

中图分类号: R969; R744.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)16-0108-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.16.022



西尼莫德治疗复发型多发性硬化快速卫生技术评估*

贺兰芝¹, 周鹏翔^{2,3}, 赵应学¹, 罗海坤¹, 周甘平^{1△}

(1. 广西壮族自治区江滨医院, 广西南宁 530021; 2. 北京大学第三医院, 北京 100191; 3. 北京大学医学部, 北京 100191)

摘要:目的 系统评价西尼莫德治疗复发型多发性硬化(RMS)的有效性、安全性和经济性。方法 检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)数据库及卫生技术评估(HTA)机构官方网站,检索时限为各数据库自建库起至2024年1月23日。纳入西尼莫德治疗RMS的HTA报告、系统评价(SR)/Meta分析和药物经济学研究并进行描述性汇总分析。结果 初检获得1384篇文章,最终纳入3篇HTA报告,4篇SR/Meta分析,3篇经济学研究,其中除1篇文章质量相对较低外,其余文献质量均较高。干预措施均为使用西尼莫德(2 mg),对照措施包括使用安慰剂、奥法妥木单抗、奥扎莫德、芬戈莫德、干扰素β、醋酸格拉替雷、特立氟胺、富马酸二甲酯等。有效性方面,西尼莫德相比安慰剂可显著降低患者的年复发率、活动病灶数(基于磁共振成像)及残疾进展(6个月时确认)、脑容量丢失和认知功能障碍风险($P < 0.05$);相比奥扎莫德(0.5 mg)、醋酸格拉替雷、干扰素β-1a、干扰素β-1b和特立氟胺可显著降低年复发率($P < 0.05$);相比奥法妥木单抗、奥扎莫德(1 mg)和芬戈莫德的年复发率无显著差异($P > 0.05$)。安全性方面,西尼莫德与安慰剂或其他治疗药物相似,极少患者因不良事件停药,但西尼莫德首次给药引起的心动过缓和黄斑水肿较安慰剂更常见。经济性方面,相比干扰素β-1a、富马酸二甲酯、芬戈莫德和安慰剂,西尼莫德在英国、瑞士和意大利具有成本-效果优势,但尚缺乏基于中国人群的经济学研究。结论 西尼莫德治疗RMS具有良好的有效性和安全性,在部分欧洲国家具有成本-效果优势,但其在中国的经济性有待进一步验证。

关键词:西尼莫德;复发型多发性硬化;快速卫生技术评估;系统评价

Rapid Health Technology Assessment of Siponimod in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis

HE Lanzhi¹, ZHOU Pengxiang^{2,3}, ZHAO Yingxue¹, LUO Haikun¹, ZHOU Ganping¹

(1. Jiangbin Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi, China 530021; 2. Peking University Third Hospital, Beijing, China 100191; 3. Peking University Health Science Center, Beijing, China 100191)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy, safety, and economy of siponimod in the treatment of relapsing multiple sclerosis (RMS). **Methods** The databases of PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, WanFang, SinoMed and official websites of Health Technology Assessment (HTA) were searched from the establishment of each database or website to January 23, 2024. HTA reports, systematic review (SR) / Meta-analysis, and pharmacoeconomic studies on siponimod in the treatment of RMS were included and descriptive summary analysis was performed. **Results** A total of 1384 articles were initially retrieved, and three HTA reports, four SR / Meta analyses and three pharmacoeconomic studies were finally included. Among them, all except one article with relatively low quality, the quality of other articles was high. The intervention measures were the use of siponimod (2 mg), and the control measures included the use of placebo, ofatumumab, ozanimod, fingolimod, interferon β, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, etc. In terms of efficacy, compared with placebo, siponimod could significantly reduce the annual recurrence rate, the number of active lesions (based on magnetic resonance imaging) and disability progression (confirmed at six months), brain volume loss and cognitive dysfunction risk ($P < 0.05$); compared with ozanimod (0.5 mg), glatiramer acetate, interferon β-1a, interferon β-1b and teriflunomide, siponimod could significantly reduce the annual recurrence rate ($P < 0.05$). There was no significant difference in the annual recurrence rate between siponimod and ofatumumab, ozanimod (1 mg), fingolimod, respectively ($P > 0.05$). In terms of safety, siponimod was similar to placebo or other therapeutic drugs, and very few patients were withdrawn from treatment due to adverse events. However, bradycardia and macular edema after the first dosing of siponimod were more common than placebo. In terms of economy, compared with interferon β-1a, dimethyl fumarate, fingolimod and placebo, siponimod had a cost-effectiveness advantage in the UK, Switzerland and Italy, but there was still a lack of economic research based on the Chinese population. **Conclusion** Siponimod has shown good efficacy and safety in the treatment of RMS, and has cost-effectiveness advantages in some European countries, but its economic efficiency in China remains to be further verified.

Key words: siponimod; relapsing multiple sclerosis; rapid health technology assessment; systematic review

*基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题[Z-A20220246; Z-A20240229]。

第一作者: 贺兰芝, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为循证药学与循证药物评价, (电子信箱)15874252210@163.com。

△通信作者: 周甘平, 男, 大学本科, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)573073996@qq.com。

多发性硬化(MS)为免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,全球患者数达280万^[1]。MS好发于青壮年(29~39岁),是导致年轻人残疾和认知功能障碍的常见原因^[2]。我国整体人群MS发病率为0.235/10万人年^[3]。80%~85%的患者在初诊时为复发缓解型(RRMS),约50%的RRMS患者在患病10~15年后转变为继发进展型(SPMS)。临床孤立综合征(CIS)、RRMS与活动性SPMS临床合称复发型多发性硬化(RMS)。2018年,MS被列入我国《第一批罕见病目录》^[4]。疾病修正治疗(DMT)是国内外临床指南推荐的缓解期标准疗法^[5-6],西尼莫德为高效DMT药物,被推荐用于成人RMS,包括CIS、RRMS和活动性SPMS等的一线治疗,并已于2020年5月在我国获批用于治疗成人RMS,其为新一代选择性磷酸鞘氨醇-1(S1P)受体调节剂,对S1P受体1和5具有高亲和力,能阻止淋巴细胞从淋巴结外排,能穿透血脑屏障,促进髓鞘再生,修复神经,延缓残疾进展并保留认知功能^[7]。但目前尚无研究综合评估西尼莫德用于RMS治疗的获益与风险。为此,本研究中采用卫生技术评估(HTA)方法^[8]评价西尼莫德治疗RMS的有效性、安全性和经济性,以期为临床治疗药物选择和卫生决策判定提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究人群为成人RMS患者。干预措施为西尼莫德单药或联合其他药物;对照措施为安慰剂或其他DMT药物,剂量和疗程不限。结局指标,有效性方面包括①年复发率,确认的残疾进展(CDP,②3个月时确认,③6个月时确认),无磁共振成像(MRI)可见的活动病灶(④T₁信号钆增强病灶数,⑤T₂信号新增或扩大病灶数等);安全性方面包括任何不良事件[AE,含⑥心脏AE,⑦感染AE,⑧严重不良事件(SAE)],⑨因AE导致停药等;经济性方面包括质量调整生命年(QALY)、增量成本-效果比(ICER)。研究类型包括HTA报告、系统评价(SR)/Meta分析、药物经济学研究。

排除标准:重复发表或无法获得全文的文献;会议摘要。

1.2 文献检索策略

检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)数据库及HTA机构官方网站。英文检索词包括“siponimod”“multiple sclerosis”等,中文检索词包括“西尼莫德”“多发性硬化”等。检索时限为各数据库自建库起至2024年1月23日,并手工检索纳入研究的参考文献列表。

1.3 文献筛选与资料提取

2名研究人员独立筛选文献,按预先设计的表格提

取研究基本特征、人群特征、干预与对照措施、结局指标等资料,有分歧时讨论或咨询第3名研究人员解决。

1.4 文献质量评价

HTA报告采用国际卫生技术评估组织协会制定的HTA清单(HTA checklist)^[9]评价质量,清单含14个条目,各条目均以完全符合计1分,不符合或部分符合计0分,统计总分,10~14分为高质量,6~9分为中等质量,0~5分为低质量;SR/Meta分析采用系统评价评估测量工具(AMSTAR 2)量表^[10]评价质量,量表共16个条目,其中7个为关键条目,高级为关键条目不符合0条且非关键条目不符合≤1条,中级为关键条目不符合0条且非关键条目不符合>1条,低级为关键条目不符合1条,极低级为关键条目不符合>1条;经济学研究采用卫生经济学评价报告标准(CHEERS 2022)量表^[11]评价质量,量表共28个条目,各条目均以完全符合计1分,部分符合计0.5分,不符合计0分,统计总分,21~28分为高质量,11~20分为中等质量,0~10分为低质量。

1.5 统计分析

采用定性描述法进行统计与分析。

2 结果

2.1 文献筛选

初检获得1384篇文献,筛选后最终纳入HTA报告3篇^[12-14],SR/Meta分析4篇^[15-18](含3篇网络Meta分析^[16-18]),经济学研究3篇^[19-21]。筛选流程见图1。

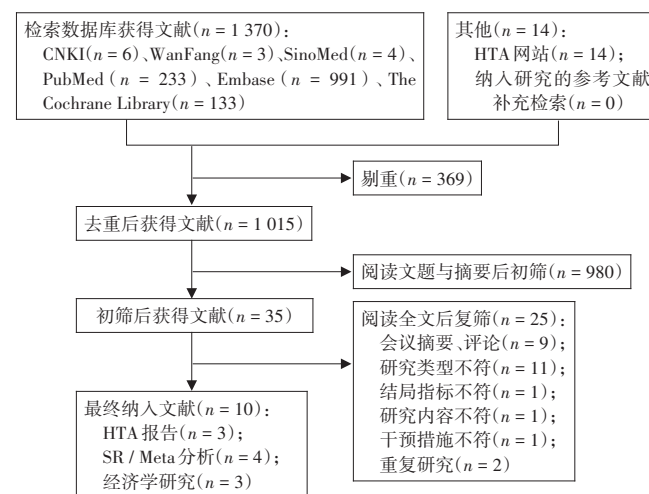


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Literatures screening process

2.2 纳入研究的基本特征与质量评价

3篇HTA报告分别来自英国国家临床卓越研究所(NICE)^[12]、加拿大药物卫生技术局(CADTH)^[13]、美国临床和经济评审研究所(ICER)^[14],比较了西尼莫德与安慰剂的有效性、安全性和经济性,HTA报告总体质量良好;4篇基于随机对照试验(RCT)的SR/Meta分

表1 纳入HTA报告的基本特征及质量评价结果

Tab. 1 Basic characteristics and quality evaluation results of the included HTA reports.

研究机构	国家	评估年份	患者人群	干预措施	对照措施	ICER	WTP 阈值	HTA checklist 达标项目数(项)
NICE ^[12]	英国	2020	SPMS	西尼莫德	安慰剂	未报道	未报道	10
CADTH ^[13]	加拿大	2020	SPMS	西尼莫德	安慰剂	194 007 美元 / QALY	50 000 美元 / QALY	10
ICER ^[14]	美国	2019	SPMS	西尼莫德	安慰剂	433 000 ~ 1150 000 美元 / QALY	50 000 ~ 150 000 美元 / QALY	11

表2 纳入SR / Meta分析的基本特征及质量评价结果

Tab. 2 Basic characteristics and quality evaluation results of the included SR / Meta analysis

第一作者及发表年份	研究个数(总体/西尼莫德)	患者例数(总体/干预组,例)	干预措施	对照措施	结局指标	AMSTAR 2量表达标项目数(项)
CAO 2021 ^[15]	2/2	1948 / 1334	西尼莫德	安慰剂	①③④⑤⑧	16
TONG 2021 ^[16]	13/2	10 554 / 1154	西尼莫德	芬戈莫德、奥扎莫德、安慰剂	⑧	8
CHEN 2023 ^[17]	45/2	30 720 / 1154	西尼莫德	干扰素β-1b、醋酸格拉替雷、干扰素β-1a、芬戈莫德、特立氟胺、富马酸二甲酯、奥扎莫德、奥法妥木单抗、安慰剂	①②⑨	14
TRAMACERE 2023 ^[18]	123/2	57 682 / 1334	西尼莫德	干扰素β-1a、富马酸二甲酯、醋酸格拉替雷、奥扎莫德、干扰素β-1b、芬戈莫德、特立氟胺、奥法妥木单抗、安慰剂	⑥⑦⑧⑨	16

表3 纳入药物经济学研究的基本特征及质量评价结果

Tab. 3 Basic characteristics and quality evaluation results of the included pharmacoeconomic studies

第一作者及发表年份	研究地域	研究视角	研究方法	研究模型	患者人群	对照措施	研究时限	CHEERS 2022量表达标项目数(项)
CORTESI 2022 ^[19]	意大利	意大利国家医疗保健系统	成本-效果分析	Markov模型	SPMS	干扰素β-1b	终生	23
SCHUR 2021 ^[20]	瑞士	瑞士健康保险系统	成本-效果分析	Markov队列模型	活动性SPMS	干扰素β-1a	终生	25
MONTGOMERY 2022 ^[21]	英国	英国国家卫生服务体系	成本-效果分析	Markov队列模型	活动性SPMS	芬戈莫德、富马酸二甲酯	终生	24

析^[15-18]比较了西尼莫德与其他DMT药物及安慰剂的有效性与安全性,Meta分析总体质量不一。3篇经济学研究分别来自意大利^[19]、瑞士^[20]和英国^[21],分析了西尼莫德的成本效果优势,经济学研究总体质量较高。详见表1至表3(WTP为意愿支付)。

2.3 有效性评价

年复发率:在总体SPMS人群和活动性SPMS亚组中,与安慰剂相比,西尼莫德可显著降低年复发率[RR = 0.45, 95%CI(0.34, 0.59), P < 0.000 1; RR = 0.54, 95%CI(0.39, 0.77), P < 0.000 1]^[13-15]。与奥扎莫德(0.5 mg)、醋酸格拉替雷(20 mg, 40 mg)、干扰素β-1a(22 μg, 44 μg)、干扰素β-1b(250 μg)、特立氟胺(7 mg, 14 mg)、安慰剂相比,西尼莫德可降低年复发率,但与奥法妥木单抗(20 mg)、奥扎莫德(1 mg)、芬戈莫德(0.5 mg)相比,用药后年复发率差异无统计学意义(P > 0.05)。详见表4。

CDP 3个月确认:与安慰剂相比,西尼莫德可降低总体SPMS人群的3个月CDP风险[HR = 0.79, 95%CI(0.65, 0.95), P = 0.013]^[13-14]。网络Meta分析显示,奥扎莫德(0.5 mg)、醋酸格拉替雷(20 mg)、干扰素β-1a(22 μg, 44 μg)、干扰素β-1b(250 μg)、特立氟胺(7 mg, 14 mg)与西尼莫德(2 mg)3个月时CDP风险差异无统计学意义(P > 0.05)。

CDP 6个月确认:与安慰剂相比,西尼莫德可降低总体SPMS人群和活动性SPMS亚组6个月时CDP风险

表4 西尼莫德与其他DMT药物的年复发率比较

Tab. 4 Comparison of annual relapse rates between siponimod and other DMT drugs

干预措施	对照措施	效应量及95%CI	P
西尼莫德(2 mg)	奥法妥木单抗(20 mg)	RR = 1.35, 95% CI(0.93, 1.96)	> 0.05
西尼莫德(2 mg)	奥扎莫德(0.5 mg)	RR = 0.70, 95% CI(0.51, 0.97)	< 0.05
西尼莫德(2 mg)	奥扎莫德(1 mg)	RR = 0.92, 95% CI(0.66, 1.29)	> 0.05
西尼莫德(2 mg)	芬戈莫德(0.5 mg)	RR = 0.91, 95% CI(0.68, 1.23)	> 0.05
西尼莫德(2 mg)	富马酸二甲酯(240 mg)	RR = 0.83, 95% CI(0.60, 1.13)	> 0.05
西尼莫德(2 mg)	醋酸格拉替雷(20 mg)	RR = 0.60, 95% CI(0.46, 0.80)	< 0.05
西尼莫德(2 mg)	醋酸格拉替雷(40 mg)	RR = 0.65, 95% CI(0.48, 0.87)	< 0.05
西尼莫德(2 mg)	干扰素β-1a(22 μg)	RR = 0.46, 95% CI(0.30, 0.72)	< 0.05
西尼莫德(2 mg)	干扰素β-1a(44 μg)	RR = 0.64, 95% CI(0.48, 0.87)	< 0.05
西尼莫德(2 mg)	干扰素β-1b(250 μg)	RR = 0.60, 95% CI(0.46, 0.80)	< 0.05
西尼莫德(2 mg)	特立氟胺(7 mg)	RR = 0.54, 95% CI(0.40, 0.72)	< 0.05
西尼莫德(2 mg)	特立氟胺(14 mg)	RR = 0.60, 95% CI(0.45, 0.81)	< 0.05
西尼莫德(2 mg)	安慰剂	RR = 0.42, 95% CI(0.32, 0.55)	< 0.05

[HR = 0.74, 95%CI(0.60, 0.92), P < 0.05; HR = 0.63, 95%CI(0.47, 0.86), P < 0.05]。

活动病灶数(基于MRI):与安慰剂相比,西尼莫德可降低12个月时MRI T₂信号病灶体积(mm³),组间差异为-613.1 mm³[95%CI(-800.2 mm³, -426.0 mm³), P < 0.000 1]^[13]。与安慰剂相比,西尼莫德可显著降低MRI T₂信号新增或扩大的高信号病灶数[RR = 0.15, 95%CI(0.16, 0.24), P < 0.000 1],降低脑容量减少风险[RR = 0.15%, 95%CI(0.07, 0.23), P = 0.000 2]^[14-15]。

与安慰剂相比,西尼莫德可显著减少MRI T₁信号钆增强病灶数[RR = 0.14, 95%CI (0.10, 0.19), P < 0.000 1]^[15]。

认知功能:与安慰剂相比,西尼莫德可显著降低认知障碍风险[HR = 0.79, 95%CI (0.65, 0.96), P = 0.015 7]^[14]。

2.4 安全性评价

SAE发生率:使用西尼莫德和安慰剂患者中分别有17.9%和15.2%报告了SAE^[13-14]。西尼莫德SAE的发生风险与安慰剂相当(P > 0.05)^[15,18]。

因AE导致停药发生率:西尼莫德和安慰剂因AE导致停药的发生率均较低(7.6%和5.1%)^[13-14];西尼莫德因AE导致停药的发生率与安慰剂相比,差异无统计学意义(P > 0.05)^[18]。西尼莫德因AE导致停药的发生率与其他DMT药物相比,差异无统计学意义(P > 0.05)^[16-17]。

其他AE发生率:西尼莫德导致的头痛、疲劳、头晕、鼻咽炎、流感、背痛、淋巴细胞减少、上呼吸道感染、尿路感染和心动过缓等其他AE常见,但发生率与安慰剂相比,差异无统计学意义(P > 0.05),且这些AE多为轻至中度,呈剂量依赖性^[13-15]。与安慰剂相比,西尼莫德首次给药时的心动过缓和黄斑水肿相对更常见(4.5% vs. 2.6%, 1.6% vs. 0.2%; P < 0.05)。与安慰剂相比,西尼莫德的心脏AE更常见[RR = 2.06, 95%CI (1.09, 3.87)]^[18]。西尼莫德继发感染的风险与安慰剂相当^[14,18]。

2.5 经济性评价

与安慰剂相比,西尼莫德的ICER为194 007美元/QALY,在50 000美元/QALY WTP阈值下需降价63%才具有成本-效果优势^[13]。西尼莫德在英国国家医疗服务体系中可能具有成本-效果^[12]。西尼莫德与最佳支持治疗(安慰剂)相比,每获得1个额外QALY的成本超过150 000美元/QALY的WTP阈值,无成本-效果优势^[14]。

与干扰素β-1b相比,西尼莫德的ICER为28 891欧元/QALY,具有成本-效果优势和可持续性^[19]。西尼莫德的ICER为53 364瑞士法郎,治疗成年活动性SPMS患者与干扰素β-1a相比,有成本-效果优势^[20]。西尼莫德与芬戈莫德和富马酸二甲酯的ICER分别为10 033英镑/QALY和15 837英镑/QALY,西尼莫德在30 000英镑/QALY WTP阈值时具有成本-效果优势^[21]。

3 讨论

MS为慢性致残性疾病,近年来在我国的患病率呈逐年上升的趋势。2024年我国《政府工作报告》^[22]提出“加强罕见病研究、诊疗服务和用药保障”。西尼莫德是

美国食品和药物管理局(FDA)批准的首个用于治疗SPMS的口服药物,是RMS缓解期治疗的一线药物,早期治疗可有效减缓残疾进展和认知能力下降。

本研究结果显示,西尼莫德治疗RMS的有效性和安全性较好。其中安全性方面,与安慰剂相比,西尼莫德首次给药时的心动过缓和黄斑水肿更常见,可能与其选择性作用于S1P1和S1P5受体相关。MEANS等^[23]研究发现,心肌细胞表面的S1P受体以S1P1亚型为主。首次用药时,由于心肌细胞存在大量的S1P1受体,受体调节剂对S1P1受体的激动作用会引起首剂效应,导致心动过缓^[24]。持续用药后,受体内化并降解,该效应消失。因此,使用西尼莫德时,对于窦性心动过缓、I度或II度房室传导阻滞、心肌梗死或心力衰竭史患者,需采用剂量滴定并进行心电图检查和首次用药监测。经济性方面,不同国家开展的不同研究结果不一致,西尼莫德仅在部分国家具有成本-效果优势,可能与国家经济水平、药物成本和WTP阈值等因素有关。目前西尼莫德在RMS治疗中的经济学研究较少,尚缺少针对我国卫生体系的经济学研究,由于各国在医疗政策、临床实践、药物成本等方面存在较大差异,应谨慎解读经济性结果。

本研究纳入的HTA报告和Meta分析均基于RCT,但真实世界证据同样不应忽视。一项涉及113例中国RMS患者的研究中发现,96例患者持续接受西尼莫德治疗超过12个月,中位治疗持续时间为18个月。6例患者至少出现1次给药中断,人均年复发0.1次。12个月时,85例患者未复发。71例患者至少发生1次治疗期间出现的不良事件(TEAE),其中56例为西尼莫德相关不良事件^[25]。按系统器官分类(SOC),常见TEAE包括实验室检查异常(43%)、肝胆系统疾病(12%)及感染和侵袭性疾病(11%)。按首选术语(PT)统计,常见TEAE包括丙氨酸氨基转移酶升高(23%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(13%)和淋巴细胞计数降低(12%)。未报告严重TEAE或死亡病例,未发现新的或非预期的安全性信号。基于FDA不良事件报告系统的研究中发现,头痛、疲劳、头晕、高血压是西尼莫德常见的AE,同时也发现了其药品说明书中未提及的新信号——高渗膀胱^[26],提示临床应用中需密切关注新的AE信号。

尽管进行了系统全面的文献检索,本研究仍存在一定局限,包括:缺乏西尼莫德与其他DMT药物的直接比较研究,间接比较结果可能存在偏倚;有效性和安全性研究中中国人群占比小,需开展更多基于中国人群的真实世界研究以指导临床实践;以及缺乏适用于中国人群的经济学研究。

综上所述,西尼莫德治疗RMS具有较好的有效性和安全性,但其在中国的经济性需进一步研究验证。

声明:本研究作者均无利益冲突。

参考文献

- [1] WALTON C, KING R, RECHTMAN L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition[J]. *Mult Scler*, 2020, 26(14): 1816 – 1821.
- [2] BROWN JW, COLES A, HORAKOVA D, et al. Association of Initial Disease – Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis [J]. *JAMA*, 2019, 321(2): 175 – 187.
- [3] TIAN DC, ZHANG C, YUAN M, et al. Incidence of multiple sclerosis in China: A nationwide hospital – based study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2020, 1: 100010.
- [4] 国家卫生健康委员会, 科学技术部, 工业和信息化部, 等. 关于公布第一批罕见病目录的通知[A/OL]. (2018 – 05 – 11) [2024 – 02 – 01]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm.
- [5] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断与治疗中国指南(2023版)[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(1): 10 – 23.
- [6] WIENDL H, GOLD R, BERGER T, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease – modifying therapies for multiple sclerosis (white paper)[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: 1 – 39.
- [7] GENTILE A, MUSELLA A, BULLITTA S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 207 – 220.
- [8] 唐惠林, 门 鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 14(2): 1 – 4.
- [9] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment a checklist for HTA reports [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2003, 19(1): 1 – 7.
- [10] SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non – randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008.
- [11] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. *Value Health*, 2022, 25(1): 3 – 9.
- [12] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Siponimod for treating secondary progressive multiple sclerosis [EB/OL]. (2020 – 11 – 18) [2024 – 01 – 29]. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA656>.
- [13] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). SIPONIMOD (MAYZENT – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) [EB/OL]. (2020 – 07 – 21) [2024 – 01 – 29]. <https://www.cadth.ca/siponimod>.
- [14] Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Siponimod for the Treatment of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value [EB/OL]. (2019 – 06 – 20) [2024 – 01 – 29]. https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_MS_Final_Evidence_Report_062019.pdf.
- [15] CAO LJ, LIM X, YAO L, et al. Siponimod for multiple sclerosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): CD013647.
- [16] TONG JY, ZOU Q, CHEN YM, et al. Efficacy and acceptability of the S1P receptor in the treatment of multiple sclerosis: a meta – analysis [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(5): 1687 – 1695.
- [17] CHEN CY, ZHANG EY, ZHU CS, et al. Comparative efficacy and safety of disease – modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review and network meta – analysis [J]. *J Am Pharm Assoc*, 2023, 63(1): 8 – 22.
- [18] TRAMACERE I, VIRGILI G, PERDUCA V, et al. Adverse effects of immunotherapies for multiple sclerosis: a network meta – analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 11(11): CD012186.
- [19] CORTESI PA, ANTONAZZO IC, GASPERINI C, et al. Cost – effectiveness and budget impact analysis of siponimod in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis in Italy [J]. *PLoS One*, 2022, 17(3): e0264123.
- [20] SCHUR N, GUDALA K, VUDUMULA U, et al. Cost Effectiveness and Budget Impact of Siponimod Compared to Interferon Beta – 1a in the Treatment of Adult Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis with Active Disease in Switzerland [J]. *Pharmacoeconomics*, 2021, 39(5): 563 – 577.
- [21] MONTGOMERY S, WOODHOUSE F, VUDUMULA U, et al. Stick or twist? Cost – effectiveness of siponimod compared with continuing existing disease – modifying therapies in the treatment of active secondary progressive multiple sclerosis in the UK [J]. *J Med Econ*, 2022, 25(1): 669 – 678.
- [22] 中华人民共和国中央人民政府. 政府工作报告[A/OL]. (2024 – 03 – 12) [2024 – 03 – 26]. https://www.gov.cn/yaowen/liebiao/202403/content_6939153.htm.
- [23] MEANS CK, BROWN JH. Sphingosine – 1 – phosphate receptor signalling in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(2): 193 – 200.
- [24] SELKIRK JV, YAN YG, CHING N, et al. *In vitro* assessment of the binding and functional responses of ozanimod and its plasma Metabolites across human sphingosine 1 – phosphate receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 941: 175442.
- [25] ECTRIMS 2024. A real – world, retrospective study to assess the effectiveness and safety of siponimod in Chinese patients with relapsing forms of multiple sclerosis [EB/OL]. (2024 – 09 – 20) [2025 – 07 – 29]. https://www.medcommshydhosting.com/ectrims2024/Abstracts/P1741_Zhang_Siponimod_RWE_Abstract.pdf.
- [26] 方琼彤, 吴新荣, 张美容, 等. 基于 FAERS 数据库对复发缓解型多发性硬化症一线治疗口服药物不良事件的挖掘与分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(22): 2366 – 2372.

(收稿日期: 2024 – 04 – 10; 修回日期: 2025 – 03 – 16)