

Romatoid artritte sertolizumab pegol (CZP) kullanımı

Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis

Nevsun İnanç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Tümör nekroz faktör (TNF) alfa inhibitörlerinin geliştirilmesi romatoid artrit (RA) tedavisinde önemli bir ilerleme olmuştur. Yeni bir anti-TNF ajanı olan Sertolizumab pegol (CZP) TNF alfa'yı nötralize eden humanize monoklonal bir antikorun rekombinan ve polietilen glikol-lenmiş antijen bağlayıcı fragmanıdır. CZP'nin hafif, orta ve şiddetli aktif RA hastalarında monoterapi olarak ve MTX veya diğer DMARD'lar ile kombine olarak kullanımının etkinliği randomize, kontrollü klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda ilacın hızlı başlayan etkisi ile hastalık aktivitesini ve engelliliği azalttığı, radyografik progresyonu da önlediği gösterilmiştir. Anti-TNF sekonder yanıtı olmayan hastalarda da CZP ile önceki çalışmalardan daha yüksek oranda cevap elde edilmiştir. Metaanalizler ve etkinlik karşılaştırma çalışmalarında da CZP'nin hastalık aktivite skorlarında, fiziksel fonksiyonda, ağrı ve halsizlik skorlarında anlamlı düzelmeler sağladığı ve diğer biyolojik ajanlar ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Randomize, kontrollü klinik çalışmalar ve bunların açık etiketli dönemleri değerlendirilmesi sonucunda CZP'nin orta ve şiddetli aktif RA hastalarında monoterapi ve tercihan DMARD kombinasyonu ile birlikte başlangıç yükleme dozu (0-2-4 haftalarda 400 mg) ardından CZP 200 mg 2 haftada bir şeklinde kullanılması önerilmiştir.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, sertolizumab pegol

Summary

The development of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors is an important progress in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). As a new anti-TNF alpha treatment drug, certolizumab pegol (CZP) is a recombinant, polyethylene glycolated, antigen-binding fragment of a humanized monoclonal antibody that neutralizes TNF- alpha. In randomized, controlled trials, CZP was evaluated either as mono-therapy or combination with MTX or other DMARDs in mild to severely active RA. Data from these trials showed that with rapid onset of action CZP is effective in reducing the disease activity, disability and also inhibiting the radiographic progression. The beneficial effect of CZP was also demonstrated even in higher response rate than the previous studies in RA patients failed to other anti-TNF drugs. The meta-analysis and comparison trials indicated that CZP was effective for the improvement of disease activity scores, physical function, pain and fatigue relative to other biologic drugs. The randomized, controlled clinical trials and long term extension phases of these studies strengthen the use of CZP in patients with moderate to severely active RA as either mono therapy or preferably in combination with DMARDs after a loading regime (0-2-4 weeks 400 mg) to continue with 200 mg CZP every 2 weeks.

Keywords: Rheumatoid arthritis, certolizumab pegol

Sertolizumab pegolün (CZP) romatoid artritteki (RA) kullanımı hafif, orta veya şiddetli aktif RA'sı olan erişkinlerde monoterapi veya diğer DMARD'lar ile kombine olarak çok sayıda randomize kontrollü klinik çalışmada araştırılmıştır.^[1]

CZP Monoterapi ve MTX Dışı DMARD Kombinasyonu

İlk yapılan klinik çalışmalardan biri olan FAST4WARD isimli 24 haftalık randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada 4 haftada bir 400

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Nevsun İnanç, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul.
e-posta: inanc.nevsun@gmail.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.15.S1S1
Karekod / QR code:



mg sertolizumab pegol, DMARD yanıtı ve orta ila şiddetli aktif RA hastalarına monoterapi şeklinde uygulanmıştır. Birincil sonlanım noktası 24 haftada ACR20'nin sağlanması olan çalışmada CZP tedavisi alan grup plasebo grubuna göre 1. haftadan itibaren 24. haftada çalışma sonlanıncaya kadar istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda cevap elde etmiştir ($p \leq 0.001$) (**Tablo 1**). ACR50, DAS28(ESR)3 ve bütün hasta ilişkili sonuçlarda CZP tedavisi alan grup erken ve çalışma süresince devam eden anlamlı düzelme göstermişlerdir.^[2] FAS4WARD çalışması katılımcıları etkinlik ve güvenlik açısından 8 yıllık uzun dönemde de izlendiler. CZP 400 mg 4 haftada bir almaya devam eden 402 hasta çalışmaya katıldı. CZP tedavisine devam eden hastaların hastalık aktiviteleri ve fiziksel fonksiyonlarındaki iyileşmelerin 6. yılda da devam ederek etkinliğin uzun dönemde de konduğu gösterilmiş oldu.^[3]

En az bir DMARD yanıtı 1063 aktif RA hastasının çift kör, randomize, plasebo kontrollü, faz IIIb, 12 hafta süreli REALISTIC isimli çalışmasında ise hastalar mevcut kullandıkları DMARD (MTX veya diğer) ile birlikte ya da monoterapi olarak CZP 400 mg 0, 2 ve 4. haftalarda, takibinde ise 200 mg 2 haftada bir aldılar. Hastalar 4:1 CZP (n=851) ya da plasebo (n=212) alacak şekilde randomize edildiler. Hastaların %37.6'sı öncesinde anti-TNF kullanmışlardı. ACR20 yanıt oranları 12. haftada CZP grubunda %51.1 iken plasebo grubunda %25.9 bulundu ($p < 0.001$). CZP grubunda 2. haftadan itibaren ACR20/50 cevap oranları, DAS28-ESR bazale göre değişimi anlamlı olarak plaseboya göre yüksekti (**Tablo 1**). Anti-TNF kullanma hikayesi olması, birlikte DMARD kullanımı ya da hastalık süresi (< 2 vs ≥ 2 yıl) CZP klinik cevabını etkilemedi.^[4]

Son dönemde Japonya'dan yapılan, CZP'nin MTX verilmeksizin uygulandığı çalışmada ise CZP 200 mg (400 mg indüksiyon dozu 0, 2 ve 4. haftalarda uygulanarak) veya 2 haftada bir plasebo şeklinde uygulanmıştır. ACR20 cevapları plaseboya karşı hızlı ve anlamlı bir şekilde 1. haftada elde edilmiş ve 24. haftada da (%63.8 vs %11.4) devam etmiştir. Modifiye total Sharp radyolojik skorun (mTSS) bazale göre 24. haftadaki değişimi CZP'de 0.48 iken plaseboda 2.45 olmuştur. CZP MTX dışı DMARD kombinasyonunda ise mTSS: 0.24 vs plasebo 1.61 iken CZP monoterapisinde mTSS: 0.68 vs plasebo: 3.65 olarak bulunmuştur.^[5]

HIKARI çalışmasının hastalarından 24 haftalık çift kör dönemi tamamlayanlar 52 haftalık açık uzatma dö-

mine katılmıştır. Bir grup CZP 200 mg 2 haftada bir, diğer grup ise CZP 400 mg 4 haftada bir alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmanın açık uzatma dönemi başlangıcında ACR20/50/70 cevap oranları %82.77/%56.1/%34.7 iken, 52 hafta uzatma sonunda %83.77/%65.3/%48 olarak saptanmıştır. Klinik, fonksiyonel ve radyoloji etkinliği MTX kullanmaksızın CZP ile uzun dönemde de sağlanmıştır. İki farklı doz uygulaması arasında fark gözlenmemiştir.^[6]

CZP MTX Kombinasyonu

RAPID1 ve RAPID 2 (Romatoid artrit yapısal hasar önleme) çalışmaları, MTX yetersiz yanıt alınan hastalarda CZP'nin etkinliğini araştırmak amacıyla tasarlanmıştır. Her iki çalışma dizaynı da benzerdir: Çok merkezli, randomize kontrollü, prospektif, çift kör, paralel grup, en az 6 ay en fazla 15 yıl hastalık süresi olan aktif RA hasta katılımı. Aktif RA hastalarına grup 1 CZP 200 mg (hastaların %40'ı) veya 400 mg (hastaların %40'ı) (400 mg indüksiyon dozu 0, 2 ve 4 haftalarda uygulanarak) veya 2 haftada bir plasebo (hastaların %20'i) MTX ile birlikte uygulanmıştır.^[7,8]

Elli iki hafta süreli RAPID1 çalışmasında birincil sonlanım noktası olarak ACR20 cevap yüzdeleri 24. haftada CZP 200 mg ve 400 mg gruplarında sırasıyla %58.8 ve %60.8 iken plasebo grubunda %13.6 bulunmuştur ($P < 0.001$). ACR20 cevabında anlamlı farklılık 1. haftada ortaya çıkmış ve 52 haftada da fark devam etmiştir ($P < 0.001$) (**Tablo 1**). ACR50/70 cevap oranları da plasebo grubuna göre hem 24. hem de 54. haftalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Radyografik progresyon çalışmanın birincil sonuçları içinde değerlendirilmiş ve CZP 400 mg ve 200 mg gruplarında mTSS'de başlangıca göre değişim sırasıyla 0.4 Sharp ünitesi ve 0.2 Sharp ünitesi olurken plasebo grubunda 2.8 Sharp ünitesi olarak saptanmıştır ($P < 0.001$ rank analizi ile). ACR cevap oranları arasındaki farklılık her iki CZP doz grupları arasında istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.^[7]

RAPID1 çalışmasında hasta ilişkili ölçekler (PRO) kapsamında sağlık ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL), bitkinlik, fiziksel fonksiyon, ağrı ve hastalık aktivitesi değerlendirilmiştir. HRQoL ilk değerlendirilmesinin yapıldığı 12. haftada klinik olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. Bitkinlik, hastalık aktivitesi ve ağrı azalma ile fiziksel fonksiyonlarda düzelme 1. haftada gözlenmeye başlamış-

tır. SF-36 mental komponentinin 52. haftada bazale göre ortalama değişiminin değerlendirmesinde de MTX ile birlikte CZP 200 mg (6.4) ve 400 mg (6.4) alan hasta gruplarında plasebo ile birlikte MTX (2.1) alan gruba göre anlamlı düzelme saptanmıştır (p<0.001).^[9]

RAPID1 çalışmasının 5 yıllık uzatma döneminde MTX ile birlikte CZP 400 mg 2 haftada bir uygulanmış, 6. aydan sonra MTX ile birlikte CZP 200 mg 2 haftada bir dozuna düşülmüştür. Çalışmanın 256 haftalık uzatma döneminde *intention to treat* (ITT) popülasyonunun %55.3'ü çalışmada kalmıştır (yan etki ve etkisizlik nedeni ile çalışma dışı kalanlar dikkate alındığında %68.7). Başlangıç CZP 52 hafta RAPID1 çalışmasını tamamlayanların ve ITT popülasyonundaki hastaların DAS28 (ESR) remisyon ve bazale göre düzelme oranları 256 haftada da 52. hafta ile benzer şekilde devam etmiştir.^[10]

RAPID1 ile benzer dizaynı taşıyan RAPID2'de ise çalışma sonuçları 24. haftada değerlendirilmektedir. ACR20 cevap yüzdeleri 24. haftada CZP 200 mg ve 400 mg gruplarında sırasıyla %57.3 ve %57.6 iken plasebo grubunda %8.7 olmuştur (p<0.001) (**Tablo 1**). Çalışmanın 24. haftasında mTSS'de başlangıca göre ortalama değişimin farkı CZP tedavi grupları ile plasebo grubu arasında en az 1 Sharp ünitesi olmuştur (p≤0.01). RAPID 2 çalışması sağlık değerlendirme anketi-yapabilirlik indeksinde (HAQ-DI) bazale göre 24. haftada ortalama değişim CZP tedavi gruplarında -0.50 ve -0.50 iken plasebo grubunda -0.14 olmuştur.^[8] Benzer şekilde RAPID2'de CZP tedavisi alan hastaların hasta ilişkili ölçeklerinde de (PRO) (ağrı, hasta global hastalık değerlendirmesi [PtGA], fiziksel fonksiyon, bitkinlik ve SF-36 fiziksel ve mental komponenti) hızlı ve klinik olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır.^[11] RAPID1 ve RAPID2 çalışması hastalarından HAQ-DI cevaplıların cevapsızlara göre ev işi günlerinde kayıp sayısında azalma 12. haftada daha yüksek olmuştur (ortalama azalma 5.1 vs 2.4 gün). Cevaplılar aynı zamanda aile, sosyal ve boş vakit aktivite gün kayıplarında cevapsızlara göre daha fazla azalma göstermişlerdir (ortalama değişim -3.9 vs -2.5 gün).^[12]

MTX yanıtız Japon RA hastaları J-RAPID isimli randomize kontrollü, çift kör, fazII/III çalışmasında 1:1:1:1 oranlarında CZP 100 mg, 200 mg, 400 mg veya plasebo 2 haftada bir MTX ile kombine olarak 24 hafta boyunca almışlardır. Düşük CZP dozu Japon hastaların ortalama vücut ağırlıklarının Japon olmayan hastalara

göre daha düşük olması nedeniyle uygulanmıştır. ACR20 cevap oranları 12. haftada CZP 100, 200, 400 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %62.5, 76.8, 77.6 ve 28.6 olarak bulunmuştur.^[13]

J-RAPID çalışmasının açık etiketli uzatma döneminde, 24 haftalık çift kör kısmında ACR20 cevabını sağlayan hastalar MTX ile birlikte CZP 200 mg 2 haftada bir ya da CZP 400 mg 4 haftada bir alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Çalışmanın 24. haftasını tamamlayanların açık etiketli dönem başlangıcında ACR20/50/70 cevap oranları %89.7, %67.2, %36.3 iken 52 haftalık açık uzatma dönemi sonunda %95.6, %84.8, %58.3 olarak bulunmuştur. Diğer klinik, fonksiyonel ve radyografik sonuçlarda uzun dönemde her iki doz CZP ile MTX kombine tedavisinde korunmuştur.^[14]

CZP Doz Çalışmaları

RAPID1 çalışmasının açık etiketli uzatma döneminde tüm hastalar CZP 400 mg 2 haftada bir kullanmışlardır. Açık etiketli dönem öncesi hastalar MTX ile birlikte CZP 400 mg ya da 200 mg ya da plaseboyu 2 haftada bir almışlardır. Açık etiketli döneme geçtikten sonra 12. ve 48. haftalarda DAS28 değişimi, 200 mg'dan 400 mg'a doz artırılan hastalar ile 400 mg'a devam eden hastalar arasında bireysel hasta düzeyinde *cumulative probability plots* yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Bu analizin sonucuna göre CZP doz artışı yapılan grup tedavi cevabında CZP stabil dozda devam eden gruba göre artış gözlenmemiştir.^[15] Bu sonuçlar ile uyumlu olarak klinik cevabın elde edilmesinde 2 farklı CZP doz rejiminin (200 mg 2 haftada bir vs 400 mg 4 haftada bir) ve plasebonun MTX ile birlikte kullanımının faz IIIb DOSEFLEX çalışmasında da etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası olarak 34. haftada ACR20 cevap oranı iki CZP rejiminde de benzer (%67.1 vs %65.2) ve plasebodan (%44.9, p<0.05) yüksek olarak bulunmuştur.^[16]

Düşük-Orta Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesinde Etkinlik

CERTAIN çalışması CZP'nin DMARD ile kombine olarak düşük-orta hastalık aktiviteli RA hastalarında etkinliğini değerlendiren fazIIIb randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmada 24 haftalık dönemde CZP (400 mg 0, 2, ve 4. haftalarda, sonra 2 haftada bir) veya plasebo herhangi bir DMARD ile kombine olarak kullanılmakta-

dır. Primer sonlanım noktası olarak 24. haftada klinik hastalık aktivitesi indeksi remisyonu ($CDAI \leq 2.8$) sağlayan hasta oranları CZP grubunda plasebo grubundan farklı bulunmuştur (%18.8 vs %6.1, $p < 0.05$). Çalışmanın ikinci kısmında 24 haftada elde edilen remisyunun CZP kesildikten sonra sadece DMARD tedavisi ile korunup korunamayacağı değerlendirilmiştir. CZP kesildikten sonra sadece hastaların %18'i 52. haftada remisyonda kalmıştır.^[17]

Anti-TNF Sekonder Cevapsız Hastalarda Etkinlik

Anti-TNF sekonder yanıtız aktif RA hastalarında çift kör, plasebo karşılaştırmalı randomize çalışma ile CZP etkinliği araştırılmıştır. Çalışma primer sonlanım noktası olarak 12. haftada ACR20 cevap oranı CZP tedavi grubunda %61.5 iken plasebo grubunda hiçbir hastada ACR20 cevabı alınmamıştır. Çalışma sonuçları çok açık olduğu için hasta alımı planlanan hastaların %33.6'sına ulaşıldığında sonlandırılmıştır. CZP sekonder anti-TNF yanıtızlığındaki cevap oranı önceki çalışmaların birçoğundan daha yüksek bulunmuştur.^[18]

CZP Tedavi Cevabı Öngörülmesi ve İzlemi

CZP tedavisi ile 52. haftada LDA ($DAS28 \leq 3.2$) sağlanmasına yönelik prediktörleri belirleme çalışmasında RAPID1 çalışmasına katılan 703 CZP tedavisi alan hasta verileri Curtis ve ark. tarafından değerlendirilmiştir. Çalışmanın 6. ve 12. hafta verileri değişik prediktör modelleri kullanılarak analiz edildiğinde 1. yıl cevaplı (LDA) ve cevapsız hastalar %70–90 doğrulukla belirlenebilmişlerdir. En iyi işleyen model ilk 12 haftada cevapsızlığın belirlenmesi olmuştur. Çalışma sonucunda CZP'ye 4, 6 ve 8. haftalarda erken cevap veren hastaların 1. yılda LDA'ya ulaşma olasılıkları daha yüksek bulunmuştur. Hastaların yaklaşık %12–25 gibi bir oranının tedavi cevabı belirlenmesinde 12 haftalık süre yeterli olmamış ve biraz daha uzun izlenmeleri gerekmiştir.^[19]

RAPID1 çalışması post-hoc analizinde ise 1. yılda LDA'ya ($DAS28 \leq 3.2$) ulaşan hastalar ilk 12 hafta içerisinde çeşitli zaman noktalarında DAS28 cevapsızlığına göre değerlendirilmişlerdir. Curtis ve ark.'nın çalışmasını başka bir açıdan destekler şekilde ilk 12 haftada DAS28'de düzelleme olmaması 1. yılda LDA'ya ulaşma

olasılığının düşüklüğünü göstermiştir. Ayrıca cevapsızlığın boyutu ve zaman noktası da predikte edilen cevabın doğruluğunu artıran faktörler olmuştur.^[20]

HIKARI ve J-RAPID çalışmalarına katılan Japon aktif RA hastalarının CZP 200 mg monoterapi olarak veya MTX dışı DMARD ile kombinasyonu ile 12. hafta $DAS28(ESR) \geq 1.2$ cevapları 1. yıldaki remisyon oranları ve bazale göre mTSS değişimi ile karşılaştırmıştır. Çalışma sonuçlarına göre 12. haftada $DAS28(ESR) \geq 1.2$ cevabı olanların 1. yılda %76.2'si remisyona ulaşırken $DAS28(ESR) < 1.2$ olanların ise 1. yıl remisyon olasılıkları $< \%7$ ve mTSS değişimleri de yüksek olarak bulunmuştur.^[21]

CZP'ye ilk cevap noktasının belirlenmesine yönelik MRI ile yapılan çalışmada DMARD yanıtız 41 aktif RA hastası 2:1 oranında CZP (CZP 400 mg, 0–4. haftalarda 2 haftada bir ve ardından CZP 200 mg, 2 haftada bir 6–16 hafta) veya plasebo (0–2. haftalarda plasebo ardından 2–6. haftalar arasında CZP 400 mg yükleme ve 8–16. haftalarda 2 haftada bir CZP 200 mg) alacak şekilde randomize edilmişlerdir. MRI kontrastlı olarak bazal (0. haftada) ve ardından 1, 2, 4, 8 ve 16. haftalarda çekilmiştir. Çekilen MR'lar zamana kör olarak Romatoloji Klinik Çalışmalar Sonuç Ölçekleri MRI Skorum Sistemine göre okunmuştur. Çalışma primer sonlanım noktası olarak 16. haftada bazale göre sinovit skorundaki değişim, CZP grubunda plaseboya göre daha anlamlı bulunmuştur (Hodges-Lehman ortalama değişimi: -1.5, $p = 0.049$). İkincil sonlanım noktası olarak kemik ödemi (osteit skoru) 16. hafta değişimi (-2.5, $p = 0.0031$) de CZP tedavi grubunda anlamlı bulunmuştur. MRI ile saptanan inflamasyonda da azalma CZP grubunda 1–2. haftalarda gözlenmiştir. MRI erozyon skorunda ise iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Çalışma sonuçlarının ileri dönem klinik çalışma planlamalarında değerlendirme noktalarının belirlenmesi açısından da yardımcı olacağı belirtilmiştir.^[22]

CZP Meta-Analiz Etkinlik ve Karşılaştırma Çalışmaları

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde aktif RA hastalarında CZP kullanımının etkinlik ve güvenilirliği uygun randomize kontrollü çalışmaların değerlendirilmesi ile ortaya konmuştur. Dokuz çalışmada 5228 CZP

ve plasebo tedavi alan hasta meta-analize alınmıştır. Değerlendirme sonucuna göre CZP ACR20/50/70 yanıtlarını ve fiziksel fonksiyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde düzeltmiştir. Ayrıca DAS28-ESR, ağrı ve bitkinlik skorlarında da yine anlamlı düzeltilmeler saptanmıştır.^[23]

Biyolojik tedavilerin özellikle anti-TNF'lerin birebir karşılaştırmalı çalışmaları bulunmamaktadır. İki kafa kafa karşılaştırmalı çalışma anti-TNF ile diğer grup biyolojikler arasında yapılmıştır.^[24,25] Bunun yerine alternatif bir yöntem olarak genel bir karşılaştırma ajanına karşı yapılmış olan çalışmaların karşılaştırmasının yapılmasıdır.^[26] Bununla uyumlu olarak yapılan bir metaanalizde CZP, 4 anti-TNF (infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab) ve 2 anti-interlökin (anakinra, tosilizumab) ile karşılaştırılmıştır. Bu değerlendirmede amaç yeni anti-TNF blokeri CZP'nin karşılaştırılan ajanlar ile benzer olduğunun veya düşük etkinlikte olmadığına gösterilmesidir. Benzer protokolleri olan ve kombine DMARD kullanılan (genellikle MTX) 19 plasebo kontrollü çalışma meta-analize alınmıştır. Karşılaştırmalarda *multiple-treatment*

Bayesian random-effects meta-analysis kullanılmıştır. CZP diğer anti-TNF ajanlarından düşük etkinlikte bulunmuştur.^[27]

Bir diğer metaanalizde ise 9 biyolojik DMARD karışık tedavi karşılaştırma yaklaşımı ile ele alınmıştır.^[28] Bu çalışmanın amacı ise 9 biyolojik ajanın (abatasept, adalimumab, anakinra, sertolizumab, etanersept, golimumab, infliksimab, rituksimab ve tosilizumab) RA'da kısa dönem etkinliğini karşılaştırmaktır. Metaanalizde etkinliğin 6. ay ACR20/50/70 değerlendirmeleri tedavilerin indirekt karşılaştırmalarını sağlayacak şekilde çalışma karakteristiklerinin düzenlenmesi ile yapılmıştır. Sonuç olarak CZP diğer biyolojik ajanlardan daha etkisiz bulunmamıştır.^[29]

Kontrollü klinik çalışmalar ve uzun dönem verilerin sonuçları CZP'nin orta ve şiddetli aktif RA hastalarında monoterapi ve tercihen DMARD kombinasyonu ile birlikte kullanımının klinik ve radyografik önemli gelişmeler sağladığını desteklemiştir ve CZP diğer anti-TNF ajanlar ile etkinlik açısından benzer bulunmuştur.^[1,30]

Tablo 1. Sertolizumab ile tedavi edilen RA hastalarında ACR yanıtları (hasta yüzdesi).^[29]

ACR yanıtı	RAPID 1 çalışması*		RAPID 2 çalışması†		REALISTIC çalışması*		FAST4WARD çalışması‡	
	CZP 200 mg q2w +MTX (n=393)	Plasebo +MTX (n=199)	CZP 200 mg q2w +MTX (n=246)	Plasebo +MTX (n=127)	CZP 200 mg q2w +DMARD (n=851)	Plasebo +DMARD (n=212)	CZP 400 mg q4w (n=111)	Plasebo monoterapi (n=109)
ACR 20%								
12 hafta	67	19	62	13	51.1	25.9	48	9
24 hafta	58.8	13.6	57.3	8.7	ND	ND	45.5	9.3
52 hafta	53	13	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ACR50%								
12 hafta	33	7	23	4	26.6	9.9	20	0
24 hafta	37.1	7.6	32.5	3.1	ND	ND	22.7	3.7
52 hafta	37	8	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ACR 70%								
12 hafta	16	2	9	0	12.9	2.8	5	0
24 hafta	21.4	3.0	15.9	0.8	ND	ND	5.5	0
52 hafta	22	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND

*p<0.001. †12. hafta ACR 70 (p anlamlı değil) ve 24. hafta ACR 70 (p<0.01) hariç tüm kıyaslamalar için anlamlı. ‡12. haftadaki tüm plaseboya karşı kıyaslamalar için p<0.05 ve 24. haftada ACR70 hariç (p<0.05) plaseboya karşı kıyaslamalar için p<0.001.

ACR: American College of Rheumatology; CZP: Sertolizumab pegol; DMARD: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç; FAST4WARD: eFficAcY and Safety of cerTolizumab-4 Weekly dosAge in Rheumatoid arthritis; MTX: Metotreksat; ND: Ölçülmemiş; q2w: 2 haftada 1; q4w: 4 haftada 1; RAPID: Rheumatoid Arthritis Prevention of structural Damage; REALISTIC: Certolizumab Pegol for the Treatment of Patients With Active Rheumatoid Arthritis.

Kaynaklar

1. Fechtenbaum M, Md Yusof MY, Emery P. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: current update. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:841–50.
2. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805–11.
3. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00717236>)
4. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:2204–14.
5. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2014; 24:552–60.
6. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study. *Mod Rheumatol* 2014;24:725–33.
7. Keystone E, van der Heijde D, Mason DJr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3319–29.
8. Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797–804.
9. Strand V, Mease P, Burmester GR, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R170.
10. Keystone E, Landewé R, van Vollenhoven R3, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2094–100.
11. Strand V, Smolen JS, van Vollenhoven RF, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:996–1002.
12. Hazes JM, Taylor P, Strand V, Purcaru O, Coteur G, Mease P. Physical function improvements and relief from fatigue and pain are associated with increased productivity at work and at home in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1900–10.
13. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2014;24:715–24.
14. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. *Mod Rheumatol* 2014;24: 734–43.
15. Curtis JR, Chen L, Luijgens K, Navarro-Millan I, Goel N, Gervitz L, Weinblatt M. Dose escalation of certolizumab pegol from 200 mg to 400 mg every other week provides no additional efficacy in rheumatoid arthritis: an analysis of individual patient-level data. *Arthritis Rheum* 2011;63:2203–8.
16. Furst DE, Shaikh SA, Greenwald M, et al. Two dosing regimens of certolizumab pegol in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:151–60.
17. Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF, et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:843–50.
18. Schiff MH, von Kempis J, Goldblum R, Tesser JR, Mueller RB. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2174–7.
19. Curtis JR, Luijgens K, Kavanaugh A. Predicting future response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients: features at 12 weeks associated with low disease activity at 1 year. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:658–67.
20. van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol* 2012;39:1326–33.
21. Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, et al. Early response to certolizumab pegol predicts long-term outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results from the Japanese studies. *Mod Rheumatol* 2015;25: 11–20.
22. Østergaard M, Jacobsson LT, Schaufelberger C, et al. MRI assessment of early response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIIb study applying MRI at weeks 0, 1, 2, 4, 8 and 16. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1156–63.
23. Zhou Q, Zhou Y, Chen H, Wang Z, Tang Z, Liu J. The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:3870–80.

24. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al.; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381(9877):1541–50.
25. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013;65:28–38.
26. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics* 2008;26:753–67.
27. Launois R, Vouac B, Berenbaum F, et al. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian meta-analysis. *J Rheumatol* 2011;38:835–45.
28. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004;23:3105–24.
29. Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1885–97.
30. Markatseli TE, Papagoras C, Nikoli A, Voulgari PV, Drosos AA. Certolizumab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:415–23.