



# Relapsing Remitting Multipl Skleroz Tedavisinde Fingolimod Kullanımı

## *Fingolimod for the Treatment of Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis*

Burcu Altunrende<sup>1</sup>, Erkingül Birday<sup>2</sup>, Mithat Kasap<sup>3</sup>, Gülşen Akman Demir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Novartis Farma, İstanbul, Türkiye

### Öz

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson kaybı ile karakterize kronik otoimmün, nörodejeneratif bir hastalıktır. Fingolimod Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi ve Avrupa Birliği üyesi ülkelerin de bulunduğu 80'den fazla ülke tarafından onaylanmış ilk oral MS ilacıdır. Bu bileşik, sfingozin-1 fosfat olarak bilinen lizofosfolipid reseptörleri aracılığı ile etkilerini gösterir. Günlük oral yolla kullanımı kolaylık sağlamakla birlikte bazı hastalarda ilk doz sırasında bradikardi gelişmesi, maküler ödem, enfeksiyon gibi bazı dikkat edilmesi gereken durumlar ile karşılaşılabilir. Randomize çift-kör klinik çalışmalar, plasebo ve intramüsküler interferon  $\beta$ -1a tedavilerine kıyasla fingolimodun atak sıklığını anlamlı derecede azalttığını ve beyin manyetik rezonans ölçütleri üzerine yararlı etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu derlemede, fingolimodun klinikte MS hastalarının yönetimindeki etkinliği, güvenliliği ve tolerabilitesi ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz, fingolimod, sfingozin-1 fosfat, etkinlik, güvenlilik

### Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system and is characterized by inflammation, demyelination, and axonal loss. Fingolimod is the first oral drug for the treatment of MS approved by the United States Food and Drug Administration, European Union countries, and various other countries. The compound exerts its effect via interaction with lysophospholipid receptors known as sphingosine-1 phosphate receptors. Although fingolimod has a very convenient daily oral dosing, it may cause development of bradycardia at the first dose, macular edema, infection, all of which require attention. Randomized double-blind clinical trials have shown that fingolimod significantly reduces relapse rates and is beneficial in brain magnetic resonance imaging measures when compared with both placebo and intramuscular interferon  $\beta$ -1a. This review describes the characteristics of fingolimod concerning its efficacy, safety, and tolerability in the clinical context of the management of MS.

**Keywords:** Multiple sclerosis, fingolimod, sphingosine-1 phosphate, efficacy, safety

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Burcu Altunrende, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 505 442 45 17 E-posta: burcunoro@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1383-3557

**Geliş Tarihi/Received:** 05.01.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.04.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Giriş

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin (MSS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson kaybı ile karakterize kronik otoimmün, nörodejeneratif bir hastalıdır (1). Görülme sıklığı kadınlarda daha fazladır ve genç yetişkinlerde nörolojik işlev bozukluğuna neden olan hastalıkların başında gelmektedir (2).

Klinik olarak, hastalık sıklıkla nörolojik belirtilerin tekrarlama ve düzelmesi şeklinde seyrederek; bu forma ataklı-düzeltilen MS "relapsing-remitting MS" (RRMS) adı verilir. Erken evrede, karakteristik enflamasyon ve demiyelinizasyon ataklarını takiben tamamen veya kısmen fonksiyonel düzelmeye ve yeniden miyelinizasyon gözlenir. Hastalığın bu şekli zaman içinde fonksiyonlarda ilerleyici azalma ile karakterize bir şekle dönüşebilir. Atak sıklığının azaldığı bu hastalık şekli ikincil ilerleyici MS "secondary progressive MS" (SPMS) olarak adlandırılır. Bu evredeki hastalarda, erken tamir mekanizmaları başarısız kalır ve akson kaybı artış gösterir. Tüm MS hastalarının yaklaşık %10-15'i ise birincil ilerleyici MS "primary progressive MS" (PPMS) adı verilen başlangıçtan itibaren ilerleyici bir seyre sahiptir (3). Hastalığın belirtileri hastalığın tipine ve atağın şiddetine göre değişiklik gösterir. En sık görülen belirtiler arasında yorgunluk, depresyon, görme kusurları, his kaybı veya ağrı gibi duyuşsal semptomlar, spastisite, güçsüzlük, ataksi, barsak ve mesane inkontinansı yer alır. Bunlarla birlikte kognitif bozukluklar da gelişebilmektedir.

MS'nin etiyolojisi bilinmemektedir. Otoimmünite gelişimi için genetik risk taşıma, bağışıklık sistem bozukluğu ve çevresel etkenler (virüslere maruziyet, D vitamini eksikliği ve sigara) gibi çeşitli faktörler arasındaki karmaşık etkileşim rol oynamaktadır (4). İmmünolojik olarak enflamatuvar sürecin, MSS'deki otoantijenlere karşı T-hücre ve B-hücre cevapları aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar dengenin bozulması sonucunda akson kaybı ve oligodendrositlerde oluşan hasar MSS'de kalıcı hasara neden olmaktadır.

Son yirmi yıldır MS'de terapötik yaklaşım, atak sıklığını azaltmaya ve hastalığın ilerleme hızını yavaşlatmaya yöneliktir. RRMS tedavisinde hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebildiği saptanan interferon beta (IFN  $\beta$ ) ve glatiramer asetat gibi ilk ajanlar, klasik immünomodülatör tedaviler olarak adlandırılmışlardır ve birinci basamak ilaçlar olarak kabul edilirler. Yıllık atak hızını yaklaşık olarak %30 oranında azaltırlar (5). İkinci basamak tedavi seçeneği olan natalizumab, lenfositler üzerinde eksprese olan  $\alpha 4\beta 1$  integrini hedef alarak etki gösterir ve birinci basamak tedavilere göre daha etkilidir. Tüm bu tedaviler bağışıklık sistemini hedef alırlar; ancak bu tedaviler hasta uyumu ile ilgili sorunları ve istenmeyen yan etkileri de beraberinde getiren parenteral tedavilerdir. Ek olarak, halen mevcut tedavilerin MS'nin nörodejeneratif sonlanımını değiştirmeleri konusu da tartışmalıdır (5).

Oral yoldan kullanılabilen fingolimodun (FTY720) geliştirilmesi bu yolda atılan önemli bir adım olmuştur. Fingolimod (Gilenya®) Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi "Food and Drug Administration" (FDA), Avrupa Birliği ve diğer birçok ülke tarafından onaylanmış ilk oral MS ilacıdır. Türkiye'de de Nisan 2011'de ruhsat alarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu bileşik sfingozin-1 fosfat (S1P) olarak bilinen lizofosfolipid reseptörleri aracılığı ile etkisini gösterir. Bu derlemede; fingolimodun yapısı, MS'deki etkinliği ve güvenilirliği konuları ele alınmıştır.

## Fingolimodun Yapısı

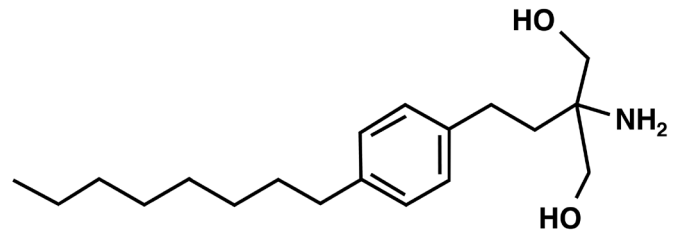
Fingolimod (2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)propan-1,3-diol hidroklorid) *Isaria sinclairii* adlı mantarın metabolitinden türeyen ve yapıca endojen sfingozine benzeyen küçük, lipofilik bir moleküldür (Şekil 1). Hücre zarının yapısında bulunan sfingolipidler pek çok hücre içi sinyal yolunda yer alırlar. Sfingozin kinaz enzimi sfingozinin fosforilasyonunu sağlar ve molekülün hücre zarından ayrılarak S1P'yi oluşturmasına aracılık eder. Fingolimod yapıca sfingozine benzemesi nedeniyle endojen sfingozin kinaz 2 enzimiyle hızla fosforilasyona uğrayarak fingolimod fosfata dönüşür ve S1P2 dışında diğer S1P reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır (0,3-3,1 nM) (6).

S1P reseptörleri MSS'de ve periferde endotel hücreleri, lenfositler, düz kas hücreleri, kalp miyositleri ve sinir hücreleri dahil pek çok hücre tipinde eksprese edilir. Lökosit dolaşımı, nöral hücre proliferasyonu, nöral hücre işlevleri, hücre göçü, endotel hücre işlevleri, vasküler homeostaz dahil çok çeşitli biyolojik işlevlerin düzenlenmesinde anahtar role sahip beş S1P reseptör alt tipi mevcuttur: S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 ve S1P5. Bu reseptörlerden S1P1, S1P2 ve S1P3 yaygın olarak bağışıklık sistemi, kardiyovasküler sistem ve MSS'de dağılmıştır. S1P1 T ve B lenfositleri üzerinde yüksek oranda eksprese edilmiştir. Erişkinlerde S1P4 genel olarak lenfoid ve hematopoietik dokularda yer alırken, S1P5 başlıca MSS'nin beyaz cevherinde yerleşmiştir (Tablo 1).

## Fingolimodun Multipl Skleroz Üzerine Terapötik Etkisinin Mekanizması

Fingolimodun MS üzerine yararlı etkisinin ana mekanizmalarından biri lenfositler üzerindeki S1P1'in modülasyonu yoluyla T-hücrelerinin lenf dokularından ayrılmasını önleyerek oto-agresif lenfositlerin MSS'ye girmelerini engellemektir. Antijenik uyarılmayı takiben naif T-hücreleri lenf düğümlerinde merkezi bellek T (MBT) hücreleri ve efektör bellek T (EBT) hücreleri olmak üzere farklı bellek hücrelerine farklılaşırlar. MS hastalarında MSS'deki T-hücrelerinin büyük kısmı lenf düğümlerinden buraya göç etmiş MBT hücrelerinden oluşmaktadır.

S1P1 başlıca lenfositler üzerinde eksprese edilir ve fingolimodun MS'deki terapötik etkinliği için başlıca hedefdir. S1P1 yolu, bellek T-hücreleri, T-17 hücreleri ve B-hücreleri başta olmak üzere CCR7 reseptörü içeren lenfositlerin kan ve lenfatik sistemlerin arasında dolaşımını kontrol etmektedir. Fingolimodun aktif şekli olan fingolimod-fosfat S1P1'in güçlü bir antagonisti şeklinde davranarak T-hücre yüzeyinde S1P1'e bağlanıp reseptörün internalizasyonuna yol açar; bu durum hücreyi S1P'nin



Şekil 1. Fingolimodun kimyasal yapısı.

lenf nodundan ayrılma sinyaline karşı cevapsız hale getirir ve lenf düğümünde kalmasını sağlar. Böylece, fingolimod tedavisi CCR7-negatif EBT hücrelerinin dolaşımında kalmasını sağlarken, CCR7-pozitif lenfositlere etkiyle otoreaktif MBT hücrelerinin kana geçmelerini inhibe ederek lenf düğümünde kalmaları yönünde etki etmiş olur ve bu yolla bu hücrelerin MSS'ye göçünü azaltır (7,8,9,10).

Deneyisel veriler, fingolimodun lenf düğümlerinde T-hücre retansiyonu üzerine etkilerine ek olarak, MSS hücrelerini doğrudan hedefleyerek koruyucu yönde etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Fingolimod, yapısının sfingozine benzemesi nedeniyle lipofilik özellik gösterir. Dolayısıyla, kan-beyin bariyerini kolayca geçerek MSS'ye girer ve miyelin içinde birikme gösterebilir (11). *In vitro* deneyler ilacın MSS'de astrositler, nöronlar ve oligodendrositler üzerine etkili olduğunu göstermiştir (12). *In vivo*, hayvan MS modellerinde fingolimodun beyin ve medulla spinaliste demiyelinizasyonu azalttığı ve bu yolla hastalık şiddetinin azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (13).

## Fingolimodun Multipl Sklerozda Etkinliği

Fingolimodun RRMS'de etkinliği faz 2 ve faz 3 çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Faz 3 çalışmaları plasebo kontrollü FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis) (14) ve FREEDOMS II çalışmaları ve intramüsküler IFN  $\beta$ -1a (15) ile karşılaştırmalı TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon vs. FTY720 in RRMS) (16) ve bunların uzantıları olan çalışmalardır. Tablo 2'de FREEDOMS, FREEDOMS II ve TRANSFORMS çalışmalarının özeti yer almaktadır.

FREEDOMS ve FREEDOMS II çalışmaları randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çok uluslu, çok merkezli ve 24 ay süreli çalışmalardır (14,15). FREEDOMS çalışmasında dikkate alınan primer ve sekonder sonlanımlara göre yürütülen randomize, çift-kör TRANSFORMS çalışmasında ise, hastalar fingolimod veya intramüsküler IFN  $\beta$ -1a (30  $\mu$ g/hafta) tedavi gruplarına randomize edilmiş ve 12 ay süreyle bu şekilde tedavi edilmişlerdir (16). FREEDOMS, FREEDOMS II ve TRANSFORMS çalışmalarına

Tablo 1. Sfingozin-1 fosfat reseptör alt tiplerinin eksprese olduğu yerler ve başlıca işlevleri

Reseptör alt tipi	Eksprese olduğu yer	İşlevi
S1P1	Lenfositler Sinir hücreleri Damarlar	Lenfositlerin sekonder lenfoid organlardan çıkışı Nöral hücre göçü Kardiyovasküler ve sinir sisteminin embriyonik gelişimi Kan damarı oluşumu Endotelial bariyerin korunması
S1P2	Yaygın	Vasküler tonus Endotelial bariyerin korunması Duyma ve dengenin korunması Sinir iletimi
S1P3	Yaygın (nöral hücreler, astrositler, endotel hücreleri)	Endotelial bariyerin korunması Nöral hücre göçü
S1P4	Lenfositler	Bilinmiyor
S1P5	Beyin (beyaz cevher) Oligodendrositler	Oligodendrositlerin işlevi Doğal öldürücü hücre göçü

S1P: Sfingozin-1 fosfat

Tablo 2. FREEDOMS, FREEDOMS II ve TRANSFORMS çalışmalarının özeti

Çalışma	Çalışma planı	Tedavi grupları	Primer sonlanım	Ana bulgular
FREEDOMS (14)	n=1272, 24 ay, çift-kör, paralel grup, karşılaştırmalı, çok merkezli	Fingolimod 0,5 mg/gün Fingolimod 1,25 mg/gün Plasebo	Yıllık atak hızında azalma	Yıllık atak hızı: 0,16-0,18 vs. 0,40 (fingolimod vs. plasebo; p<0,001) Ataksız hasta: %70-75 vs. %46 (fingolimod vs. plasebo; p<0,001)
FREEDOMS II (15)	n=1083, 24 ay, çift-kör, paralel grup, plasebo kontrollü, çok merkezli	Fingolimod 0,5 mg/gün Fingolimod 1,25 mg/gün Plasebo	Yıllık atak hızında azalma	Yıllık atak hızı: 0,20-0,21 vs. 0,40 (fingolimod vs. plasebo; p<0,001) Ataksız hasta: %72-73 vs. %53 (fingolimod vs. plasebo; p<0,0001)
TRANSFORMS (16)	n=1292, 12 ay, çift-kör, paralel grup, plasebo kontrollü, çok merkezli	Fingolimod 0,5 mg/gün Fingolimod 1,25 mg/gün IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g/hafta intramüsküler	Yıllık atak hızında azalma	Yıllık atak hızı: 0,16-0,20 vs. 0,33 (fingolimod vs. IFN $\beta$ -1a; p<0,001) Ataksız hasta: %80-83 vs. %69 (fingolimod vs. IFN $\beta$ -1a; p<0,0001)

IFN: İnterferon

ait popülasyonların bir araya getirilerek fingolimod, plasebo ve IFN  $\beta$ -1a'nın yıllık atak sıklığının karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastaların yaşı ortalama 37,8 yıl, kadın oranı %70,3, ilk semptomdan randomizasyona kadar geçen süre 5,2 yıl ve ortalama Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) skoru 2,3 olarak bulunmuştur (17).

### Fingolimodun Relapslar Üzerine Etkisi

FREEDOMS çalışmasında, 24 ay sonunda fingolimod tedavisinin yıllık atak sıklığını plaseboya göre %54 oranında anlamlı şekilde azalttığı görülmektedir. Yirmi dört aylık çalışma süresince ataksız hasta oranı plasebo grubunda %46 iken, fingolimod gruplarında %70-75'i bulmuştur. FREEDOMS II çalışmasında, yıllık atak sıklığının fingolimod alan grupta plaseboya kıyasla %48 oranında azalma gösterdiği gözlenmiştir. TRANSFORMS çalışmasında ise on iki aylık tedavi süresince yıllık atak sıklığı fingolimod 0,5 mg/gün alan grupta IFN  $\beta$ -1a'ya göre %52 oranında daha düşük bulunmuştur.

### Fingolimodun Özürlülük Progresyonu Üzerine Etkisi

FREEDOMS çalışmasında hem 3, hem de 6 aylık doğrulanmış özürlülük progresyonunun fingolimod alanlarda plaseboya göre daha yavaş olduğu gözlenmiştir. Fingolimod gruplarında EDSS skorları ve "Multiple Sclerosis Functional Composite" (MSFC) skorları stabil kalmış veya hafifçe düzelme göstermiştir. FREEDOMS II çalışmasının ana sonuçlarında özürlülük progresyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (15). Başlangıç EDSS skoru  $\geq 1$  olan hastaların analizinde ise 3 ve 6 aylık doğrulanmış özürlülük progresyon riskinde istatistiksel anlamlı azalma sağlandığı gösterilmiştir. Bu sonuç FREEDOMS ve FREEDOMS II çalışmalarının her ikisinde de tutarlıdır (18,19). FREEDOMS II çalışmasında 24. ayda MSFC skorunda da plaseboya göre anlamlı iyileşmenin sağlandığı gösterilmiştir.

TRANSFORMS çalışmasında ise her iki fingolimod grubunda MSFC skoru IFN  $\beta$ -1a'ya kıyasla anlamlı şekilde daha fazla pozitif değişim göstermiştir. Ancak 12. ayda çalışma sonunda, IFN  $\beta$ -1a ve fingolimod gruplarında özürlülük ilerlemesi görülmeyen hasta oranları benzer oranda yüksek olduğundan özürlülük progresyonunun önlenmesi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

### Fingolimodun Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Lezyon Aktivitesi Üzerine Etkileri

FREEDOMS çalışmasında fingolimod gruplarındaki hastalarda 6., 12. ve 24. ay sonunda MRG'de yeni T<sub>2</sub>-ağırlıklı lezyon oluşumunun plasebo grubuna göre daha az olduğu görülmüştür. Gadolinyum tutan T1 lezyon oranının da, 24. ayda fingolimod 0,5 mg/gün alan grupta plaseboya göre %82 oranında daha az olduğu gösterilmiştir (p<0,001) (14). Fingolimod gruplarında MRG'de görülen lezyonların medyan hacmi plaseboya kıyasla daha düşük bulunmuştur. Benzer şekilde, T1-ağırlıklı görüntülerde hipointens lezyonların hacmindeki değişimlerin de fingolimod gruplarının lehine

olduğu ortaya konulmuştur (14). TRANSFORMS çalışmasında da 1. yıl sonunda MRG'de yeni T<sub>2</sub>-ağırlıklı lezyon oluşumunun ve gadolinyum tutan T1 lezyon oranının fingolimod 0,5 mg/gün grubunda IFN  $\beta$ -1a'ya göre anlamlı şekilde daha az olduğu ortaya konulmuştur.

### Fingolimodun Beyin Atrofisi Üzerine Etkisi

MS enflamasyon ve ilerleyici nöroaksonal hasarın neden olduğu bir hastalıktır. Bu sebeple yeni bir tedavi hedefi olarak tanımlanan ve hastalık aktivitesinin olmaması durumu olarak ifade edilen "No Evidence for Disease Activity" (NEDA) kavramı (i) atakların olmaması, (ii) özürlülük progresyonunun olmaması, (iii) MRG lezyon aktivitesinin olmaması, ve (iv) beyin atrofisinin olmaması şeklinde NEDA-4 olarak belirlendiği hastaların hastalık seyirlerinin, sadece klinik hastalık aktivitesinin izlendiği hastalardan daha iyi olduğunu göstermektedir. Bu sebeple fingolimod faz 3 çalışmalarının tamamında beyin hacim kaybı bir sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Fingolimod çalışmalarında beyin hacim kaybındaki değişimler "Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy" yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Bu yöntem sayesinde aynı kişinin farklı zamanlarda alınmış iki MRG'si kullanarak görüntüdeki değişimden beyin hacmindeki değişimin yüzdesi ortaya konabilmektedir. FREEDOMS ve FREEDOMS II çalışmalarında fingolimod 0,5 mg/gün alan hastalarda beyin hacmindeki ortalama yüzde (%) değişikliğinin (PBVC) plaseboya göre 6., 12. ve 24. aylarda anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (14,15). Yirmi dört aylık çalışma süresinde, fingolimod 0,5 ve 1,25 mg/gün tedavileri ile beyin hacmindeki yüzde değişimler sırası ile -%0,84 ve -%0,89 iken, plasebo grubunda -%1,31 olarak bildirilmiştir (p<0,001). TRANSFORMS çalışmasında da 1. yılın sonunda beyin hacmindeki ortalama azalmanın fingolimod 0,5 mg/gün alan hastalarda IFN  $\beta$ -1a'ya göre %31 oranında daha az olduğu ortaya konulmuştur (p<0,001) (16).

Ayrıca tüm faz 3 çalışmalarda ortalama beyin hacmindeki azalma başlangıçta gadolinyum tutan lezyonları bulunan ve bulunmayan hasta gruplarında ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Buna göre fingolimod 0,5 mg/gün alan gruplarda hem plaseboya hem de IFN  $\beta$ -1a'ya göre gadolinyum tutumlu lezyonların bulunmasından bağımsız olarak sağlanan etkinin devam ettiği görülmüştür. Bu durum fingolimodun beyin atrofisi üzerindeki etkisinin anti-enflamatuvar etkisinden bağımsız olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilmektedir (20,21).

### Fingolimod Gerçek Yaşam Çalışmaları

Avrupa ülkelerindeki hasta popülasyonlarında yürütülen çalışmalarda, onaylanmış birinci basamak enjektabl ilaçla tedavi edilen hastalarda veya ikinci basamak tedavi ajanı olan natalizumab ile tedavi edilen hastalarda fingolimoda geçişin yararlı sonuçları olduğu ortaya konulmuştur (22). İtalya'da üç merkezin katıldığı gerçek yaşam çalışmasında, IFN  $\beta$  veya glatiramer asetat alan hastaların fingolimod tedavisine geçirilmesi ile 3. yıl sonunda ataksız hasta oranının %88,1, özürlülük progresyonu olmayan hasta oranının %69,0, yeni oluşmuş veya

genişlemiş T<sub>2</sub> lezyonu bulunmayan hasta oranının %68,5 ve gadolinyum tutulumlu T1 lezyonu bulunmayan hasta oranının ise %81,7 olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre 3 yıl boyunca hiçbir hastalık aktivitesi olmayan hasta oranının yaklaşık %42 olduğu gözlemlenmiştir (23). Beş yıl süreli "Post-Authorization Non-interventional German Safety Study of Gilenya in RRMS" (PANGAEA) çalışmasının interim analiz sonuçları da IFN  $\beta$  veya glatiramer asetat alan hastaların fingolimod tedavisine geçirilmesi ile yıllık atak sıklığında 4. yılda yaklaşık %80 oranda azalma olduğunu göstermiştir (24,25). Bu çalışmada 4. yıl sonunda EDSS'si stabil olan hastaların oranının %90'dan fazla olduğu görülmüştür. MSBase Registry çalışmasında ise IFN  $\beta$ /glatiramer asetat tedavisinden fingolimod tedavisine geçiş yapılan hastalarda 12 aylık dönemde ilk atağa kadar geçen sürede anlamlı bir uzama tespit edilmiştir. Bu hastalarda tedaviyi bırakma oranında önemli ölçüde azalma olduğu da gösterilmiştir (26). MSBase Registry'den elde edilen benzer bir başka çalışmada ise IFN  $\beta$ /glatiramer asetat tedavisinden fingolimod tedavisine geçen hastalarda özürüllük progresyonunun, başka bir enjeksiyon tedavisine geçen hastalara göre 1. yıl sonunda %47 oranında daha düşük olduğu ve özürüllük gerilemesinin fingolimoda geçiş ile 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (27).

Orta Doğu ülkelerindeki fingolimod tedavisi ile ilgili gerçek yaşam verilerinin sunulduğu bir çalışmada ise, enjeksiyon tedavilerinden fingolimod tedavisine geçen hastalarda yıllık atak oranının 1,16'dan 0,29'a gerilediği, ayrıca 4. yılda fingolimoda geçen hastalarda klinik ve MRG hastalık aktivitesi olmayan hasta oranının yaklaşık %45 olduğu gösterilmiştir (28).

Bin üç yüz altmış bir hastanın verilerinden elde edilen Türkiye gerçek yaşam çalışması sonuçlarına göre yıllık atak oranının fingolimod tedavisine geçtikten sonraki 2. yılda %88 oranında azaldığı gösterilmiştir (29). Ayrıca %85,9 hastada MRG lezyon aktivitesinin olmadığı sonucu elde edilmiştir. Bu sonuçlar fingolimod ile daha önce yapılan gerçek yaşam çalışmaları ve klinik çalışmalar ile de tutarlı bulunmuştur.

## Fingolimodun Güvenilirliği

FREEDOMS çalışmasında, hastalarda çalışma ilacının kesilmesine neden olan yan etkiler fingolimod 0,5 ve plasebo gruplarında sırasıyla %7,5 ve %7,7 oranında bildirilirken, ciddi yan etki görülme sıklığı da sırasıyla %10,1 ve %13,4 oranında gerçekleşmiştir (14). En sık görülen yan etki fingolimod 0,5 mg/gün alanlarda baş ağrısı, alanin aminotransferaz (ALT)/aspartat aminotransferaz (AST) artışı, influenza, diyare, sırt ağrısı ve öksürüktür. En sık görülen ciddi yan etki ilk dozda bradikardi, MS atağı ve bazal hücreli karsinomdur (14).

Fingolimodun MS'deki güvenilirliği açısından TRANSFORMS çalışmasının verilerine bakıldığında, 12 aylık çalışma süresince fingolimod 0,5 ve IFN  $\beta$ -1a gruplarında sırasıyla %5,6 ve %3,7 oranında hasta yan etki nedeniyle çalışma ilacını bırakmıştır. Aynı gruplarda sırasıyla %7,0 ve %5,8 oranında hastada ciddi yan etki gözlenmiştir (16).

Hastaların  $\geq$ 10'unda görülen yan etkiler arasında baş ağrısı fingolimod grubunda daha sık görülürken, influenza benzeri belirtiler, pireksi ve miyalji IFN  $\beta$ -1a grubunda daha sık görülmüştür.

## Fingolimodun Diğer Sistemlere Etkisi

### Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

S1P reseptörlerinin kalp kası ve kan damarı duvarı dahil düz kas hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilmesi ve özellikle S1P1'in atriyal miyozitlerde, sinüs düğümü ve atriyoventriküler (AV) düğüm hücrelerinde eksprese edilmesi nedeniyle fingolimodun kalp atım hızı ve kan basıncı üzerine etkileri mevcuttur (30). S1P1 reseptörü G-proteini aracılı içe rektifiye edici potasyum kanallarını aktive ederek potasyum iyonlarının hücre içine girmesine yol açar. Potasyum iyonlarının sinoatriyal ve AV düğümde hücre içine geçmesi sonucu kalp atım hızı ve ileti hızı yavaşlar. Dolayısıyla fingolimod tedavisinin başlangıcında, hastaların birçoğunda etki mekanizmasının bir sonucu olarak geçici ve çoğunlukla asemptomatik kalp atım hızında yavaşlama ve daha nadiren AV iletide yavaşlama gözlenebilmektedir.

Fingolimod ile tedavinin başlangıcında ilacın kardiyak güvenilirliğini araştıran "STudy to Validate Telemetric ECG Systems for First Dose Administration of Fingolimod" adlı 2000 RRMS'li hastada yürütülen prospektif, 1 haftalık, açık etiketli çalışmada ilk dozdan 6 saat sonra sadece bir hastada bradikardi gözlenmiştir. Bir hafta süresince kardiyak olay gelişen hasta oranı %1,4'dür (bradikardi <%0,8, AV blok <%0,5 ve QT uzaması <%0,3) (31). Benzer şekilde, Alman ulusal PANGAEA çalışmasının sonuçlarına göre, ikinci derece AV blok ve bradikardi görülen hasta oranları sırasıyla %0,3 ve %1,3 olmuştur (25). Bu sonuçlar faz 3 çalışmaları ve kardiyak güvenilirlik çalışmaları ile de tutarlıdır (32,33). Kan damarı duvarı düz kas hücreleri üzerinde bulunan S1P1 reseptörleriyle etkileşimi nedeniyle fingolimod kan basıncında da değişikliklere yol açabilmektedir. MS hastalarında yürütülen klinik çalışmalarda ilk doz uygulamasını takiben kan basıncında küçük, geçici azalmalar bildirilmiştir. Fingolimod ile tedaviye başladıktan 1 ay sonra, kan basıncında başlangıçta görülen bu küçük azalmaları küçük artışlar takip etmiştir. Fingolimod 0,5 mg/gün tedavisi sistolik kan basıncında 3 mmHg'lik ve diyastolik kan basıncında 1 mmHg'lik artışlara neden olurken, yan etki olarak hipertansiyon gelişimi fingolimod 0,5 mg/gün kolunda %6,1 oranında hastada, plasebo kolunda ise %3,8 oranında hastada görülmüştür. Bu klinik verilere dayanarak fingolimod tedavisi sırasında kan basıncı monitörizasyonu yapılması önerilmektedir.

### Retina Üzerine Etkileri

S1P sinyal yolu vasküler geçirgenliği düzenlemede ve endotel bariyer bütünlüğünün sürdürülmesinde önemli role sahiptir. Kan damarı geçirgenliğinin düzenlenmesi S1P1, S1P2 ve S1P3 sinyal yolları arasındaki dengeye bağlıdır. S1P1 aktivasyonu geçirgenliği azaltırken, S1P2 ve S1P3'ün uyarılması geçirgenliği artırmaya yönelik etki gösterir (34). MS'li hastalarda tipik bir bulgu olarak retinal sinir lifi kalınlığında ve makula hacminde giderek azalma gelişmektedir. FREEDOMS çalışmasında, makula ödemi üç hastada gözlenmiş (14) ve FREEDOMS ve TRANSFORMS çalışmalarının birlikte analizine göre makula ödemi %0,7 oranında hastada izlenmiştir. Makula ödemi olan hastaların %26'sında daha önce üveit öyküsünün mevcut olduğu dikkati çekmektedir (35).

Bu veriler, fingolimod tedavisi alan tüm hastalara tedaviye başladıktan 3-4 ay sonra makula dahil fundus muayenesi yapılması gerektiğine işaret etmektedir. Diyabeti veya önceden üveit öyküsü

olan hastalarda makula ödemi görülme riskinin daha fazla olması nedeni ile bu hastalarda fingolimod tedavisi başlamadan önce de fundus muayenesinin yapılması ve 3-4 aylık aralarla takibin tekrarı önerilmektedir.

### Pulmoner Sistem Üzerine Etkileri

S1P reseptörleri bronş düz kas hücreleri üzerinde ekspres edilir. Fingolimod kullanan MS hastalarında yürütülen faz 3 çalışmalarında 1. saniedeki ortalama zorlu ekspiratuvar hacimde ilk ay içinde hafif azalmalar (%1,6-3,5) tespit edilmiş olmakla birlikte, çalışmanın sonraki dönemlerinde daha fazla azalmadığı gözlenmiştir (14,15). Ciddi solunum hastalığı, akciğer fibrozu veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde fingolimod kullanımı sırasında solunum testlerinin monitörize edilmesi gereklidir.

### Karaciğer Üzerine Etkileri

Klinik çalışmalarda, fingolimod 0,5 mg ile tedavi edilmiş hastaların %8,0'ında ALT'nin serumdaki düzeylerinde normal üst sınırın (NÜS)  $\geq 3$  katı ve hastaların %1,8'inde NÜS'ün  $\geq 5$  katı olmak üzere asemptomatik yükselme gözlemlenmiştir. Aynı yükselme değerleri plasebo grubundaki hastaların sırasıyla %1,9 ve %0,9'unda gözlenmiştir (14,15,36). Bu artışların büyük kısmı ilk 6-9 ay içinde ortaya çıkmış ve fingolimodun kesilmesinden sonra yaklaşık 2 ay içinde normale dönmüştür.

### Lenfosit Sayısı ve Enfeksiyon Üzerine Etkileri

Fingolimod 0,5 mg/gün kolunda etki mekanizmasının beklenen sonucu olarak tedavinin 1. ayı sonunda ortalama lenfosit sayımında %73 azalma gözlenmiş, bu azalma 24 ay sonra da devam etmiştir. Takipte lenfosit düzeyleri 200 hücre/ $\mu$ L'nin altına inerse tedaviye ara verilmesi gerekmektedir. Fingolimodun lenfositler üzerindeki etkisi geri dönüşümlü olduğu için yaklaşık 2 ay sonra lenfosit seviyesinin normal değerlere ulaşması beklenir.

Fingolimodun lenfosit sayısında neden olduğu hızlı ve geri dönüşümlü azalma plaseboya göre enfeksiyon oranlarında artışla ilişkili bulunmamıştır. Çünkü fingolimod ikincil lenf organlarında lenfositlerin yeniden dağılımını yaparak kan lenfosit seviyesini azaltmaktadır (37). Fingolimod tedavisi alan hastaların 4 ile 7 yıllık bir sürede lenfosit seviyelerindeki dalgalanmalarını değerlendiren bir başka çalışmada ise, fingolimod tedavisinde görülen bu lenfosit değişimlerinin klinik hastalık aktivitesi veya ciddi yan etkiler ile ilişkisi olmadığından bahsedilmektedir (38). Fingolimod faz 3 çalışmalarında IFN  $\beta$ -1a ve plasebo grupları ile fingolimod arasında enfeksiyon gelişimi benzer oranlarda gözlenmiştir. Fingolimod alan hastalarda plaseboya göre influenza, bronşit ve sinüzit enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü, bunların dışında görülen diğer enfeksiyon tiplerinin fingolimod ve plasebo gruplarında benzer olduğu bildirilmiştir. Ciddi enfeksiyon oranları da fingolimod 0,5 mg ve plasebo gruplarında benzer oranlarda gözlemlenmiştir (14,16).

FREEDOMS çalışmasında herpes enfeksiyonları hastaların %6-9'unda görülmüştür (22). FREEDOMS II çalışmasında, herpes virüs enfeksiyonları fingolimod alan gruplarda plaseboya kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır (15). TRANSFORMS çalışmasında, herpes virüs enfeksiyonları fingolimod 0,5 mg/gün kolunda %2,1 ve IFN  $\beta$ -1a kolunda %2,8 oranında görülmüştür (16). Primer herpes zoster enfeksiyonu fingolimod alan hastalarda fatal seyredebileceğinden, fingolimod tedavisine başlanmadan

önce varisella zoster virüs (VZV) IgG'nin pozitif olduğunun gösterilmesi gerekmektedir.

Ağustos 2016 verilerine göre tüm dünyada 160.000 hasta ve 368.000 hasta-yılı kullanımına sahip olan fingolimod tedavisindeki tahmini progresif multifokal lökoensefalopati (PML) riski 0,056/1,000 oranında çok düşük seviyedir. Bu sebeple PML ile ilgili olarak Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve FDA tarafından tedavi yönetiminde ek bir öneride bulunulmamıştır (39). Rutin MRG sırasında (ulusal ve yerel önerilerle uyumlu olarak), hekimler PML'yi düşündürülen lezyonlara dikkat etmelidir. PML açısından artmış risk taşıdığı düşünülen hastalarda sık MRG incelemeleri ile yakın takip uygulanabilir. PML'den şüphe edilirse, derhal tanı amaçlı MRG çekilmeli ve fingolimod ile tedavi PML ekarte edilene kadar askıya alınmalıdır.

### Tümör Gelişimi Üzerine Etkiler

Fingolimod ile tedavi edilen hastalarda bazal hücreli karsinom olguları bildirilmiştir. FREEDOMS çalışmasında, fingolimod kolunda beş hastada ve plasebo kolunda üç hastada bazal hücreli karsinom gelişmiştir (14). FREEDOMS II çalışmasında, fingolimod alanlarda plaseboya göre daha fazla bazal hücreli karsinom geliştiği bildirilmiştir (15). Deri lezyonlarına karşı tetikte olmak gerekir ve tedaviye başlandığında, en az bir yıl sonrasında ve ardından klinik muhakeme dikkate alınarak en az yılda bir derinin tıbbi değerlendirilmesi yapılmalıdır (36).

Bu verilerin ışığı altında, potansiyel yan etkilerden kaçınmak için RRMS'li hastalarda fingolimod kullanımı öncesi tarama ve tedavi boyunca da gerekli monitörizasyonların yapılması önem taşımaktadır (Tablo 3). VZV'ye karşı bağışıklığı bulunmayanlar için aktif VZV aşılama yapılması da önerilmektedir. Ön tarama sırasında daha önce kullanılan ilaçların sorgulanması olası ilaç interaksiyonları açısından önemlidir. Kardiyak ritm bozuklukları (bradikardi veya ileti blokları gibi) QT intervalini uzatan ilaç (örneğin; klorpromazin, haloperidol, metadon, eritromisin) veya iletiyi etkileyen ilaç (örneğin; beta-adrenerjik blokerler, diltiazem, verapamil, digoksin) kullananlarda gelişebilmektedir.

### Fingolimodun Klinik Kullanımı

Fingolimod 2010 yılında FDA tarafından RRMS'li hastaların tedavisinde birinci basamak tedavi olarak onaylanırken, Avrupa Birliği tarafından ve Türkiye'de RRMS hastalarının tedavisinde ikinci basamak tedavi olarak onaylanmış bir ilaçtır. Fingolimodun 26/08/2016 tarihi itibarı ile güncellenmiş olan ürün bilgisinde yer alan Türkiye'deki onaylı endikasyonları aşağıdaki şekildedir:

1. Bir yılda 2 ya da daha fazla atak ve beyin MRG incelemesinde 1 ya da daha fazla gadolinyum tutan lezyon veya yakın zamanda çekilmiş önceki bir MRG'ye kıyasla T<sub>2</sub> lezyonda anlamlı bir artış ile tanımlanan şekilde ilerleyen RR tipte MS hastaları,
2. Hastalığı modifiye edici en az bir tedavi ile tam veya yeterli tedavi kürüne rağmen hastalığı yüksek düzeyde aktif olan RR tipte MS hastaları,
3. Parenteral ilaç kullanımı veya kullanılan maddeye karşı oluşan yan etkileri nedeniyle ilk basamak tedavilerini tolere edemeyen, uzun yıllar boyunca enjeksiyon tedavisi nedeniyle vücutta enjeksiyona uygun yer kalmayan RR tipte erişkin MS hastalarıdır.

Fingolimodun kontraendikasyonları ise aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- Bilinen immün yetmezlik sendromu,
- İmmün sistemi baskılanmış hastalar da dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar açısından artmış risk taşıyan hastalar (halihazırda immüno-supresif tedavi görmekte olan veya önceki tedaviden dolayı immün sistemi baskılanmış hastalar dahil),
- Şiddetli aktif enfeksiyonlar, aktif kronik enfeksiyonlar (hepatit, tüberküloz),
- Bilinen aktif maligniteler,
- Şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh sınıf C),
- Etkin maddeye veya ürünün içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Son 6 ay içerisinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, anstabil anjina, inme, geçici iskemik atak, hastaneye yatış gerektiren dekompanse kalp yetmezliği ve sınıf 3/4 kalp yetmezliği,
- Mobitz tip 2 ikinci derece veya üçüncü derece AV blok veya hasta sinüs sendromu (hastada pacemaker yoksa) öyküsü ya da varlığı,
- Başlangıçtaki QTc aralığının  $\geq 500$  milisaniye olması,
- Sınıf 1a veya 3 anti-aritmik ilaçlarla tedavidir.

Genel olarak, IFN  $\beta$  veya glatiramer asetat ile tedavi edilen hastalar herhangi bir arınma dönemi olmaksızın doğrudan fingolimoda geçebilmektedir. Teriflunomid tedavisinden fingolimoda geçişte hızlandırılmış bir eliminasyon prosedürü ya da alternatif olarak 3,5 aydan daha kısa olmayacak sürede arınma dönemi gerekmektedir. Natalizumabın uzun yarılanma ömrü nedeniyle, natalizumabın bırakılmasını takiben eş zamanlı maruziyet ve böylece eş zamanlı immün etkilerin oluşmasını önlemek için fingolimod tedavisine geçmeden önce 2-3 aylık bir arınma dönemi önerilmektedir (40,41,42). Bütün bu ajanlardan fingolimoda geçmeden önce lenfopeninin düzelmesi beklenmelidir. Lenfositlerde azalmaya yol açan monoklonal antikor (alemtuzumab veya rituksimab) sonrası fingolimod kullanımı ile ilgili deneyim oldukça sınırlıdır.

Fingolimod tedavisini bırakan hastalarda lenfosit sayıları normal sınırlara dönünceye kadar (genellikle 2 ay) immüno-supresif ilaçlar kullanılmamalıdır. Etkin bir tedavi seçeneği olan rebound tedavisi sonlandırıldığı bildirilmiş olan rebound klinik ve MRG aktivitesi ile uyumlu olgular bulunmaktadır. Fingolimod tedavisi sonrasında rebound etkinin değerlendirildiği kapsamlı prospektif çalışmalar bulunmasa da bu konuda dikkatli olunması gerekmektedir (43). Fingolimodun çocuklar ve adolesanlarda kullanımı için onay alınmamıştır. Yaşlı hastalarda deneyim sınırlıdır. Sıçanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir (44). Bu nedenle, fingolimod tedavisi altında bazı gebelikler sağlıklı doğumla sonuçlanmış olmakla birlikte, çocuk sahibi olma yaşındaki kadınların fingolimod kullanımı sırasında ve tedavinin sonlandırılmasından sonra 2 ay süreyle etkin kontrasepsiyon yapması önerilmektedir.

### Uzun Dönem Etkililik ve Güvenilirlik Verileri

Fingolimodun uzun dönem güvenilirlik ve etkililik verileri halen devam eden açık etiketli, tek kollu, faz 2/3/3b fingolimod çalışmalarının uzatma fazından oluşan LONGTERMS çalışması ile araştırılmaktadır (45,46,47). Bu çalışmanın ara analiz sonuçlarına göre fingolimod ile yıllık atak oranlarının azaltılmasında elde edilen etkililiğin 7 yıl boyunca düşük oranda devam ettiği ve 7 yıl boyunca ortalama EDSS değişiminin sabit olarak devam ettiği gözlemlenmiştir. Aynı çalışmanın bu ara analizinde fingolimodun uzun dönem güvenilirlik verileri de incelenmiş ve 7 yıllık süre boyunca fingolimod tedavisi ile ana çalışmalarda bildirilen yan etki ve ciddi yan etki olay oranlarında artış olmadığı gösterilmiştir. EMA Eylül 2015'te fingolimodun pazarlama sonrası 5 yıllık verilerini değerlendirerek pozitif fayda/risk profiline sahip olduğunu belirtmiştir (48). Fingolimod tedavisinin beyin hacim kaybı üzerine olan uzun dönem etkisi de değerlendirilmiştir. Buna

Tablo 3. Fingolimod kullanımı öncesi ve sırasında hasta monitörizasyonu

#### Tedavi öncesi

Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri

Suçiçegi öyküsü veya varisella zoster antikor testi

Varisella zoster karşı bağışıklık olmadığında, suçiçegi aşısı ve tedavinin 1 ay ertelenmesi

İlk doz öncesi ve ilk doz sonrası 6. saatte elektrokardiyogram

Bozukluk varsa, tedaviye başlamadan önce kardiyoloji servisine sevk

Diyabet ve üveit öyküsü bulunanlarda oftalmolojik inceleme ve/veya optik koherens tomografisi

Akciğer fonksiyon testleri ve/veya astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sigara öyküsü veya diğer pulmoner sistem hastalığı olanlar için göğüs hastalıkları servisine sevk

Üreme çağındaki kadınlar için gebelik testi

Beyin manyetik rezonans görüntülemesi (kontrastlı ve kontrastsız)

#### Tedavi sırasında

Oftalmolojik inceleme ve/veya optik koherens tomografisi (3-4 ay sonra)

Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (3-6 ay sonra)

Beyin manyetik rezonans görüntülemesi (1 yıl sonra)

Solunum semptomları için akciğer fonksiyon testleri ve/veya göğüs hastalıkları servisine sevk

Enfeksiyon belirti/semptomlarını izleme

Kan basıncı takibi

göre fingolimod tedavisi ile ortalama yıllık beyin atrofisi oranının sabit kaldığı gösterilmiştir.

### Fingolimodun Diğer İlaçlar ile Etkileşimi

Fingolimodun diğer neoplastik veya immüno-supresif ilaçlarla birlikte kullanılması halinde immünitinin aditif şekilde baskılanması riski olasıdır. Bu nedenle fingolimodun bu ajanlar ile birlikte ve yakın aralıklarla kullanımı halinde dikkatli olunmalıdır. Fingolimodun diğer hastalık modifiye ajanlarla kombine edildiğinde etkililiği ve güvenilirliği ortaya konulmamıştır. MS semptomlarını tedavi etmek amacıyla kullanılan diğer ilaçlar ile (fluoksetin, paroksetin, karbamazepin, baklofen, gabapentin, oksibutin, amantadin, modafinil, amitriptilin, pregabalin ve kortikosteroidler gibi) önemli ölçüde etkileşmemektedir. MS'li hastalarda yürütülen çalışmalarda, fingolimodun kortikosteroidlerle birlikte kısa süreli kullanımı ile enfeksiyon riski gelişmediği gözlenmiştir. Enfeksiyon riskini artırma ihtimali nedeniyle, fingolimod kullanan hastalara zayıflatılmış canlı aşı uygulanmasından kaçınılmalıdır. Fingolimod ile tedavi sırasında ve sonrasında iki aya kadar aşılama daha az etkili olabilmektedir.

Fingolimodun benzer kardiyak etkileri olan ilaçlarla birlikte kullanımı halinde farmakodinamik etkileşimler olması mümkündür (49). Anti-hipertansif ilaçların fingolimodun kalp atım hızı üzerine etkilerini artırıp artırmadığının değerlendirildiği çalışmada, fingolimod 5 mg/gün ile birlikte atenolol veya diltiazem kullanılmıştır. Kalp atım hızı, diltiazem (240 mg, 5 gün süreyle) ile birlikte fingolimod kullanan grupta 56 atım/dakika ve tek başına fingolimod alan grupta 55 atım/dakika olarak belirlenmiştir. Fingolimod ile birlikte atenolol (50 mg, 5 gün süreyle) kullanan grupta ise, tek başına fingolimod alan gruba kıyasla kalp atım hızında %15'lik azalma tespit edilmiştir. Ancak ilaçların birlikte kullanıldığı gruplarda ortalama kan basıncı ve elektrokardiyografi parametrelerinde klinik açıdan önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (47). Buna rağmen fingolimodun bradikardiye yol açan ilaçlarla (beta adrenereklik blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, digoksin, antikolinesteraz inhibitörleri ve pilokarpin gibi) birlikte kullanılmaması önerilmektedir.

### Sonuç

Burada özetlenen klinik çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında, fingolimodun plasebo ve intramüsküler IFN  $\beta$  tedavilerine kıyasla atak hızını anlamlı şekilde azalttığı, beyindeki enflamatuvar aktiviteyi baskıladığı ve beyin atrofisindeki ilerlemeyi yavaşlattığı görülmektedir. Özürlülük progresyonu üzerine olan yararlı etkinin sadece FREEDOMS çalışmasında gösterilmiş olmasıyla birlikte, FREEDOMS II çalışmasında başlangıç EDSS skoru 1'in üzerinde olan hastalarda da tutarlı etkililiğin sağlandığı sonucu elde edilmiştir. Ayrıca tüm faz 3 çalışmaların uzun dönemlerinde, LONGTERMS çalışmasının da 7 yıllık sonuçlarında ve gerçek yaşam çalışmalarında özürlülük progresyonu ve atak hızının azaltılması üzerine sağlanan etkinin devam ettiği gösterilmiştir. MRG lezyon aktivitesi ve beyin atrofisi parametrelerinde de fingolimod ile tüm faz 3 ve uzun dönem çalışmalarında elde edilen etkililiğin tutarlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca fingolimod klinik ve gerçek yaşam

çalışmalarında enjeksiyon tedavilerinden sonra geçiş yapıldığında etkili olduğunu göstermiştir. Natalizumab sonrası geçişte ise hastalık aktivitesinin stabil olarak devam ettiğine dair veriler bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, fingolimod ile tolerabilite ve tedavi uyumu genellikle oldukça iyi olmakla birlikte, hastalarda ilaca ilk doz kullanımına bağlı kalp atım hızı azalması, makula ödemi, viral enfeksiyonlar gibi yan etkilerin gelişebilme riski nedeniyle, fingolimod tedavisi sırasında hastada eşlik eden hastalıkların ve birlikte kullanılan diğer ilaçların iyi tanımlanması ve gerekli monitörizasyonların yapılması önem taşımaktadır.

Fingolimod daha önce tedavi görmemiş veya ilk basamak tedavi seçenekleri ile tedavi görmüş RRMS hastalarında atak sıklığını, beyin enflamasyonunu ve beyin atrofisi gelişimini azaltmaya yönelik yeni ve etkin bir oral tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmakta, aktif RRMS hastalarının tedavisi için önemli bir seçenek olarak tedavide yerini almaktadır.

### Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

**Cerrahi ve Medikal Uygulama:** B.A., E.B., G.A.D., **Konsept:** B.A., E.B., M.K., **Dizayn:** G.A.D., M.K., B.A., **Veri Toplama veya İşleme:** B.A., E.B., M.K., **Analiz veya Yorumlama:** G.A.D., B.A., M.K., **Literatür Arama:** M.K., B.A., **Yazan:** M.K., B.A., E.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-1517.
2. Hauser SL, Goodin DS. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. In: Longo D, Fauci AS, Kasper DL, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC, 2012:33.
3. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-911.
4. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007;61:504-513.
5. No authors listed. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
6. Mehling M, Johnson TA, Antel J, Kappos L, Bar-Or A. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76(Suppl 3):20-27.
7. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Francis G, Aradhye S, Burtin P. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:883-897.
8. Chiba K, Hoshino Y, Suzuki C, Masubuchi Y, Yanagawa Y, Ohtsuki M, Sasaki S, Fujita T. FTY720, a novel immunosuppressant possessing unique mechanisms. I. Prolongation of skin allograft survival and synergistic effect in combination with cyclosporine in rats. *Transplant Proc* 1996;28:1056-1059.
9. Webb M, Tham CS, Lin FF, Lariosa-Willingham K, Yu N, Hale J, Mandala S, Chun J, Rao TS. Sphingosine 1-phosphate receptor agonists attenuate relapsing-remitting experimental autoimmune encephalitis in SJL mice. *J Neuroimmunol* 2004;153:108-121.



10. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, Quackenbush E, Xie J, Milligan J, Thornton R, Shei GJ, Card D, Keohane C, Rosenbach M, Hale J, Lynch CL, Rupprecht K, Parsons W, Rosen H. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science* 2002;296:346-349.
11. Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, Persohn E, Hiestand PC, Balatoni B, Reuschel R, Beerli C, Schwartz M, Billich A. Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323:469-475.
12. Di Menna L, Molinaro G, Di Nuzzo L, Riozzi B, Zappulla C, Pozzilli C, Turrini R, Caraci F, Copani A, Battaglia G, Nicoletti F, Bruno V. Fingolimod protects cultured cortical neurons against excitotoxic death. *Pharmacol Res* 2013;67:1-9.
13. Balatoni B, Storch MK, Swoboda EM, Schönborn V, Koziel A, Lambrou GN, Hiestand PC, Weissert R, Foster CA. FTY720 sustains and restores neuronal function in the DA rat model of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res Bull* 2007;74:307-316.
14. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
15. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Capiello L, von Rosenstiel P, Lublin FD. 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;13:545-556.
16. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-415.
17. Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J, Meng X, Hawker K. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Mult Scler Relat Disord* 2016;8:124-130.
18. Bergvall N, Sfikas N, Chin P, Tomic D, von Rosenstiel P, Alsop J, Cutter G, Calabresi P, Jeffery D, Lublin F, Kappos L. Effect of Fingolimod on Disability Progression in Multiple Sclerosis Patients With and Without Disability at Baseline: Post Hoc Analyses of FREEDOMS and FREEDOMS II. Poster presented at the 65th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting 2013:P04;128.
19. Sfikas N, Bergvall N, Chin P, Tomic D, von Rosenstiel P, Alsop J, Cutter G, Calabresi P, Jeffery D, Lublin F, Kappos L. Effect of Fingolimod on Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Multiple Sclerosis Patients with no Disability at Baseline: Post Hoc Analyses of FREEDOMS and FREEDOMS II. Poster presented at the 65th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting 2013:P07;124.
20. Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Mueller-Lenke N, Agoropoulou C, Holdbrook F, de Vera A, Zhang-Auberson L, Francis G, Burtin P, Kappos L; FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) Study Group. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012;69:1259-1269.
21. Cohen J, Radue EW, Barkhof F, Kappos L, Calabresi P, Häring DA, Sfikas N, von Rosenstiel P, Francis G. Fingolimod-effect on brain atrophy and clinical/MRI correlations in three phase 3 studies - TRANSFORMS, FREEDOMS and FREEDOMS II. *American Academy of Neurology (AAN)* 2013;S51.006.
22. Fernandez O. Best practice in the use of natalizumab in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6:69-79.
23. Totaro R, Di Carmine CD, Costantino G, Fantozzi R, Bellantonio P, Fuiani A, Mundi C, Ruggieri S, Marini C, Carolei A. Fingolimod treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a prospective observational multicenter postmarketing study. *Mult Scler Int* 2015;2015:763418.
24. Ziemssen T, Albrecht H, Haas J, Klotz L, Lang M, Lassek C, Schmidt S, Tackenberg B, Cornelissen C. 4 years PANGAEA: effectiveness update of a 5 year non-interventional study on the daily use of fingolimod in Germany. 32nd ed. Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; London, United Kingdom, 2016:14-17.
25. Ziemssen T, Vollmar P, Diaz-Lorente M, Fuchs A, van Lokven T. 18-month interim results of a registry study to establish long-term safety and pharmacoeconomic data on fingolimod (Gilenya®) in multiple sclerosis patients in Germany (PANGAEA). 29th ed. Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; Copenhagen, Denmark, 2013:2-5.
26. Spelman T, Bergvall N, Tomic D, Trojano M, Izquierdo G, Lugaesi A, Alroughani R, Grammond P, Grand'Maison F, Duquette P, Havrdova E, Lechner-Scott J, Verheul F, Butzkueven H. Real-world comparative effectiveness of fingolimod and interferon/glatiramer therapies in a switch population using propensity-matched data from MSBase. *Mult Scler* 2013;19(Suppl 1):514.
27. He A, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Lugaesi A, Izquierdo G, Grammond P, Duquette P, Girard M, Pucci E, Iuliano G, Alroughani R, Oreja-Guevara C, Fernandez-Bolaños R, Grand'Maison F, Sola P, Spitaleri D, Granella F, Terzi M, Lechner-Scott J, Van Pesch V, Hupperts R, Sánchez-Menoyo JL, Hodgkinson S, Rozsa C, Verheul F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase Study Group. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015;72:405-413.
28. Yamout BI, Zeineddine MM, Tamim H, Khoury SJ. Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: The experience of an academic center in the Middle East. *J Neuroimmunol* 2015;289:93-97.
29. Terzi M, Kurtuncu M, Eraksoy M, Karabudak R, Tuncer A, Altunrende B, Akcalı A, Boz C, Sevim S, Nur Y, Tamam Y, Bitnel M, Turan OF, Soysal A, Ozerden M, Terzi Y. Real-life data from efficacy of fingolimod treatment in multiple sclerosis patients in Turkey, P651, Poster presented at the 32nd ed. Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; London, United Kingdom, 2016:14-17.
30. Mazurais D, Robert P, Gout B, Berrebi-Bertrand I, Laville MP, Calmels T. Cell type-specific localization of human cardiac S1P receptors. *J Histochem Cytochem* 2002;50:661-670.
31. Limmroth V, Haverkamp W, Dechend R, Lang M, Haas J, Wagner B, Richter S, Schieb H, Ziemssen T. Interim analysis of the START study - extensive electrocardiographic monitoring confirms the good cardiac safety profile of Fingolimod. ECTRIMS; Barcelona, Spain, 2015:7-10.
32. DiMarco JP, O'Connor P, Cohen JA, Reder AT, Zhang-Auberson L, Tang D, Collins W, Kappos L. First-dose effect of fingolimod: pooled safety data from three phase 3 studies. *Mult Scler Rel Dis* 2014;3:629-638.
33. Gold R, Comi G, Palace J, Siever A, Gottschalk R, Bijarnia M, von Rosenstiel P, Tomic D, Kappos L; FIRST Study Investigators. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol* 2014;261:267-276.
34. Singleton PA, Dudek SM, Ma SE, Garcia JG. Transactivation of sphingosine 1-phosphate receptors is essential for vascular barrier regulation. Novel role for hyaluronan and CD44 receptor family. *J Biol Chem* 2006;281:34381-34393.
35. Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD, Reder AT, Francis G, Collins W, Tang D, Zhang X. Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2013;120:1432-1439.
36. Fingya Kısa Ürün Bilgisi (26.08.2016). Accessed date: 2016 Oct 9. Available from: <https://www.novartis.com.tr/sites/www.novartis.com.tr/files>
37. Francis G, Kappos L, O'Connor P, Collins W, Tang D, Mercier F, Cohen JA. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler* 2014;20:471-480.
38. Henault D, Galleguillos L, Moore C, Johnson T, Bar-Or A, Antel J. Basis for fluctuations in lymphocyte counts in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81:1768-1772.
39. Novartis data on file (Data as of 31st May 2016).
40. Jokubaitis VG, Li V, Kalincik T, Izquierdo G, Hodgkinson S, Alroughani R, Lechner Scott J, Lugaesi A, Duquette P, Girard M, Barnett M, Grand'Maison F, Trojano M, Slee M, Giuliani G, Shaw C, Boz C, Spitaleri DL, Verheul F, Haartsen J, Liew D, Butzkueven H; MSBase Study Group. Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse. *Neurology* 2014;82:1204-1211.

41. Ziemssen T, Albrecht H, Haas J, Klotz L, Lang M, Lassek C, Schmidt S, Tackenberg B, Cornelissen C. 4 Years PANGAEA: Long Term Data on Effectiveness and Safety from Patients on Natalizumab Switching to Fingolimod in Real World (P6.188). *Neurology* 2016;86(Suppl);16.
42. Mallada JJ, Barrero F, Martínez M, Marzo E, Meca VM, Ricart FJ, García E. Interim Analysis Results of an Observational, Retrospective, Multicenter Study to Assess the Effectiveness of Fingolimod Treatment in Clinical Practice in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Spain: The NEXT Study (P3.096). *Neurology* 2016;86(Suppl);16.
43. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 2016;73:790-794.
44. Kovarik JM, Lu M, Riviere GJ, Barbet I, Maton S, Goldwater DR, Schmouder RL. The effect on heart rate of combining single-dose fingolimod with steady-state atenolol or diltiazem in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:457-463.
45. Cohen J, Pradhan A, Gottschalk R, Chen Y, Kappos L. Ongoing safety and effectiveness: An interim analysis of long-term fingolimod treatment. Poster 3.057 presented at the 68th Congress of the American Academy of Neurology; Vancouver, Canada, 2016:15-21.
46. Khatri BO. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:130-147.
47. Radue EW, Barkhof F, Cohen J, Gottschalk R, Zhang Y, Cappiello L, von Rosenstiel P, Kappos L. Sustained low rate of brain volume loss under long-term fingolimod treatment in relapsing multiple sclerosis: results from the LONGTERMS study. *Mult Scler* 2014;20(Suppl 1):67-284.
48. Summary of opinion1 (post authorisation). Gilenya Fingolimod. Accessed date: 09.11.2016. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002202/WC500194180.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002202/WC500194180.pdf)
49. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: when to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases* 2015;3:545-555.