentuale simile di pazienti con almeno un TEAE rispetto a teriflunomide<sup>§1</sup>**

Nello studio OPTIMUM, gli eventi avversi riportati sono risultati in linea con l'esperienza precedente con PONVORY<sup>®</sup> e con altri modulatori del recettore di S1P.<sup>1</sup>

### > Incidenza di TEAE e TEAE gravi simile nei due gruppi<sup>1</sup>

Pazienti, n (%)	PONVORY <sup>®</sup> 20 mg (n=565)	TERIFLUNOMIDE 14 mg (n=566)
TEAE	502 (88,8)	499 (88,2)
AE seri	49 (8,7)	46 (8,1)
TEAE correlati all'interruzione del trattamento	49 (8,7)	34 (6,0)
TEAE fatali	0	2 (0,4)*

Elaborato da Tab. 3 e da testo, Rif. 1

**Nei pazienti trattati con PONVORY<sup>®</sup>, i TEAE associati a interruzione del trattamento più comunemente riportati sono stati: dispnea (6 [1,1%] vs 0 in teriflunomide), aumento dei livelli di ALT (5 [0,9%] vs 6 [1,1%] in teriflunomide), aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi (3 [0,5%] vs 5 [0,9%] in teriflunomide) ed edema maculare (6 [0,9%] vs 0 in teriflunomide).<sup>1</sup>**

**PONVORY<sup>®</sup> ha dimostrato tassi di interruzione del trattamento simili a teriflunomide.<sup>1</sup>**

<sup>§</sup>La percentuale di pazienti che hanno manifestato almeno un TEAE è stata simile tra i due gruppi (PONVORY<sup>®</sup>, 502 [88,8%]; teriflunomide, 499 [88,2%]).<sup>1</sup>

\*Uno a causa di insufficienza coronarica e uno a causa della SM.<sup>1</sup> Entrambi i decessi sono stati considerati dagli investigatori non associati al farmaco in studio.<sup>1</sup>

**AE:** eventi avversi; **ALT:** alanina aminotransferasi; **SM:** sclerosi multipla; **S1P:** sfingosina-1-fosfato; **TEAE:** evento avverso emergente dal trattamento.

> **TEAE più frequenti (verificati nel ≥10% di entrambi i gruppi)<sup>1</sup>**

TEAE, n (%)	PONVORY® 20 mg (n=565)	TERIFLUNOMIDE 14 mg (n=566)
Aumento dei livelli di ALT	110 (19,5)	53 (9,4)
Nasofaringite	109 (19,3)	95 (16,8)
Mal di testa	65 (11,5)	72 (12,7)
Infezione del tratto respiratorio superiore	60 (10,6)	59 (10,4)
Alopecia	18 (3,2)	72 (12,7)

Elaborato da testo, Rif. 1

**I TEAE più frequenti associati al trattamento con PONVORY® sono stati l'aumento di livelli di ALT, nasofaringite, mal di testa, infezione delle vie respiratorie superiori e alopecia.<sup>1</sup>**

**ALT:** alanina aminotransferasi; **TEAE:** evento avverso emergente dal trattamento.

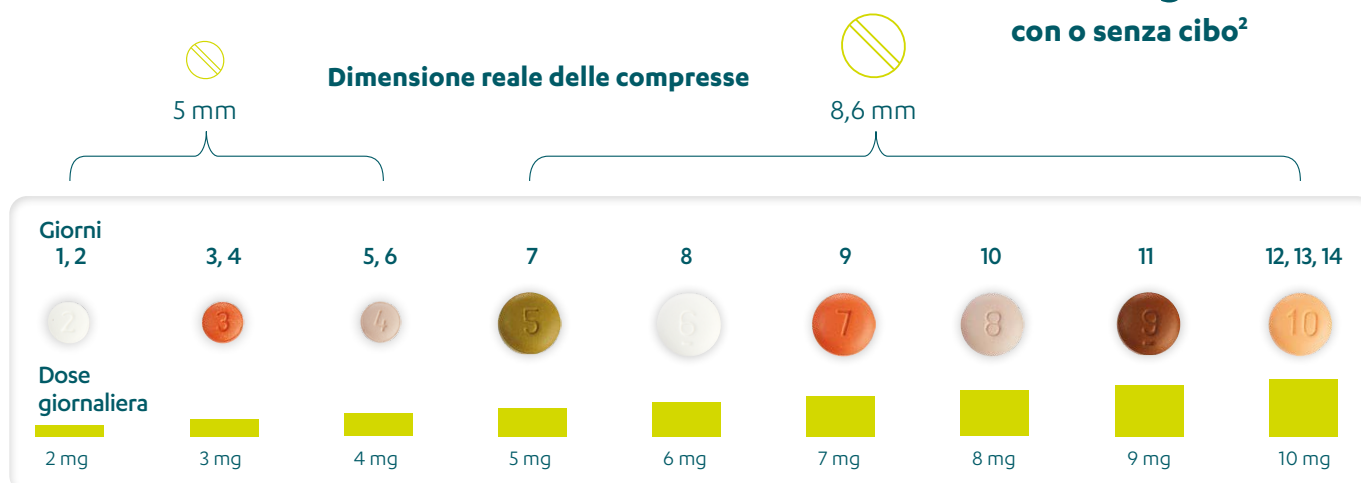
## Inizio del trattamento<sup>2</sup>

Il trattamento deve essere iniziato con la confezione di inizio del trattamento da 14 giorni<sup>2</sup>



**1 compressa  
1 volta al giorno**

con o senza cibo<sup>2</sup>



Elaborazione grafica da Tab. 1 e da testo, Rif. 2

## Dose di mantenimento<sup>2</sup>

Dopo il completamento della titolazione della dose, la dose di mantenimento raccomandata di PONVORY® è una compressa da 20 mg assunta per via orale una volta al giorno.<sup>2</sup>



Dimensione reale della compressa



8,6 mm<sup>2</sup>

Elaborazione grafica da testo, Rif. 2

## Confezione di inizio trattamento<sup>2</sup>



## Confezione di mantenimento<sup>2</sup>





## In caso di interruzione del trattamento<sup>2</sup>



Ripresa della terapia dopo l'interruzione del trattamento durante la titolazione della dose o il periodo di mantenimento:<sup>2</sup>

**<4**

**Meno di 4 dosi consecutive dimenticate**

Riprendere il trattamento con la prima dose saltata

**≥4**

**4 o più dosi consecutive dimenticate**

Ricominciare il trattamento dal giorno 1 (2 mg) del regime di titolazione\*

Elaborazione grafica da testo, Rif. 2

\*Se vengono saltate 4 o più dosi consecutive, ricominciare il trattamento dal giorno 1 (2 mg) del regime di titolazione (nuova confezione di inizio del trattamento).<sup>2</sup>



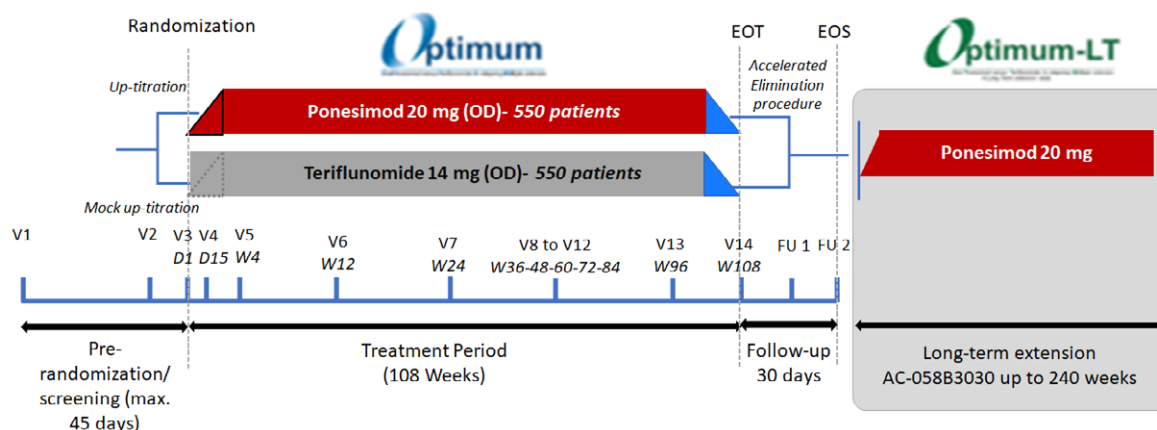
**Per ogni ulteriore informazione sull'efficacia e  
gli effetti collaterali del medicinale  
fare riferimento al Riassunto delle  
Caratteristiche del Prodotto di PONVORY®**



**Clicca qui per accedere al RCP di PONVORY® in italiano**

## eFigura 1, Rif. 1

eFigure 1. Study Design



D: day; EOS: End of study; EOT: end of treatment; FU: Follow-up; M; Month; V: visit; W: week

## Tabella 1, Rif. 1

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics in the Full Analysis Set

Characteristic	Patients, No. (%)	
	Ponesimod, 20 mg (n = 567)	Teriflunomide, 14 mg (n = 566)
Female	363 (64.0)	372 (65.7)
Age, mean (SD), y	36.7 (8.74)	36.8 (8.74)
White race	551 (97.2)	553 (97.7)
Baseline Expanded Disability Status Scale >3.5 strata	94 (16.6)	95 (16.8)
Disease-modifying treatment received within 2 y prior to randomization	213 (38)	211 (37)
Baseline Expanded Disability Status Scale score, mean (SD)	2.57 (1.17)	2.56 (1.23)
Time since first symptom at randomization, mean (SD), y	7.63 (6.78)	7.65 (6.78)
Relapses in last year prior to study entry, mean (SD), No.	1.2 (0.61)	1.3 (0.65)
Multiple sclerosis subtype		
Relapsing-remitting	552 (97.4)	552 (97.5)
Secondary progressive	15 (2.6)	14 (2.5)
Fatigue symptom score at baseline, mean (SD) <sup>a</sup>	31.9 (20.4)	32.8 (19.1)
Presence of gadolinium-enhancing T1 lesions at baseline <sup>b</sup>	226 (39.9)	256 (45.4)
Volume of T2-weighted lesions, mean (SD), mm <sup>3</sup>	8301.4 (10 346.28)	9489.2 (11 265.42)
Highly active disease <sup>c</sup>	202 (35.6)	200 (35.3)

<sup>a</sup> Based on Fatigue Symptom and Impact Questionnaire-Relapsing Multiple Sclerosis.

<sup>b</sup> From the central reader.

<sup>c</sup> Two or more relapses within the 1 year prior to study entry, a baseline Expanded Disability Status Scale score more than 2, and baseline magnetic resonance imaging or 1 or more gadolinium-enhancing T1 lesion; or any disease-modifying treatment received within 12 months prior to randomization and 1 or both of the following: (1) 1 or more relapse within 1 year prior to study entry and baseline magnetic resonance imaging either with 1 or more gadolinium-enhancing T1 lesion and/or 9 or more T2-weighted lesions or (2) a number of relapses within 1 year prior to study entry equal to or greater than the number of relapses between 2 years and 1 year prior to study entry, for patients with 1 or more relapse within the 2 years prior to study entry.

## Tabella 3, Rif. 1

**Table 3. Overview of Adverse Events in Safety Analysis Set**

Characteristics	Patients, No. (%)	
	Ponesimod, 20 mg (n = 565)	Teriflunomide, 14 mg (n = 566)
TEAEs	502 (88.8)	499 (88.2)
≥1 TEAEs in either group leading to treatment discontinuation, by system organ class terms <sup>a</sup>	49 (8.7)	34 (6.0)
Investigations	12 (2.1)	10 (1.8)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	7 (1.2)	NA
Eye disorders	5 (0.9)	NA
Gastrointestinal disorders	4 (0.7)	4 (0.7)
Blood and lymphatic system disorders	3 (0.5)	2 (0.4)
General disorders and administration site conditions	3 (0.5)	2 (0.4)
Hepatobiliary disorders	3 (0.5)	2 (0.4)
Pregnancy, puerperium, and perinatal conditions	3 (0.5)	3 (0.5)
Vascular disorders	3 (0.5)	NA
Nervous system disorders	2 (0.4)	4 (0.7)
Social circumstances	2 (0.4)	1 (0.2)
Cardiac disorders	1 (0.2)	2 (0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.2)	2 (0.4)
Adverse event of special interest <sup>b</sup>		
Hepatobiliary disorders or liver test result abnormality		
End of treatment plus 1 d	128 (22.7)	69 (12.2)
End of treatment plus 15 d	145 (25.7)	82 (14.5)
≥1 Serious adverse event	2 (0.4)	4 (0.7)
Hypertension	57 (10.1)	51 (9.0)
Pulmonary events	45 (8.0)	15 (2.7)
Effect on heart rate and rhythm plus hypotension on day 1	12 (2.1)	2 (0.4)
Herpetic infection	27 (4.8)	27 (4.8)
Infection <sup>c</sup>	9 (1.6)	5 (0.9)
Seizure	8 (1.4)	1 (0.2)
Macular edema	6 (1.1)	1 (0.2) <sup>d</sup>
Skin malignant condition	5 (0.9) <sup>e</sup>	1 (0.2) <sup>f</sup>
Nonskin malignant condition	1 (0.2)	1 (0.2)
Fatal TEAEs	NA	2 (0.4) <sup>g</sup>
Serious adverse events (n ≥1 in either group by system organ class terms)	49 (8.7)	46 (8.1)
Nervous system disorders	9 (1.6)	6 (1.1)
Infections and infestations	7 (1.2)	4 (0.7)
Gastrointestinal disorders	6 (1.1)	4 (0.7)
Neoplasms, benign, malignant, and unspecified, including cysts and polyps	6 (1.1)	3 (0.5)
Surgical and medical procedures	5 (0.9)	1 (0.2)
Injury, poisoning, and procedural complications	4 (0.7)	7 (1.2)
Kidney and urinary disorders	4 (0.7)	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (0.5)	4 (0.7)
Reproductive system and breast disorders	3 (0.5)	6 (1.1)

(continued)

**Table 3. Overview of Adverse Events in Safety Analysis Set (continued)**

Characteristics	Patients, No. (%)	
	Ponesimod, 20 mg (n = 565)	Teriflunomide, 14 mg (n = 566)
Hepatobiliary disorders	2 (0.4)	7 (1.2)
Investigations	2 (0.4)	3 (0.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	2 (0.4)	1 (0.2)
Vascular disorders	2 (0.4)	2 (0.4)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.2)	1 (0.2)
Psychiatric disorders	1 (0.2)	2 (0.4)
Cardiac disorders	0	2 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (0.2)

Abbreviations: NA, not applicable; TEAE, treatment-emergent adverse events.

<sup>a</sup> Only system organ classes with at least 2 events in at least 1 treatment arm are displayed.

<sup>b</sup> Up to end of treatment plus 15 days, unless otherwise specified.

<sup>c</sup> Infection adverse event of special interests were identified by the adverse events from the infections and infestations system organ class, only if reported as serious or severe.

<sup>d</sup> Adverse event macular hole was not confirmed as macular edema.

<sup>e</sup> Two with basal cell carcinoma, 2 with excision of preexisting benign lesions (nevus), and 1 with malignant melanoma.

<sup>f</sup> One with basal cell carcinoma.

<sup>g</sup> One because of coronary artery insufficiency and 1 because of multiple sclerosis.

## Tabella 1, Rif. 2

### Tabella 1. Regime di titolazione della dose

Giorno di titolazione	Dose giornaliera
Giorni 1 e 2	2 mg
Giorni 3 e 4	3 mg
Giorni 5 e 6	4 mg
Giorno 7	5 mg
Giorno 8	6 mg
Giorno 9	7 mg
Giorno 10	8 mg
Giorno 11	9 mg
Giorni 12, 13 e 14	10 mg



**Modulatore orale di seconda generazione altamente selettivo del S1P<sub>1</sub>R, per il trattamento della SM.<sup>3</sup>**



**Studio OPTIMUM: efficacia superiore rispetto a teriflunomide e profilo di sicurezza in linea con altri modulatori di S1P.<sup>1</sup>**



**1 compressa 1 volta al giorno.<sup>2</sup>  
Con o senza cibo.<sup>2</sup>**



**Inizio del trattamento con la confezione da 14 giorni con incremento della dose.<sup>2</sup> Successivamente, continuare con la confezione di mantenimento.<sup>2</sup>**



**Emivita di eliminazione di circa 33 ore.<sup>2</sup> Recupero della conta linfocitaria a livelli normali entro 1 settimana dall'interruzione.<sup>4</sup>**

**S1P:** sfingosina-1-fosfato; **S1P<sub>1</sub>R:** recettore 1 della sfingosina-1-fosfato; **SM:** sclerosi multipla.

1. Kappos L, et al. JAMA Neurol. 2021;78(5):558-67+Supplemental Content (Appendice 1).

2. PONVORY®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Edizione corrente.

3. Ruggieri S, et al. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2022;12:61-73.

4. D'Ambrosio D, et al. Ther Adv Chronic Dis. 2016;7(1):18-33.

5. Olsson T, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(11):1198-208.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>