

Review Article

Safety and Efficacy of Fingolimod Compared to Placebo in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis Study

Hamidreza Dehghan¹ , Nastaran Kheirollah Nezhad^{2*} , Davood Kashipazha³ ,
Mehrdad Sharifi⁴ 

^{1,2} Department of Health Technology Assessment, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

³ Department of Neurology, School of Medicine, Golestan Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

⁴ Department of Public Health, School of Public Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

* **Corresponding Author:**
Nastaran Kheirollah Nezhad; Department of Health Technology Assessment, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Email:
nastaran.kheirollah@gmail.com

Received: 07 Mar, 2021
Accepted: 16 Mar, 2021

Abstract

Background and Objectives: Multiple sclerosis (MS) is a disease that involves an individual's central nervous system and can affect many aspects of his/her life. This study was conducted to evaluate the safety and efficacy of fingolimod compared to placebo in the treatment of relapsing MS.

Methods: A detailed research was carried out on Medline, Web of Sciences, the Cochran Library, Embase, and Scopus databases within January-December 2020. The studies were evaluated regarding the effectiveness of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the safety of complications. A random model with a 95% confidence interval was used for data analysis. To evaluate the heterogeneity of the studies I² test was used in this research. The Cochran risk of bias tool checklist was applied to assess the quality of the study methodology.

Results: The results indicated that in 3 and 1 studies fingolimod was used at a dose of 1.25 and 0.5 mg, respectively. Based on the findings, the use of fingolimod at a dose of 0.59 mg was effective in improving patients. The patients receiving fingolimod 1.25 mg were more likely to have lymphopenia than patients taking placebo.

Conclusion: Finally, the findings of this study showed that the use of fingolimod was effective on the EDSS index, compared to placebo. Doctors can use this drug to improve EDSS and the quality of life of patients.

Keywords: Fingolimod; Meta-analysis; Multiple sclerosis; Placebos; Systematic review.

DOI: 10.29252/qums.14.12.61

ایمنی و اثربخشی داروی فینگولیمود در مقایسه با پلاسبو در درمان مولتیپل اسکلروزیس عودکننده: یک مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز

حمیدرضا دهقان^۱ ، نسترن خیراله‌نژاد^{۲*} ، داوود کاشی‌پزها^۳ ، مهرداد شریفی^۴ 

چکیده

زمینه و هدف: در بیماری مولتیپل اسکلروزیس سیستم عصبی مرکزی افراد درگیر می‌شود و ابعاد مختلف زندگی فرد تحت تأثیر قرار می‌گیرد. این مطالعه مروری با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی داروی فینگولیمود در مقایسه با پلاسبو در درمان مولتیپل اسکلروزیس عودکننده انجام شد. **روش بررسی:** از ژانویه ۲۰۰۰ تا دسامبر ۲۰۲۰ پایگاه‌های اطلاعاتی Medline، Web of Sciences (WOS)، The Cochran Library، Embase و Scopus جست‌وجو شدند. برای ارزیابی اثربخشی شاخص Expanded Disability Status Scale (EDSS) و ارزیابی ایمنی عوارض مطالعات بررسی شدند. برای تحلیل داده‌ها از مدل تصادفی با فاصله اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد. به‌منظور ارزیابی هتروژنیته مطالعات از تست I² استفاده شد. برای بررسی کیفیت روش‌شناسی مطالعات از چک‌لیست Cochrane risk of bias tool استفاده شد.

یافته‌ها: سه مطالعه از فینگولیمود با دُز ۱/۲۵ و یک مطالعه از دُز ۰/۵ میلی‌گرم استفاده کرده بودند. نتایج نشان داد استفاده از داروی فینگولیمود به میزان ۰/۵۹ در بهبود بیماران مؤثر بوده است. بیمارانی که داروی فینگولیمود را با دُز ۱/۲۵ میلی‌گرم مصرف می‌کردند، در مقایسه با بیمارانی که پلاسبو مصرف می‌کردند، Lymphopenia بیشتر مشاهده شده بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد استفاده از داروی فینگولیمود در مقایسه با پلاسبو بر شاخص EDSS مؤثر بوده است. پزشکان می‌توانند از این دارو برای بهبود EDSS و ارتقای کیفیت زندگی بیماران استفاده کنند.

کلیدواژه‌ها: پلاسبوها؛ فینگولیمود؛ متاآنالیز؛ مولتیپل اسکلروزیس؛ مرور سیستماتیک.

۱، ۲ گروه ارزیابی فناوری سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۳ گروه بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۴ گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات:

نسترن خیراله‌نژاد؛ گروه ارزیابی فناوری سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
nastaran.kheirollah@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۲۶

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Dehghan H, Kheirollah Nezhad N, Kashipazha D, Sharifi M. Safety and Efficacy of Fingolimod Compared to Placebo in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis Study. Qom Univ Med Sci J 2021;14(12):61-69. [Full Text in Persian]

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS: Multiple Sclerosis) نوعی اختلال مزمن پیش‌رونده و به‌شدت ناتوان‌کننده با عواقب اجتماعی و اقتصادی زیادی است. ام‌اس در سراسر دنیا مشکلاتی را برای سیستم سلامت ایجاد کرده است (۱). این بیماری خودایمن نوعی بیماری در سیستم عصبی مرکزی است که علت به‌وجود آمدن آن به‌صورت واضح مشخص نیست (۲). عوامل متعددی می‌تواند باعث ابتلا به این بیماری شود؛ مانند نقص سیستم ایمنی، استرس، سابقه ابتلا به بیماری‌های عفونی و ... (۳). این بیماری مزمن با بروز ناگهانی و غیر قابل پیش‌بینی باعث استرس‌های گوناگون در فرد می‌شود و ابعاد مختلف زندگی فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴). مولتیپل اسکلروزیس بیشتر در سنین ۲۰ تا ۴۰ سالگی اتفاق می‌افتد و تخمین زده می‌شود حدود ۲/۵ میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا شده‌اند. ابتلا در زنان بیشتر از مردان گزارش شده است (۵). در حال حاضر درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد و صرفاً از برخی داروها برای تعدیل و کاهش کنترل حملات، علائم یا هر دو مورد استفاده می‌شود (۶). فینگولیمود یکی از داروهایی است که در این بیماری استفاده می‌شود. مکانیسم اصلی این دارو ناشناخته است. فینگولیمود فسفات نوعی متابولیت فعال فینگولیمود است که با اتصال به گیرنده‌های اسفنگوزین-۱-فسفات، باعث کاهش خروج لنفوسیت‌ها از غدد لنفاوی و مهاجرت آن‌ها به سیستم اعصاب مرکزی و در نتیجه کاهش التهاب اعصاب می‌شود (۷). پزشکان تلاش می‌کنند از داروهایی برای درمان بیماران استفاده کنند که اثربخشی زیاد و عوارض کمتری داشته باشند (۸). در سال‌های اخیر مطالعات مختلفی برای بررسی اثربخشی و ایمنی داروهای مرتبط با مولتیپل اسکلروزیس انجام شده است (۹-۱۱).

مولتیپل اسکلروزیس عودکننده پیامدهای جبران‌ناپذیری در بیماران دارد و زمینه‌ساز بسیاری از بیماری‌های دیگر است. در ایران با وجود مطالعات متعددی که در زمینه این بیماری انجام شده است، مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیزی در این زمینه وجود ندارد؛ لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه اثربخشی و مشاهده عوارض داروی فینگولیمود در مقایسه با پلاسبو در مطالعات انجام‌شده در سراسر دنیا انجام شد. یافته‌های این مطالعه

می‌تواند شواهد مناسبی را برای استفاده بیشتر از این دارو به‌منظور کمک به بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس فراهم کند.

روش بررسی

این مطالعه بر اساس «PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses» گزارش شد.

استراتژی جست‌وجو

برای شناسایی مطالعات مرتبط، جست‌وجو به‌صورت اینترنتی در پایگاه‌های ملی و بین‌المللی PubMed/Medline، Web of Sciences (WOS)، The Cochran Library، Embase و Scopus و همچنین موتور جست‌وجوی Google Scholar بدون محدودیت زمانی تا دسامبر ۲۰۲۱ انجام شد. برای اطمینان بیشتر و انجام جست‌وجوی دستی، منابع مقالات یافت‌شده نیز بررسی شد. درنهایت منابع به کار برده‌شده در مقالات برای دسترسی به سایر مطالعات مرتبط بررسی شد. همچنین مجلات مرتبط با بیماری‌های مغز و اعصاب بر اساس عناوین مقالات، سایت‌های تخصصی مرتبط و نیز پایگاه‌های NICE بررسی شد تا هیچ مطالعه‌ای از دست نرود. برای جست‌وجو در پایگاه‌های انگلیسی‌زبان از معادل Mesh کلمات شامل relapsing multiple sclerosis و randomized controlled trial و Placebo، Fingolimod و ترکیب عملگرهای بولی (AND و OR) استفاده شد.

روش گردآوری داده‌ها

دو محقق به‌صورت مستقل در پایگاه‌های ذکرشده جست‌وجو کردند. موارد احتمالی اختلاف نظر با مراجعه به نفر سوم، از طریق بحث و گفت‌وگو حل شد. داده‌های اساسی مورد نیاز مطالعه برای تجزیه و تحلیل شامل داده‌های مربوط به نام نویسنده، ایمنی و اثربخشی داروی فینگولیمود، سال و محل انجام تحقیق، حجم نمونه، نحوه سنجش داده‌ها، روش انجام طرح و همچنین مطالعاتی در زمینه درمان مولتیپل اسکلروزیس بود. بر اساس توضیحات ارائه‌شده طی جست‌وجو ۱۴۳ مقاله یافت شد و پس از مرور سیستماتیک و ارزیابی نهایی، ۵۶ مقاله وارد مرحله متاآنالیز شدند و درنهایت ۴ مقاله انتخاب شد. سایر مقالات به دلایلی از جمله

شدند: نام نویسنده اول، سال انتشار، کشور محل اجرای مطالعه، تعداد بیماران، میانگین سنی بیماران، داروها، دُز و دوره زمانی استفاده شده، پیامدها و عوارض گزارش شده.

روش تحلیل داده‌ها

برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار Review Manager نسخه ۵/۳ استفاده شد. مقدار $P < 0/05$ در نظر گرفته شد. برای ارزیابی اثربخشی، شاخص Expanded Disability Status Scale (EDSS) در نظر گرفته شد. از مدل تصادفی و شاخص standardized mean difference (SMD) نیز استفاده شد. برای ارزیابی عوارض از شاخص Odds ratio (OR) استفاده شد. نتایج بر اساس فاصله اطمینان ۹۵ درصد استخراج شد. برای بررسی هتروژنیتی بین مطالعات از تست I2 استفاده شد. چون تعداد مطالعات کمتر از ۱۰ مورد بود، امکان بررسی سوگیری انتشار و متارگرسیون وجود نداشت.

یافته‌ها

بر اساس بررسی‌های انجام شده در زمینه ایمنی و اثربخشی داروی فینگولیمود در مقایسه با پلاسبو در درمان مولتیپل اسکلروزیس عودکننده شامل مقالات چاپ شده در مجلات داخلی و خارجی و جست‌وجو در پایگاه‌های Web of Sciences تعداد ۸۹ مقاله، PubMed تعداد ۱۲۰ مقاله، ScienceDirect تعداد ۳۶۰ مقاله و در موتور جست‌وجوی Scholar Google تعداد ۵۴۳ مقاله به دست آمد. سپس با توجه به شرایط اولیه ورود به مطالعه و بر اساس بررسی‌های اولیه با حذف مقالات تکراری و غیرمرتبط با موضوع مطالعه تعداد ۵۶ مطالعه انتخاب شدند. در نهایت با حذف ۴۸ مقاله و حذف ۸ مقاله طی بررسی‌های ثانویه، ۴ مقاله وارد فرایند متاآنالیز شد (۱۲-۱۵). روند انتخاب مطالعات در شکل ۱ آمده است. مهم‌ترین ویژگی‌های مطالعات در جدول ۱ آمده است. ارزیابی کیفیت مطالعات با استفاده از چک‌لیست Cochrane risk of bias tool انجام شد و در شکل ۲ آمده است.

اثربخشی

به‌منظور بررسی اثربخشی، ۴ مطالعه انتخاب شد. سه مطالعه از

نداشتن یکی از معیارهای ورود و خروج مدنظر، ارائه‌ندادن اطلاعات صحیح، تکراری بودن نتایج و پرداختن به سایر اثرات گناه از مطالعه حذف شدند.

معیارهای ورود به مطالعه

۱. مطالعاتی که بیماران مورد نظر به بیماری relapsing multiple sclerosis مبتلا بودند.
۲. مطالعاتی که طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده داشتند.
۳. مطالعاتی که در مجلات دارای peer-review چاپ شده بودند.
۴. مطالعاتی که در یک بازوی فینگولیمود و در یک بازوی دیگر پلاسبو بودند.
۵. مطالعاتی که داده‌های آن‌ها واضح بود.
۶. مطالعاتی که به زبان انگلیسی منتشر شده بودند.
۷. مطالعاتی که متن کامل آن‌ها در دسترس بود.
۸. مطالعاتی که روی بیماران بالای ۱۸ سال مبتلا به RRMS بر اساس معیار مک‌دونالد انجام شده بود.

معیارهای خروج از مطالعه

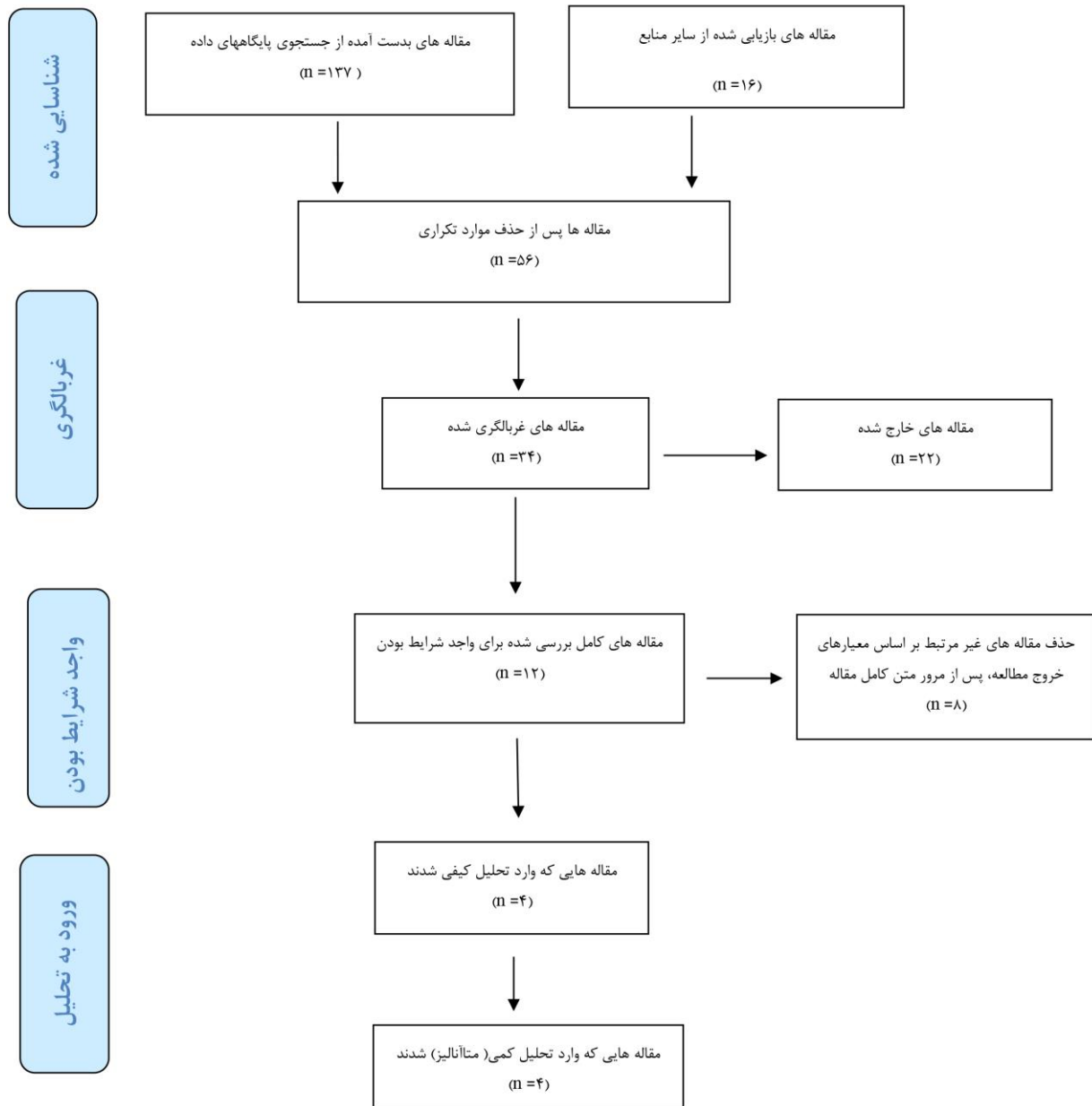
۱. مطالعاتی که بیماران به‌جز بیماری relapsing multiple sclerosis بیماری‌های دیگری داشتند.
۲. مطالعاتی که به زبان غیرانگلیسی بودند.
۳. مطالعاتی که داده‌های آن‌ها برای تحلیل واضح نبود.
۴. مطالعاتی که طراحی آن‌ها کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی نبود.

ارزیابی کیفیت مطالعات

برای ارزیابی کیفیت روش‌شناسی مطالعات از چک‌لیست Cochrane risk of bias tool استفاده شد. این چک‌لیست ۷ آیتم دارد و برای پاسخ به هر آیتم از سه پاسخ low risk، high risk و unclear استفاده شد.

استخراج داده‌ها

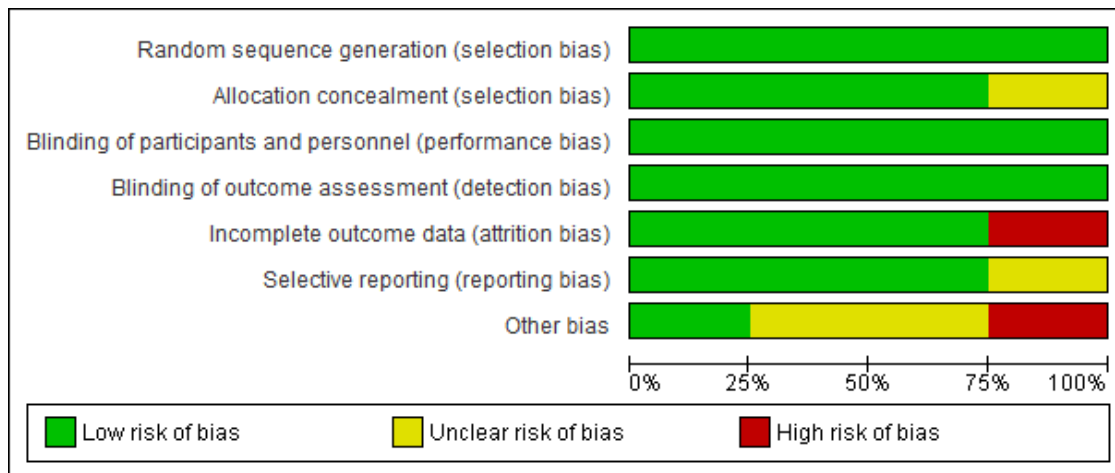
دو نویسنده به‌صورت مستقل داده‌ها را استخراج کردند. بعد از انتخاب مطالعات، بر اساس معیارهای مطالعه این داده‌ها استخراج



شکل شماره ۱: فلوجارت مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک و متاآنالیز

جدول شماره ۱: مهم ترین مشخصات مطالعات انتخاب شده

نویسنده اول	سال انتشار	کشور	داروها	سن (سال) میانگین (انحراف معیار)	تعداد شرکت کنندگان	دوره بیماری، میانگین (انحراف معیار)
کاپاس	۲۰۱۰	سوئیس	فینگولیمود ۱،۲۵ میلی گرم	۳۸ (۱۹-۶۰)	۲۴۹	۸/۶ (۰/۳-۵۰/۲)
سیدا	۲۰۱۲	ژاپن	پلاسبو	۳۷/۱ (۱۹-۵۶)	۹۴	۸/۴ (۰/۲-۲۸/۲)
کلبرس	۲۰۱۴	امریکا	فینگولیمود ۱،۲۵ میلی گرم	۳۶ (۹/۳)	۵۷	۷/۱ (۵/۳)
لابین	۲۰۱۶	۱۸ کشور	پلاسبو	۳۵ (۸/۹)	۵۷	۸/۲ (۷/۳)
			فینگولیمود ۱،۲۵ میلی گرم	۳۶/۵ (۱۸-۵۵)	۲۵۱	۱۰/۸ (۸/۲)
			پلاسبو	۴۸/۵ (۸/۶)	۲۵۵	۱۰/۶ (۷/۹)
			فینگولیمود ۰،۵ میلی گرم	۴۸/۵ (۸/۶)	۳۳۶	۵/۸ (۲/۵)
			پلاسبو	۴۸/۵ (۸/۳)	۴۸۷	۵/۹ (۲/۴)



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Calabresi 2014	+	?	+	+	-	?	-
Kappos 2010	+	+	+	+	+	+	?
Lublin 2016	+	+	+	+	+	+	?
Saida 2012	+	+	+	+	+	+	+

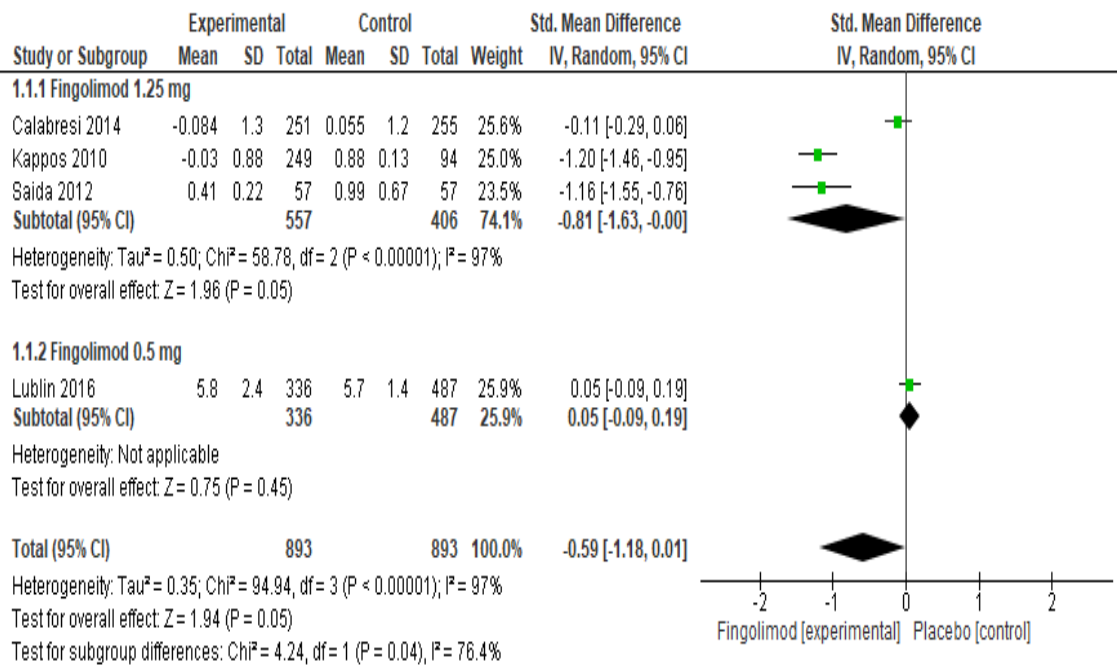
شکل شماره ۲: ارزیابی کیفیت روش‌شناسی مطالعات انتخاب‌شده

شکل ۳ آمده است.

ایمنی

برای بررسی مقایسه عوارض داروی فینگولیمود با پلاسبو در مطالعات انتخاب‌شده، با توجه به داده‌ها ۷ عارضه تعیین و تحلیل شد. در سه مطالعه که دارو از فینگولیمود با دُز ۱/۲۵ استفاده شده بود، قابلیت تحلیل وجود داشت. OR محاسبه‌شده برای عوارض در جدول ۲ آمده است.

فینگولیمود با دُز ۱/۲۵ و یک مطالعه از دُز ۰/۵ میلی‌گرم استفاده کرده بود. برای بررسی اثر بخشی از شاخص (EDSS: Expanded Disability Status Scale) بر اساس مدل تصادفی استفاده شد که به دلیل استفاده از میانگین‌ها در متآنالیز، نتیجه نهایی به صورت تفاوت میانگین استاندارد (SMD) بیان شده است که معادل $SMD = -0.59$ (CI 95% : -1.18 to 0.01) می‌باشد. نتایج نشان داد استفاده از داروی فینگولیمود به میزان ۰/۵۹ در بهبود بیماران مؤثر بوده است. نتایج این تحلیل در



شکل شماره ۳: مقایسه اثربخشی داروی فینگولیمود در مقایسه با پلاسبو بر شاخص EDSS

خط اول درمان ام اس عودکننده-بهبودیابنده و اتحادیه اروپا در سال ۲۰۱۱ این دارو را داروی خط دوم درمان پذیرفت (۱۶، ۱۲، ۱). تفاوت در نحوه پذیرش توسط دو سیستم آمریکا و اروپا ناشی از نحوه نگرش آن‌ها به بهداشت و نظام سلامت است؛ چراکه در آمریکا تأکید بر کارایی دارو و در اروپا تأکید بر سلامتی دارو است (۱۹-۱۷). درخصوص عوارض مشاهده شده در بیمارانی که داروی فینگولیمود با دوز ۱/۲۵ میلی گرم را مصرف می کردند، در مقایسه با بیمارانی که پلاسبو مصرف می کردند، در گروه اول Lymphopeni بیشتر مشاهده شده بود که از نظر آماری معنی دار بود. در برخی مطالعات عوارض مصرف فینگولیمود در مقایسه با برخی داروها بیشتر گزارش شده و سبب قطع دارو از سوی بیماران شده است (۲۳-۲۰).

این مطالعه محدودیت‌هایی داشت. تعداد مطالعاتی که برای تحلیل انتخاب شدند، کم بود و از این جهت برای اظهار نظر قوی تر باید مطالعات بیشتری درخصوص فینگولیمود صورت گیرد. با انجام مطالعات بیشتر، شواهد ارزشمندی تری برای قضاوت درخصوص استفاده از این دارو به صورت گسترده فراهم می شود. مطالعات انتخاب شده فقط به زبان انگلیسی بودند و از این جهت ممکن است مطالعات زبان‌های دیگر چاپ شده باشند و بر یافته‌های این

جدول شماره ۲: عوارض مشاهده داروی فینگولیمود در مقایسه با پلاسبو در مطالعات انتخاب شده

Odds ratio (OR) 95 CI	عوارض
۱ (۰/۸۰ - ۱/۲۵)	نازوفارنژیت
۰/۹۴ (۰/۲۴ - ۳/۷۲)	برونشیت
۱/۱۸ (۰/۸۷ - ۱/۶۲)	سردرد
۱/۲۶ (۰/۸۹ - ۱/۷۹)	سرگیجه
۱/۳۴ (۰/۹۴ - ۱/۹۱)	اسهال
۱/۰۴ (۰/۷۶ - ۱/۴۲)	تهوع
۱۶/۰۸ (۴/۴۸ - ۵۷/۶۹)	لنفوبنی

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد استفاده از داروی فینگولیمود در مقایسه با پلاسبو در مطالعاتی که انتخاب شده بودند، باعث کاهش شاخص EDSS شد. این کاهش در دارو با دوز ۱/۲۵ میلی گرم مشهود بود. بر اساس عملکرد این دارو، کاهش التهاب در بیماران این مطالعات مشاهده شد (۱۶). بررسی EDSS قبل و بعد از درمان در دو گروه نشان داد بیماران دریافت کننده فینگولیمود بهبودی بیشتری نسبت به گروه پلاسبو داشتند. تفاوت یافته‌ها در مطالعات انتخاب شده متغیر بود (۱۷). سازمان غذا و داروی آمریکا در سال ۲۰۱۰ فینگولیمود را داروی

وسعی از بیماران ممنوع است. از این رو، استفاده از فینگولیمود به عنوان خط اول درمان در این بیماری منوط به شرایط بالینی بیمار، شدت بیماری، سیر بیماری و نظر پزشک متخصص است. ضمن اینکه مطالعات بیشتر برای تعیین تأثیر این دارو در درمان نیز پیشنهاد می شود.

مطالعات تأثیر بگذارند. هتروژنیته زیاد مشاهده شده در مطالعات می تواند ناشی از تفاوت روش شناسی مطالعات باشد. ضمن اینکه شرایط انجام مطالعات و تفاوت بیماران نیز می تواند بر یافته ها تأثیر گذار باشد.

نتیجه گیری

داروی فینگولیمود در درمان relapsing multiple sclerosis منجر به کاهش شاخص EDSS و بهبود مطلوب تر سیر بالینی بیماری در مقایسه با پلاسبو می شود؛ اما مصرف این دارو با بروز عوارضی نیز همراه است. همچنین مصرف این دارو در طیف

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پژوهش نستر خیراله نژاد در دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد است. از تمام افرادی که در این پژوهش همراهی داشتند، تشکر و قدردانی می کنیم.

References:

- Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L, Mehta R, Pelletier C, Kao D, et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res* 2020;9(4):275-85. DOI: [10.2217/cer-2019-0169](https://doi.org/10.2217/cer-2019-0169)
- Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, 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(11):1021-33. DOI: [10.1016/S1474-4422\(19\)30238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30238-8)
- Comi G, Hartung HP, Bakshi R, Williams IM, Wiendl H. Benefit-risk profile of sphingosine-1-phosphate receptor modulators in relapsing and secondary progressive multiple sclerosis. *Drugs* 2017;77(16):1755-68. DOI: [10.1007/s40265-017-0814-1](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0814-1)
- Fragoso YD, Alves-Leon SV, Becker J, Brooks JB, Correa EC, Damasceno A, et al. Safety of switching from natalizumab straight into fingolimod in a group of JCV-positive patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(8):650-2. DOI: [10.1590/0004-282X20160090](https://doi.org/10.1590/0004-282X20160090)
- Thomas K, Proschmann U, Ziemssen T. Fingolimod hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(15):1649-60. DOI: [10.1080/14656566.2017.1373093](https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1373093)
- Huwiler A, Zangemeister-Wittke U. The sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod as a therapeutic agent: Recent findings and new perspectives. *Pharmacol Ther* 2018;185:34-49. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2017.11.001](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.001)
- Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci* 2013;328(1-2):9-18. DOI: [10.1016/j.jns.2013.02.011](https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.02.011)
- Yang T, Tian X, Chen CY, Ma LY, Zhou S, Li M, et al. The efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing multiple sclerosis: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86(4):637-45. DOI: [10.1111/bcp.14198](https://doi.org/10.1111/bcp.14198)
- Chew WS, Wang W, Herr DR. To fingolimod and beyond: the rich pipeline of drug candidates that target S1P signaling. *Pharmacol Res* 2016;113(Pt A):521-32. DOI: [10.1016/j.phrs.2016.09.025](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.025)
- Amato MP, Fonderico M, Portaccio E, Pastò L, Razzolini L, Prestipino E, et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain* 2020;143(10):3013-24. DOI: [10.1093/brain/awaa251](https://doi.org/10.1093/brain/awaa251)
- Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2020;9(18):1255-74. DOI: [10.2217/cer-2020-0122](https://doi.org/10.2217/cer-2020-0122)

12. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387-401. DOI: [10.1056/NEJMoa0909494](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494)
13. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(6):545-56. DOI: [10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3)
14. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(9):1269-77. DOI: [10.1177/1352458511435984](https://doi.org/10.1177/1352458511435984)
15. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387(10023):1075-84. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01314-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01314-8)
16. Hughes R, Dalakas MC, Merkies I, Latov N, Léger JM, Nobile-Orazio E, et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2018;17(8):689-98. DOI: [10.1016/S1474-4422\(18\)30202-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30202-3)
17. Cree BAC, Cutter G, Wolinsky JS, Freedman MS, Comi G, Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19(12):988-97. DOI: [10.1016/S1474-4422\(20\)30347-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30347-1)
18. Zajicek J, Ball S, Wright D, Vickery J, Nunn A, Miller D, et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12(9):857-65. DOI: [10.1016/S1474-4422\(13\)70159-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70159-5)
19. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler* 2016;22(13):1719-31. DOI: [10.1177/1352458516667568](https://doi.org/10.1177/1352458516667568)
20. Mankinen P, Lundström T, Soini E, Sumelahti ML, Ruutinen J, Niskala U, et al. Cost assessment modelling of treatments for highly active relapsing multiple sclerosis. *Adv Ther* 2020;37(2):800-18. DOI: [10.1007/s12325-019-01186-z](https://doi.org/10.1007/s12325-019-01186-z)
21. Lucchetta RC, Oliveira ML, Bonetti AF, Fernandez-Llimos F, Wiens A. Outcome measures for disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis randomized clinical trials: a scoping review protocol. *JBI Evid Synth* 2020;18(8):1781-7. DOI: [10.11124/JBISRIR-D-19-00178](https://doi.org/10.11124/JBISRIR-D-19-00178)
22. Oliveira ML, Lucchetta RC, Bonetti AF, Fernandez-Llimós F, Becker J, Gonçalves MVM, et al. Efficacy outcomes reported in trials of multiple sclerosis: a systematic scoping review. *Mult Scler Relat Disord* 2020;45:102435. DOI: [10.1016/j.msard.2020.102435](https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102435)
23. Pinheiro B, Guerreiro R, Costa J, Miguel LS. Cost-effectiveness of cladribine tablets versus fingolimod in patients with highly active relapsing multiple sclerosis in Portugal. *J Med Econ* 2020;23(5):484-91. DOI: [10.1080/13696998.2020.1717499](https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1717499)