

## Sertolizumab pegol güvenlilik verileri

### The safety data of certolizumab

Salih Pay

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Özel Koru Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Ankara

#### Özet

Tümör nekroz faktörü inhibitörleri (TNFi) romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatik artrit gibi romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. TNFi'nin kullanımı bu romatolojik hastalıkların prognozunda önemli düzelmelere neden olmuştur. Hastalar bu ilaçlar ile uzun süreli ve büyük olasılıkla yaşam boyu tedavi edilmek zorundadırlar. TNFi'nin uzun dönemli güvenlilik profilinin sürekli takip edilmesi, bu ilaçların etkili ve uygun kullanımlarını için çok önemlidir. TNFi ile günümüze kadar olan deneyimler, bunların ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, tüberküloz ve fırsatçı enfeksiyonların riskinde artışa neden oldukları ve belki de maligniteler ile ilişkili olabileceğine de dikkat çekilmiştir. Önemli kabul edilen diğer potansiyel advers olaylar demiyelinizan bozukluklar, lupus benzeri sendromlardır. Sertolizumab pegol orta ila şiddetli derecede aktif romatoid artritli olan erişkin hastalar için onaylanmış olan, PEGile, Fc bölgesi içermeyen bir TNF inhibitörüdür. Sertolizumab pegolün, romatoid artrite ek olarak, Crohn hastalığı, psoriasis, psoriatik artrit ve aksiyel spondiloartritli hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yazıda sertolizumab pegol ile yapılmış romatoid artrit, aksiyel spondiloartrit ve psoriatik artrit çalışmalarında elde edilen güncel güvenlilik verileri özetlenecektir.

**Anahtar sözcükler:** Sertolizumab, güvenlilik

#### Summary

Tumour necrosis factor inhibitors (TNFi's) are used in the treatment of rheumatologic disorders such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. The utilization of TNFi's has improved the prognosis of rheumatologic disorders. Patients should be treated by those drugs for a long time, most probably their lifelong. Ongoing evaluation of the long-term safety profile of these TNFi's is essential to ensure their effective and appropriate use. Experience to date with TNFi's has highlighted that they are associated with an increased risk of serious bacterial infections, tuberculosis and opportunistic infections, and may be associated with malignancies. Other potential adverse events considered important are demyelinating disorders and lupus-like syndromes. Certolizumab pegol is a pegylated Fc-free TNF inhibitor approved for adult patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. In addition to rheumatoid arthritis, it has demonstrated that certolizumab pegol has been effective in patients with Crohn's disease, psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. In this review, the update safety data will be summarized obtained from trials in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic patients treated with certolizumab.

**Keywords:** Certolizumab, safety

### Sertolizumab Pegolün Romatoid Artritli Hastalarda Güvenliliği

Sertolizumab pegolün (CZP) romatoid artritli (RA) hastalarda güvenliliği çok sayıda farklı randomize kon-

trollü çalışmada (RKÇ) ve bunların açık etiketli uzatmalarında (AEU) (FAST4WARD,<sup>[1]</sup> RAPID 1,<sup>[2]</sup> RAPID 2,<sup>[3]</sup> STUDY 014,<sup>[4]</sup> REALISTIC,<sup>[5]</sup> VACCINA,<sup>[6]</sup> CERTAIN,<sup>[7]</sup> DOSEFLEX<sup>[8]</sup>) değerlendirilmiştir. Ayrıca son yıl-

#### İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Salih Pay. Yüksek İhtisas Üniversitesi, Özel Koru Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Ankara.

e-posta: salihp@yahoo.com

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

www.raedergisi.org  
doi:10.2399/raed.15.S1S22  
Karekod / QR code:



larda bu çalışmaların havuzlanmış verilerini değerlendiren çalışmalarda yayınlanmıştır. Bykerk ve ark.<sup>[9]</sup> RA'da CZP'nin 30 Kasım 2011 itibarıyla toplanmış olan uzun dönemli güvenilirlik verilerini bildirmişlerdir. Çok yönlü güvenlik verilerinin değerlendirildiği bu analize açık etiketli, tek dozlu bir farmakokinetik çalışma (n=16), 10 RKÇ ve AEU'ları alınmıştır. Genel bir güvenilirlik güncellemesinin yanı sıra, burada sunulan advers olaylar ciddi enfeksiyon olayları (CEO), fırsatçı enfeksiyonlar (FE), tüberküloz, maligniteler, majör advers kardiyovasküler olaylar (MAKO), gastrointestinal perforasyonlar, demiyelinizan bozukluklar, alerjik reaksiyonlar ve lupus benzeri sendromları içermektedir. Advers olaylar çalışma ilacının ilk dozu ile son dozundan 84 gün sonrası arasında ortaya çıkanlar olarak tanımlanmıştır (84 gün CZP'nin yarılama ömrünün altı katıdır). Bu analizde 100 hastayılı (HY) başına hem maruziyete göre uyarlanmış olay oranları (OO), hem de insidans oranları (İO) sunulmuştur. OO; advers olaylar ayrı hastalarda birden fazla ortaya çıktığında (örneğin enfeksiyonlar), genellikle tüm olaylar ve ilaca maruz kalınan tam süre katılarak hesaplanmasıdır. İO ise advers olaylar ayrı hastalarda tipik olarak sadece bir defa ortaya çıktığında (örneğin maligniteler), olaylar ve olaya kadar geçen sürenin dikkate alınarak hesaplanmasıdır.

Bu havuzlanmış analize alınan hasta popülasyonu iki gruptan oluşmaktadır (**Tablo 1**):

- RKÇ popülasyonu; RA ile ilgili 10 RKÇ'ya kaydedilmiş olan 2965 CZP hastasından ve 1137 plasebo hastasından oluşmaktadır. CZP ile tedavi edilen hastalarda, ortalama maruz kalma süresi 152 gün ve toplam maruziyet 1302 HY'dir. Plasebo hastalarının maruziyet süresi 110 gün ve toplam maruziyet süresi 373 HY'dir.

- RKÇ+AEU popülasyonu; RKÇ, kontrolsüz çalışmalar (n=16) ve AEU'ya katılan 4049 CZP hastasını içermekte olup [ortalama maruz kalma süresi 782 gün (2.1 yıl); toplam maruziyet süresi 9277 HY]. CZP'ye en uzun maruziyet süresi 2759 gündür (yaklaşık 7.6 yıl).

Genel güvenlik verilerine göz attığımızda; RKÇ'lerde advers olayların genel insidans oranı CZP ile tedavi edilen hastalarda 335.86/100 HY iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 362.27/100 HY saptanmıştır. RKÇ+AEU'da, insidans oranı 188.83/100 HY bulunmuştur. Tüm ciddi advers olayların insidans oranı, RKÇ'de CZP ile 20.97/100 HY ve plasebo ile 17.01/100 HY ve RKÇ+AEU'da 13.96/100 HY'dir (**Tablo 2**). Ciddi advers olayların olay oranı RKÇ'de CZP ile 29.49/100 HY, plasebo ile 21.73/100 HY ve RKÇ+AEU'da 21.31/100 HY'dir. Olay oranları, özellikle de uzun dönemli maruz kalmada olmak üzere, aynı advers olayın çok sayıda yinelenmesi nedeniyle, genellikle insidans oranından daha yüksektir. Pnömoni hem RKÇ'de hem de RKÇ+AEU'da en sık bildirilen ciddi advers olay olmuştur. Advers ve ciddi advers olayların insidansı ilk 3 ay içinde zirve değerine erişerek, devam eden maruziyet ile birlikte düşmüştür.

Tedavinin kesilmesine yol açan advers olaylar yönünden değerlendirdiğimizde, RKÇ'de CZP ile tedavi edilen hastalar için, tedavinin kesilmesine yol açan advers olayların insidans oranı 10.24/100 HY, plasebo grubunun 8.43/100 HY, RKÇ+AEU CZP 5.85/100 HY olarak saptanmıştır. Enfeksiyonlar hem RKÇ'de hem de RKÇ+AEU'da CZP hastalarında tedavinin kesilmesine yol açan en sık advers olaydır (sırasıyla, İO 3.01/100 HY ve 1.86/100 HY).

Tedavi sürecinde gözlenen ölümlere bakıldığında RKÇ'de, plasebo ile tedavi edilen hastalardaki bir ölüm

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının başlangıçtaki popülasyon özellikleri.\*

	RKÇ: Plasebo (n=1137)	RKÇ=CZP (n=2965)	RKÇ+AEU CZP (n=4049)
Ortalama yaş (SS)	53.1 (11.84)	53.3 (11.96)	53.2 (11.96)
Toplam maruziyet (hasta yılı)	373	1302	9277
Ortalama maruziyet (gün)	110	152	782
Medyan maruziyet (gün)	111	112	267

\*9 numaralı kaynaktan yararlanılarak hazırlanmıştır.

AEU: Açık etiketli uzatma, CZP: Sertolizumab pegol, RA: Romatoid artrit, RKÇ: Randomize kontrollü çalışma, SS: Standart sapma.

(%0.1; İÖ 0.27/100 HY), CZP ile tedavi edilen hastalarda 11 ölüm gözlenmiştir (%0.4; İÖ 0.84/100 HY). RKÇ+AE-U'lar içinde, advers olaylar CZP ile tedavi edilen 58 hasta da ölüme neden olmuştur (%1.4; İÖ 0.63/100 HY). Oran zaman içinde stabil kalmıştır. Ölümler başlıca 17 hastada kardiyovasküler olaylar (İÖ 0.18/100 HY), 12 hastada maligniteler (İÖ 0.13/100 HY) ve 13 hastada enfeksiyonlar (İÖ 0.14/100 HY) ile bağlantılı bulunmuştur. 2008 mortalite oranları kullanıldığında RKÇ+AEU boyunca CZP ile tedavi edilen hastalara ait, popülasyona göre eşleştirilmiş, DSÖ tarafından standardize edilmiş mortalite oranı 0.83'tür (%95 GA 0.63 ila 1.07).

Sertolizumab pegol tedavisi sürecinde ciddi enfeksiyonlar da değerlendirmiş ve RKÇ'de, ciddi enfeksiyon

olaylarının olay oranları CZP ile tedavi edilen hastalarda 6.14 (4.93–7.62)/100 HY kıyasla, plasebo grubunda 1.34 (0.49–3.28)/100 HY (Odds oranı 4.81, %95 GA 0.72 ila 31.99; **Tablo 2**), CZP ve plasebo için sırasıyla insidans oranı ise 5.61/100 HY ve 1.35/100 HY olarak gözlenmiştir (Odds oranı 4.35, %95 GA 0.65 ila 29.30). RKÇ+AE-U'da, CZP ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyon olayları 4.33/100 HY (İÖ 3.65/100 HY).

Fırsatçı enfeksiyonlar RKÇ popülasyonunda CZP ile tedavi edilen hastalarda, dokuz tüberküloz olayına kıyasla (0.69 olay/100 HY) plasebo grubunda hiçbir olay oluşmamış, RKÇ+AEU popülasyonunda 44 olay gözlenmiştir (0.47 olay/100 HY). Tüberküloz olaylarının çoğunluğu (39/44) orta ve Doğu Avrupa'da (İÖ Orta Avrupa

**Tablo 2.** Çalışma gruplarında gözlenen malinite dışındaki advers ve ciddi advers olaylar.\*

Bulgular	RKÇ Plasebo grubu			RKÇ CZP grubu			RKÇ+AEU		
	HS (%)	İÖ/100HY (%95 GA)	OO/100HY (%95 GA)	HS (%)	İÖ/100HY (%95 GA)	OO/100HY (%95 GA)	HS (%)	İÖ/100HY (%95 GA)	OO/100HY (%95 GA)
AO	713 (62.7)	362.27 (336–389)	589.1 (M/D)	2048 (69.1)	335.86 (321–350)	568.30 (M/D)	3561 (87.9)	188.83 (182–195)	328.93 (M/D)
Hafif	530 (46.6)	217.37 (199–236)	342.3 (M/D)	1620 (54.6)	218.81 (208–229)	352.35 (M/D)	3059 (75.5)	109.88 (106–113)	191.84 (M/D)
Orta	384 (33.8)	134.97 (121–149)	212.73 (M/D)	1120 (37.8)	115.85 (109–122)	186.7 (M/D)	2546 (62.9)	61.00 (58.6–63.4)	119.31 (M/D)
Şiddetli	93 (8.2)	26.4 (21–32)	34.01 (29–39)	256 (8.6)	20.5 (18–23)	29.26 (26–31)	867 (21.4)	10.77 (10.0–11.5)	17.77 (17.0–18.5)
Ölümcül AO	1 (0.1)	0.27 (0.01–1.49)	0.27 (0.01–1.72)	11 (0.4)	0.84 (0.42–1.51)	1.08 (0.61–1.84)	58 (1.4)	0.63 (0.47–0.81)	0.67 (0.52–0.86)
CAO	61 (5.4)	17.01 (13–21)	21.71 (17–26)	260 (8.8)	20.97 (18–23)	29.49 (27–32)	1063 (26.3)	13.96 (13.1–14.8)	21.31 (20.4–22.1)
CEO	5 (0.4)	1.35 (0.44–3.14)	1.34 (0.49–3.28)	72 (2.4)	5.61 (4.39–7.06)	6.14 (4.93–7.62)	324 (8.0)	3.65 (3.26–4.07)	4.33 (3.93–4.77)
FE (TB dışı)	0	0	0	4 (0.1)	0.31 (0.08–0.79)	0.38 (0.14–0.95)	18 (0.4)	0.19 (0.12–0.31)	0.23 (0.14–0.35)
TB	0	0	0	9 (0.3)	0.69 (0.32–1.31)	0.69 (0.34–1.36)	44 (1.1)	0.47 (0.34–0.64)	0.47 (0.35–0.64)
MAKO	2 (0.2)	0.54 (0.09–2.14)	0.54 (0.09–2.14)	14 (0.5)	1.08 (0.59–1.81)	1.15 (0.67–1.94)	66 (1.6)	0.71 (0.55–0.91)	0.82 (0.65–1.03)

\*9 numaralı kaynaktan yararlanılarak hazırlanmıştır.

AEU: Açık etiketli uzatma, AO: Advers olaylar, CAO: Ciddi advers olay, CEO: Ciddi enfeksiyon olayı, CZP: Sertolizumab pegol, FE: Fırsatçı enfeksiyon, GA: Güven aralığı, HS: Hasta sayısı, HY: Hasta yılı, İÖ: İnsidans oranı (100 HY başına yeni olgu sayısı, payda belli bir advers olayının ilk ortaya çıkışına dek olan maruz kalma süresidir), MAKO: Majör advers kardiyovasküler olay, MD: Olay sayısının zaman birimi sayısından daha büyük olması nedeniyle, mevcut değil, MDDK: Melanom dışı deri kanseri, OO: Olay oranı (aynı hastalarda aynı advers olayın tekrar ortaya çıkışını içermekte olup, payda toplam maruz kalma süresidir), RKÇ: Randomize kontrollü çalışma, TB: Tüberküloz.

0.58/100 HY; Doğu Avrupa 1.02/100 HY), üç olay Batı Avrupa'da (İÖ 0.23/100 HY) ve bir olay Kuzey Amerika'da (İÖ 0.05/100 HY) ortaya çıkmıştır. Hiçbir tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu belirlenmemiştir. Tüberküloz dışı fırsatçı enfeksiyonlar ise RKÇ döneminde 5 (OO 0.38/100HY), RKÇ+AEU döneminde 21 (OO =.23/100) olmak üzere toplam 26 olguda saptanmıştır (Tablo 2). En sık tüberküloz dışı fırsatçı enfeksiyonlar özofajiyal kandidiasis ve bronkopulmoner asperjillozdur (Tablo 3).

RKÇ+AEU popülasyonunda 67 solid tümör, 5 lenfoma ve 34 melanom dışı deri kanseri (MDDK) saptanmıştır (Tablo 4). İÖ solid tümörler için 0.71/100 HY, lenfomalar için 0.05/100 HY ve MDDK için ise 0.27/100 HY'dir. Her biri ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma, Hodgkin hastalığı, mikozis fungoides ve non-Hodgkin lenfoma olmak üzere beş lenfoma vakası içermektedir. Malignite insidans oranı zaman içinde RKÇ+AEU popülasyonunda stabil kalmıştır (Tablo 4). Hepatosplenik T hücreli lenfoma olgusu hiç görülmemiştir.

Maruz kalan popülasyonun çoğunluğu ABD dışından olduğundan, standardize insidans oranının GLOBOCAN veritabanı kullanılıp DSÖ genel popülasyonundaki

malignite oranları kullanılarak hesaplanması uygun kabul edilmiştir. CZP ile tedavi edilen tüm hastalarda MDDK dışı tüm maligniteler için yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş standardize İÖ, GLOBOCAN kullanıldığında 1.27 (%95 GA 0.99 ila 1.61) ve Amerikan popülasyonuna göre eşleştirilmiş SEER veritabanı kullanıldığında 1.06'dır (0.82 ila 1.33). Sadece lenfoma için, CZP ile tedavi edilen hastalara ait standardize İÖ, GLOBOCAN kullanıldığında 2.72 (%95 GA 0.88 ila 6.34) ve SEER veritabanı kullanıldığında 1.81'dir (%95 GA 0.59 ila 4.23).

Diğer ilgili olayları incelediğimizde, RKÇ+AEU popülasyonunda toplam 76 majör advers kardiyovasküler olay (MAKO) belirlenmiştir (OO 0.82/100 hasta-yıl). MAKO olaylarının oranı tedavinin ilk 6 ayı içinde zirve değerine ulaşmıştır. RKÇ+AEU popülasyonunda CZP ile tedavi edilen hastalarda, hiçbir multipl skleroz, optik nörit veya diğer demiyelinizan bozukluk olgusu bildirilmemiştir. RKÇ veya RKÇ+AEU popülasyonlarında, muhtemelen CZP ile bağlantılı olan hiçbir anafilaktik şok olgusu bildirilmemiştir. RKÇ'de CZP ile tedavi edilen hastalardan, 3 hastada hafif ila orta lupus benzeri sendrom bildirilmiştir (OO 0.38/100 HY). Plasebo hastalarında hiçbir olay bildirilmemiştir. RKÇ+AEU'da, yedi hastada olası hafif ila orta lupus benzeri sendrom durumu

**Tablo 3.** Çalışma gruplarında tüberküloz dahil fırsatçı enfeksiyonlar.\*

	RKÇ CZP (n=2965)	RKÇ+AEU (n=4049)
	Olay sayısı (OO/100 HY)	Olay sayısı (OO/100 HY)
Tüberküloz enfeksiyonları	9 (0.69)	44 (0.47)
Akciğer tüberkülozu†	5 (0.38)	30 (0.32)
Akciğer dışı veya yaygın tüberküloz*	4 (0.31)	14 (0.15)
Bronkopulmoner aspergilloz	3 (0.23)	3 (0.03)
Özefageal veya oral kandidiyaz	2 (0.15)	7 (0.08)
Fungal özefajit veya gastrointestinal enfeksiyon	0	2 (0.02)
Yaygın herpes zoster	0	3 (0.03)
Yaygın histoplazmoz	0	2 (0.02)
Nokardiyoz	0	1 (0.01)
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pnömonisi	0	1 (0.01)
Yumuşak dokuda salmonella	0	1 (0.01)
Salmonella gastroenteriti	0	1 (0.01)

\*9 numaralı kaynaktan yararlanılarak hazırlanmıştır.

†Akciğer tüberkülozu pleval tüberküloz ve mediastinal lenf nodu tüberkülozunu içerir.

AEU: Açık etiketli uzatma; CZP: Sertolizumab pegol; FE: Fırsatçı enfeksiyon; HY: Hasta-yıl; OO: Olay oranı; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma.

rapro edilmiştir (OO 0.10/100 HY). RKÇ+AEU'da CZP ile altı gastrointestinal perforasyon (OO 0.07/100 HY) bildirilmiştir.

## Sertolizumab Pegolün Aksiyel Spondiloartrit ve Psoriatik Artritli Hastalarda Güvenliliği

CZP'nin aksiyel spondiloartrit (axSpA) ve psoriatik artritli (PsA) hastalarda etkinliği ve güvenliliği RKÇ'de (RAPID axSpA,<sup>[10]</sup> RAPID PsA<sup>[11]</sup>) değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmaların verilerini derleyen makaleler de yayınlanmıştır.<sup>[12]</sup>

İki haftada bir 200 veya 400 mg dozlarında CZP axSpA ve PsA'lı hastalarda genel olarak iyi tolere edilmiştir. Tolerabilite profili RA'lı hastalarda gözlenenler ile uyumlu bulunmuştur. RAPID axSpA ve RAPID PsA çalışmalarının 24 haftalık çift kör döneminde, CZP alan hastalarda oluşan advers olayların çoğunluğu hafif (%57–60) veya orta derecede (%33–41) olduğu saptanmış ve de genellikle tedaviden ilişkisiz olduğu düşünülmüştür (Tablo 5). Ciddi advers olaylar CZP alan hastaların %10'undan daha azında ortaya çıkmış ve yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi hastaların %5'inden azında gözlenmiştir.

AxSpA'lı hastaların 24 haftalık tedavi sürecinde, CZP alanlarda gözlenen en sık enfeksiyonlar nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (Tablo 5). CZP alan hastalarda enfeksiyon dışı en sık yan etki ise baş ağrısı ve kan kreatinin fosfokinaz düzeylerinde artıştır. Baş ağrısı sıklığı iki haftada bir 200 mg, 400 mg veya plasebo alanlarda sırasıyla %6.3, 8.4 ve 6.5 oranında gözlenmiştir. Kanda kreatinin fosfokinaz artışında bu oranlar %6.3, 5.6 ve 1.9 olarak saptanmıştır. Fiziksel aktivitedeki artışa bağlı olduğu düşünülen kreatinin fosfokinaz düzeylerindeki artışlar genellikle kısa süreli, tedavinin devam edilmesiyle spontan düzelmiş ve iskemik kardiyak bir olaya bağlanmamış ve de tedavinin kesilmesine ihtiyaç duyulmamıştır. AxSpA'lı hastaların 24 haftalık tedavi sürecinde, ölüm, tüberküloz dahil fırsatçı enfeksiyon, malignite veya demiyelinizan hastalığı gösteren klinik bulgu saptanmamıştır. İki CZP ve 3 plasebo grubunda olmak üzere 5 yeni üveit atağı ve plasebo grubunda yeni bir inflamatuvar barsak hastalığı rapor edilmiştir.<sup>[10]</sup>

PsA'lı hastaların CZP ile iki haftada bir 200 veya 400 mg ile 24 haftalık tedavi sürecinde gözlenen en sık enfeksiyonlar nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (Tablo 5). CZP alan hastalarda enfeksiyon dışı en sık yan etki ise diyare ve baş ağrısıdır. Diyare sıklığı iki haf-

Tablo 4. Çalışma gruplarında saptanan maligniteler.\*

	RKÇ Plasebo (n=1137)	RKÇ CZP (n=2965)	RKÇ+AEU CZP (n=4049)
	Olay sayısı İO/100HY (%95 GA)	Olay sayısı İO/100HY (%95 GA)	Olay sayısı İO/100HY (%95 GA)
MDKK dışı tüm maligniteler	5 0.81 (0.17–2.36)	11 0.77 (0.37–1.41)	72 0.76 (0.59–0.96)
Solid tümörler†	5 0.81 (0.17–2.36)	10 0.69 (0.32–1.31)	67 0.71 (0.55–0.91)
MDKK	1 0.27 (0.01–1.49)	6 0.23 (0.05–0.67)	34 0.27 (0.18–0.40)
Lenfoma	0	1 0.08 (0.00–0.43)	5 0.05 (0.02–0.13)

\*9 numaralı kaynaktan yararlanılarak hazırlanmıştır.

†Melanom dışı deri kanseri (MDDK) dışı.

AEU: Açık etiketli uzatma, CZP: Sertolizumab pegol, GA: Güven aralığı, HY: Hasta-yıl, IO: İnsidans oranı (100 HY başına yeni olgu sayısı, payda belli bir advers olayının ilk ortaya çıkışına dek olan maruz kalma süresidir), RKÇ: Randomize kontrollü çalışma.

**Tablo 5.** RAPID axSpA ve RAPID PsA çalışmalarında hastalarda gözlenen yan etkiler.\*

	RAPID axSpA (%)			RAPID PsA (%)		
	CZP 200 (n=111)	CZP 400 (n=400)	PL (n=107)	CZP 200 (n=138)	CZP 400 (n=135)	PL (n=136)
Advers olay	76.6	74.8	62.6	68.1	71.1	67.6
Hafif	58.6	59.8	48.6	56.5	57.0	54.4
Orta	41.1	40.2	33.6	34.1	33.3	36.0
Ciddi	3.6	2.8	6.5	5.1	5.2	1.5
Tedavi ilişkili advers olay	36.9	33.6	20.6	28.3	30.4	27.2
Ciddi advers olay	3.6	6.5	4.7	5.8	9.6	4.4
Tedavinin kesilmesi (AO ilişkili)	1.8	3.7	1.9	2.9	4.4	1.5
Enfeksiyonlar	38.7	38.3	23.4	43.5	40.0	38.2
Nazofarenjit	9.9	10.3	6.5	13.0	6.7	7.4
ÜSYE	5.4	3.7	2.8	8.7	9.6	5.1
Ciddi enfeksiyon	1.8	0	0	1.4	1.5	0.7
İnjesiyon bölgesinde reaksiyon	9.0	4.7	0.9	4.3	9.6	5.1
İnjesiyon bölgesinde ağrı	0.9	0	0.9	2.2	0.7	1.5
Ölüm	0	0	0	0.7	0.7	0

\*10, 11 ve 12 numaralı kaynaklardan yararlanılarak hazırlanmıştır.

AO: Advers olaylar, CZP: Certolizumab pegol, PL: Plasebo, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu.

tada bir 200 mg, 400 mg veya plasebo alanlarda sırasıyla %5.1, 3.7 ve 2.9 oranında gözlenmiştir. Baş ağrısında bu oranlar %4.3, 3.7 ve 1.5 olarak saptanmıştır. Haftada 200 veya 400 mg CZP ile tedavi edilen hastalarda karaciğer enzimlerinin plaseboya göre en az iki kat daha fazla arttığı saptanmıştır. İki haftada bir 200, 400 mg veya plasebo alan hastalarda ALT düzeylerinde artış sırasıyla %2.9, 5.2 ve 1.5, AST düzeylerinde ise %2.9, 4.4 ve 0.7, karaciğer enzimlerinde ise %3.6, 5.2 ve 1.5 olarak saptanmıştır. CZP alanlarda iki ölüm saptanmış ancak bunların her ikisinin de tedavi ile ilişkisiz olduğu düşünülmüştür. Konjestif kalp yetmezliği, ciddi enjeksiyon yeri reaksiyonu, tüberküloz, fırsatçı enfeksiyon ve demiyelinizan hastalık saptanmamıştır. İki haftada bir kez 400 mg CZP alan bir hastada evre 0 invaziv servikal karsinom tespit edilmiştir. RAPID-axSpA ve RAPID-PsA doz-kör fazında tedaviye devam eden hastalarda CZP'nin tolerabilite profili çalışmaların 24 haftalık çift kör fazında gözlenen ile uyumludur. CZP ile tedavinin 48 haftalık sürecinde, axSpA'lı hastaların %78.7'inde advers olay, %7.9'unda ise ciddi advers olay izlenmiştir. PsA'lı hastalarda bu

oranlar sırasıyla %77.4 ve %9.9 olarak saptanmıştır. AxSpA'lı hastalarda ciddi enfeksiyon insidensi şüpheli 3 tüberküloz olgusu dahil %3.2, PsA'lı hastalarda ise bir tüberküloz olgusu dahil %2.0 olarak saptanmıştır. PsA'lı hastalarda, doz-kör ve açık etiketli uzatma periyotlarında iki meme kanseri ve bir lenfoma olmak üzere toplam 3 malignite rapor edilmiştir. Bu malignitelerden ikisi (bir lenfoma ve bir meme kanseri) fatal seyretmiştir. PsA'lı hastalardaki CZP ile malignite profili genel olarak daha önce RA'lı hastalar ile gözlenene benzer bulunmuştur.

## Kaynaklar

1. 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.
2. Keystone E, van der Heijde D, Mason D Jr, 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.

3. 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.
4. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, et al. STUDY 014 çalışması. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1226–34.
5. Weinblatt M, Fleischmann R, Huizinga T, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the phase IIIb REALISTIC study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:2204–14.
6. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, de Longueville M, Chartash EK. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol* 2014;41:648–57.
7. Smolen J, 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 May;74(5):843–50.
8. Furst DE, Shaikh SA, Greenwald M, et al. Evaluation of two dosing regimens of certolizumab pegol for maintenance of clinical response in patients with active rheumatoid arthritis: primary results from Doseflex, a phase IIIb study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:151–60.
9. Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2015;74:96–103.
10. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39–47.
11. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:48–55.
12. Dhillan S. Certolizumab pegol: a review of its use in patients with axial spondyloarthritis or psoriatic arthritis. *Drugs* 2014;74:999–1016