

Certolizumab pegol

Esmeralda Delgado Frías y José Federico Díaz González*

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Islas Canarias, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de octubre de 2010

Aceptado el 8 de noviembre de 2010

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Anti-TNF

Certolizumab pegol

Eficacia

Seguridad

Daño estructural

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Anti-TNF

Certolizumab pegol

Efficacy

Safety

Structural damage

R E S U M E N

El certolizumab pegol es un nuevo fármaco anti-TNF formado por el fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal murino humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol. El certolizumab pegol reconoce y neutraliza el TNF- α humano, soluble y unido a membrana, y ha demostrado eficacia clínica en ensayos controlados en la AR y en la enfermedad de Crohn. En esta revisión se resumen las características estructurales y los datos de eficacia clínica, de prevención del daño estructural, así como los datos de seguridad de este anti-TNF en pacientes con AR.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Certolizumab pegol

A B S T R A C T

Certolizumab pegol is a new anti-TNF drug formed by the Fab' fragment of a humanized mouse monoclonal antibody bound to two molecules of polyethylene glycol. Certolizumab pegol recognizes and binds to human TNF- α , both in its soluble and membrane bound form, and has shown clinical efficacy in controlled trials for the treatment of RA and Crohn's disease. In this review we summarize the structural characteristics and clinical efficacy data, as well as safety data of this anti-TNF agent in patients with RA.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, de origen desconocido y de naturaleza autoinmunitaria, que se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales. El curso natural de la AR tiende a la destrucción progresiva de la articulación generando deformidades, dolor e incapacidad funcional. El objetivo terapéutico es reducir la actividad de la enfermedad y preservar la capacidad funcional, de ahí que la eficacia de un tratamiento dependa de que sea capaz de detener o retrasar la progresión del daño estructural que presentan las articulaciones de los pacientes con AR¹. En la última década se han desarrollado fármacos biológicos para el manejo de la AR que actúan a través de: a) bloquear citocinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α ; b) modular la activación de los linfocitos T, o c) eliminar las células B. Todos ellos

han demostrado, en ensayos clínicos controlados y aleatorizados, eficacia en el control de los síntomas y signos de la enfermedad y que son capaces de prevenir el daño de las estructuras articulares^{2,3}.

El TNF- α es una citocina proinflamatoria que se encuentra en forma soluble o unida a la membrana de los macrófagos y otras células que la producen en respuesta a diferentes estímulos. En pacientes con diversas enfermedades inflamatorias crónicas se han hallado concentraciones elevadas de TNF- α en sus tejidos diana. Este hallazgo, unido a los datos sobre la eficacia clínica del bloqueo farmacológico de esta citocina, ha confirmado el papel esencial del TNF- α en la patogenia de procesos como la AR, las espondiloartropatías, la psoriasis o en la enfermedad de Crohn. Hasta hace poco tiempo, los fármacos anti-TNF disponibles en el mercado eran: el infliximab (IFX) (anticuerpo monoclonal quimérico ratón/humano), el adalimumab (ADL) (anticuerpo monoclonal humano recombinante) y el etanercept (proteína de fusión del receptor soluble del TNF y el fragmento Fc de la IgG1). A ellos se han unido recientemente dos nuevos compuestos biológicos que comparten la misma diana terapéutica: el golimumab, un

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Federico.diaz.gonzalez@gmail.com (J.F. Díaz González).

Tabla 1
Características basales demográficas y de actividad de la enfermedad en los estudios RAPID 1, 2 y FAST4WARD.

Estudio	RAPID 1 N = 982	RAPID 2 N = 619	FAST4WARD N = 220
Edad media (DE)	52,0 (11,6)	51,9 (11,5)	53,8 (12,2)
Duración de la enfermedad en años, media (DE)	6,1 (4,3)	6,2 (4,2)	9,5 (NC)
Número de FAME previos (incluido MTX; media)	2,3	2,2	2,0
HAQ-DI, media (DE)	1,7 (0,60)	1,6 (0,59)	1,5 (0,64)
CRP (mg/l), media geométrica (CV)	14,7 (144,2)	13,6 (180,9)	11,5 (ND)
DAS28 (VSG), media (DE)	6,9 (0,8)	6,8 (0,83)	6,3 (1,00)

anticuerpo humano, y el certolizumab pegol (CZP). Este último es un fármaco biológico con características estructurales diferenciales del resto de los anti-TNF al estar formado por el fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal murino humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol (PEG). El CZP reconoce y neutraliza el TNF- α humano, soluble y unido a membrana, y ha demostrado eficacia clínica en ensayos controlados en la AR^{4,5} y en la enfermedad de Crohn^{6,7}.

En esta revisión se resumen las características estructurales y los datos de eficacia clínica, de prevención del daño estructural, así como los datos de seguridad del CZP en pacientes con AR.

Estructura y distribución tisular del cetolizumab pegol

Como se ha comentado, el CZP es un fármaco biológico formado por la unión de un fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal murino humanizado a dos moléculas de PEG, un polímero no inmunógeno y no tóxico. Al carecer de la región Fc, presente en los anticuerpos monoclonales completos, el CZP no induce citotoxicidad mediada por anticuerpos ni por complemento. Además, su estructura pegilada le confiere una semivida plasmática de aproximadamente 14 días y le permite una mejor distribución en tejidos blandos. En experimentos in vivo en los que se ha comparado la distribución tisular del CZP con la del ADL e IFX en ratones con artritis inducida por colágeno, se observa que la cantidad de CZP que penetra en el tejido inflamado en comparación con el tejido normal fue mayor con este compuesto que con los otros dos anti-TNF⁸.

Mecanismo de acción

El CZP reconoce y neutraliza específicamente al TNF- α humano, tanto su forma soluble como la unida a membrana, de una forma dependiente de la dosis. Se ha estudiado in vitro su mecanismo de acción comparativamente a IFX, ADL e etanercept⁹, observándose que la afinidad y la actividad para neutralizar el TNF- α soluble humano es superior a la de IFX y ADL. Como ya se ha comentado, al carecer de la región Fc, el CZP no produce in vitro citotoxicidad dependiente del complemento ni de anticuerpos. El CZP tampoco induce apoptosis en los cultivos de linfocitos T y monocitos obtenidos de sangre periférica de donantes sanos¹⁰⁻¹².

Propiedades farmacológicas

Las propiedades farmacológicas de los fragmentos Fab' en sangre son muy pobres. La pegilación retrasa la eliminación de las moléculas peptídicas del torrente sanguíneo al disminuir el aclaramiento renal, la proteólisis y la inmunogenicidad. El CZP tiene una vida media en sangre de aproximadamente 14 días para todas las dosis estudiadas. Su metabolismo no se ha estudiado en humanos, pero los datos obtenidos en animales indican que, una vez escindida de la fracción Fab, el PEG es eliminado por vía renal.

Los datos del perfil farmacocinético provienen de 4 estudios realizados en 126 voluntarios sanos que recibieron dosis de hasta 800 mg de CZP por vía sc y hasta 10 mg/kg por vía iv. Estos estudios demuestran que una sola dosis sc o iv de CZP produce una

concentración en plasma con una relación lineal entre la dosis administrada y la concentración plasmática máxima a las 5 semanas usando el régimen posológico recomendado para la AR. Tras la administración subcutánea, el pico de concentración plasmática se alcanza entre la hora 54 y la 171, y la biodisponibilidad tras la inyección sc es del 80% en relación con la iv. La farmacocinética observada en pacientes con AR es similar a la observada en sujetos sanos.

En cuanto a la interacción con otros compuestos, la administración conjunta de CZP y metotrexato (MTX) no tiene efecto significativo sobre la farmacocinética de este último. Los pacientes tratados con MTX tienen menor incidencia de anticuerpos anti-CZP, por lo que los valores plasmáticos terapéuticos de CZP tienden a mantenerse de manera más prolongada cuando se administra de forma conjunta con MTX en pacientes con AR. No hay estudios que determinen las interacciones del CZP con corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos o inmunodepresores.

Eficacia clínica en artritis reumatoide

El CZP está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y para el control de los signos y los síntomas de AR moderada o grave y, recientemente, la European Medicines Agency lo ha aprobado para el tratamiento de la AR en Europa.

Los datos de eficacia y seguridad de CZP en el tratamiento de la AR que han permitido su comercialización provienen de un programa de ensayos clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad activa. Se han realizado 3 estudios aleatorizados multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, en fase III: FAST4WARD, RAPID 1, RAPID 2. Estos dos últimos estudios se han prolongado de forma abierta. Las características de los pacientes que se incluyeron en estos estudios se muestran en la tabla 1.

El estudio FAST4WARD (Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol - 4 Weekly Doses in Rheumatoid Arthritis)¹³ es un estudio aleatorizado, multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de 24 semanas de duración. El objetivo fue evaluar eficacia y seguridad frente a placebo de una pauta de 400 mg de CZP, en monoterapia, por vía sc, cada 4 semanas, en pacientes con AR activa que habían experimentado un fracaso con al menos un fármaco antirreumático modificador de enfermedad previo, incluido MTX. Se incluyó a pacientes que tenían una enfermedad activa: 9 o más articulaciones dolorosas, 9 o más tumefactas de un total de 68 y al menos uno de los siguientes: rigidez matutina \geq 45 min, velocidad de sedimentación glomerular \geq 28 mm/h o proteína C reactiva \geq 10 mg/l. Se incluyó a 220 pacientes aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento con CZP 400 mg sc (n = 111) o placebo (n = 109), cada 4 semanas. Como variable principal se realizó el análisis de la respuesta ACR 20 en la semana 24. No se analizaron los datos de progresión radiográfica. Hubo una elevada tasa de abandonos en el grupo placebo, un 68,8%, en relación con el hecho de que los pacientes que en la semana 12 no tenían una respuesta ACR 20 se retiraban del estudio por ineficacia, pudiendo entrar en una fase de extensión abierta. La figura 1 muestra que el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 20 en la

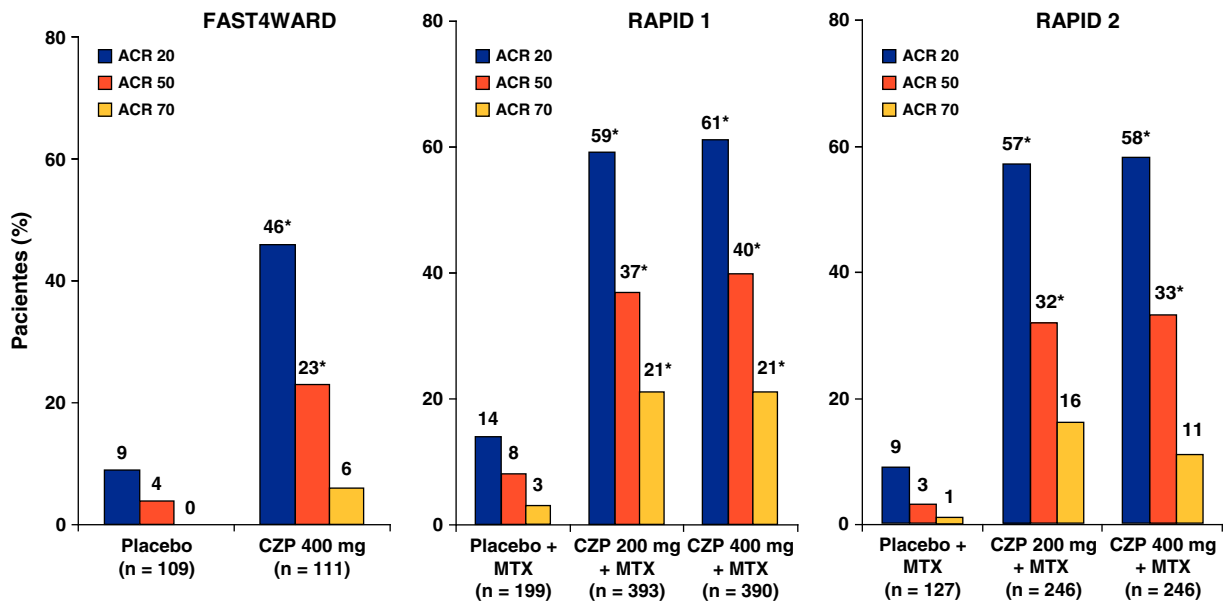


Figura 1. Diagrama de barras representando las respuestas ACR 20/50/70 en la semana 24 de los estudios FAST4WARD, RAPID 1 y RAPID 2.

semana 24 en el grupo de CZP (45,5%) era significativamente mayor ($p < 0,001$) con respecto al grupo placebo (9,3%).

Los estudios RAPID (Rheumatoid Arthritis Prevention of Structural Damage) 1⁵ y 2⁴ eran ensayos aleatorizados, multicéntricos, internacionales, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos de 52 y 24 semanas de duración, respectivamente. En el RAPID 1 se empleó una formulación liofilizada y en el RAPID 2 una líquida igual a la que se ha comercializado. En ambos se comparó la eficacia para reducir los signos y síntomas de la AR, así como para prevenir progresión radiográfica, de 2 pautas de tratamiento con CZP 400 mg o CZP 200 mg cada 2 semanas por vía sc en combinación con MTX frente a placebo más MTX, en pacientes con respuesta inadecuada a la monoterapia con MTX. En ambos estudios, las tres primeras dosis de CZP fueron de 400 mg sc cada dos semanas. Se incluyó a pacientes con enfermedad activa con los mismos criterios que en el FAST4WARD. Como variable principal se analizó la respuesta ACR 20 en la semana 24 en ambos estudios; además en RAPID 1 se analizó la progresión del daño articular en la semana 52. Al igual que en el FAST4WARD, en estos dos estudios se produjo una alta tasa de abandono en el grupo placebo por el hecho de que los pacientes que en la semana 12 y 14 no tenían una respuesta ACR 20 se retiraban por ineffectividad, se les realizaba una radiografía, pudiendo entrar en una fase de extensión abierta.

La respuesta ACR 20 en la semana 24 para los grupos que recibieron 200 o 400 mg de CZP o placebo junto con MTX fueron del 58,8, el 60,8 y el 13,6% en el RAPID 1 y del 57,3, el 57,5 y el 8,7% en el RAPID 2. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en ambos estudios para los grupos de CZP frente a placebo. De igual manera, en la semana 24 se obtuvieron buenas tasas de respuesta ACR 50/70 en los grupos de tratamiento con CZP frente a los grupos de placebo, diferencias también estadísticamente significativas (fig. 1). En la semana 52 en el estudio RAPID 1 las tasas ACR 20/50/70 del grupo CZP se mantuvieron significativamente superiores a las del grupo placebo ($p \leq 0,001$). El CZP mostró una gran rapidez de acción y se observaron diferencias significativas entre los grupos de 200 y 400 mg frente a placebo en la respuesta ACR 20 en la semana 1, en la respuesta ACR 50 en la semana 2 y en las semanas 4-6 para la ACR 70. No hubo diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables de eficacia entre las dosis de 200 y 400 mg de CZP. El análisis de los datos del estudio RAPID⁵ ha permitido predecir el éxito clínico al año de tratamiento con CZP,

basándose en la respuesta a lo largo de las 12 primeras semanas. Los pacientes que no alcanzaron una respuesta clínicamente significativa (mejoría del DAS28 $\geq 1,2$) en la semana 12 tenían sólo un 1% de probabilidad de lograrla a las 52 semanas (fig. 2). Estos datos sugieren que la continuación del tratamiento con CZP debe considerarse cuidadosamente en los pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Esto puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas eficientes, evitando tanto demoras en el control de la enfermedad como gastos innecesarios.

Extensión RAPID 1 de certolizumab pegol 400 mg en combinación con metotrexato

La extensión abierta del estudio RAPID 1 se realizó para comprobar la eficacia y la seguridad del tratamiento con CZP 400 mg sc cada 2 semanas combinado con MTX a largo plazo. Se incluyó a los pacientes que habían completado las 52 semanas del RAPID 1 (grupo de tratamiento con 200 mg y grupo de tratamiento con 400 mg) junto a los que mostraron falta de respuesta clínica en la semana 12 y 14. La duración del seguimiento fue de 100 semanas

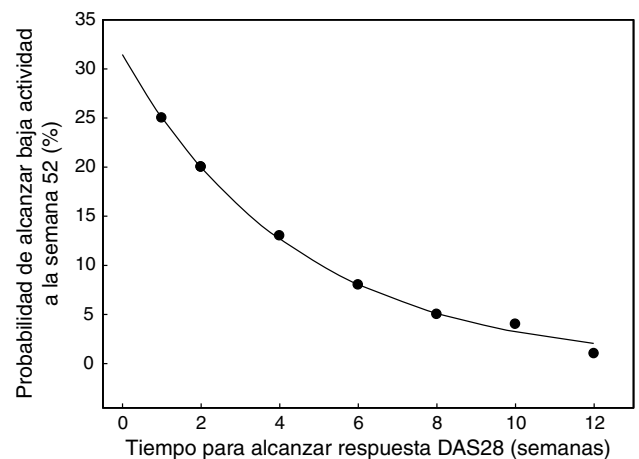


Figura 2. Probabilidad de alcanzar una actividad baja de la enfermedad a la semana 52, dependiendo de que se obtenga una mejoría respecto a la basal (reducción de DAS28 $\geq 1,2$) en las primeras 12 semanas con CZP.

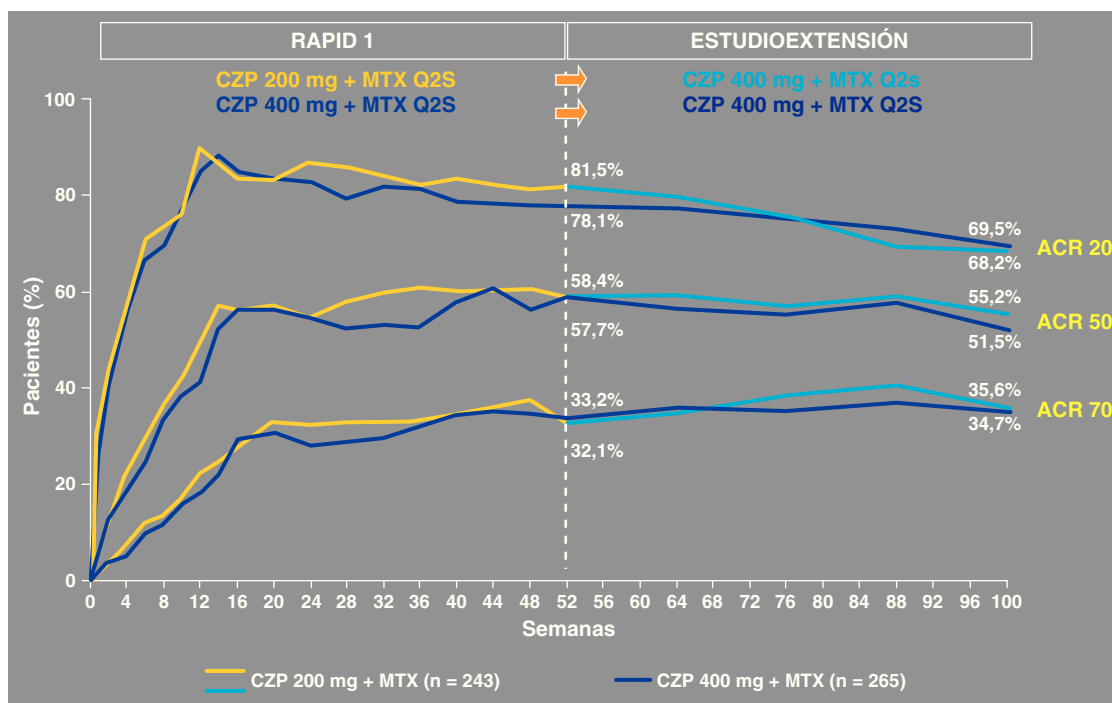


Figura 3. Tasas de respuesta en términos de ACR 20/50/70 de los pacientes del RAPID 1 en extensión abierta hasta la semana 100. A partir de la semana 52 todos los pacientes recibieron CZP 400 mg cada 2 semanas.

y las variables que se analizaron fueron la tasa de respuesta ACR 20/50/70, el cambio de las variables de la respuesta ACR, variación en el DAS28, medidas de dolor, capacidad funcional, fatiga, datos de inhibición de la progresión radiográfica, así como análisis de seguridad. Se observó que la eficacia para cada grupo se mantuvo constante entre la semana 12 y 100, sin observar un aumento de respuesta en el grupo que pasó de la dosis de 200 mg en RAPID 1 a 400 mg en el estudio abierto (fig. 3).

Efecto sobre el daño estructural

Como se ha comentado, en los estudios RAPID 1 y RAPID 2 se analizó el efecto del CZP en combinación con MTX en la progresión del daño radiológico. El método utilizado fue el método de Sharp modificado^{4,5}.

Los pacientes del RAPID 1 que fueron tratados con CZP asociado a MTX mostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los tratados con placebo más MTX, tanto en la semana 24 como en la 52, sin diferencias entre la dosis de 200 y 400 mg. Además, en los pacientes que abandonaron el estudio en la semana 16, la progresión radiográfica fue significativamente menor en los que recibieron alguna de las 2 dosis de CZP que en los tratados con placebo¹⁴. Un análisis adicional de las radiografías de los pacientes que abandonaron el estudio de manera temprana, por no alcanzar una respuesta ACR 20, demostró que CZP inhibía la progresión del daño articular, aunque no se hubiese alcanzado una respuesta clínica, ahondando en la convicción de que la respuesta radiográfica no siempre se asocia a los criterios de respuesta clínica.

En el estudio RAPID 2, en la semana 24 se observó que un mayor número de pacientes en el grupo que recibieron placebo más MTX mostraban una progresión radiológica de mayor intensidad que los pacientes tratados con CZP más MTX. Al igual que en los pacientes del RAPID 1, en los que interrumpieron el estudio en la semana 16, se observó una progresión radiológica menor en los que habían recibido CZP en comparación con los que habían recibido placebo.

En el estudio de extensión abierto con 400 mg de CZP cada 2 semanas del RAPID 1, la inhibición del daño articular observada en el primer año con CZP asociado a MTX se mantuvo durante el segundo año, tanto a la dosis de 200 como de 400 mg.

Efecto en la calidad de vida y discapacidad

Tanto en el RAPID 1 como en el RAPID 2 se utilizaron instrumentos para evaluar función física (HAQ), calidad de vida (SF-36), y también se evaluaron otros parámetros relacionados, como evaluación de la fatiga¹⁵, evaluación del dolor mediante una escala visual analógica¹⁶ y evaluación de los beneficios del CZP en la productividad laboral¹⁷, en el hogar y en las actividades diarias. En todos estos parámetros los pacientes tratados con CZP mostraron mejoras significativas respecto a los pacientes controles en los estudios RAPID.

Perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, la exposición media al fármaco fue más larga en los grupos de pacientes tratados con CZP que en los del grupo placebo, por lo que los datos se presentaron como tasa de incidencia (eventos por 100 pacientes-año) para ajustar las diferencias. La mayoría de los acontecimientos adversos (AA) fueron de intensidad leve a moderada y se debieron fundamentalmente a un aumento en los procesos infecciosos. No obstante, la tasa de abandonos por esta causa fue baja.

Respecto a los cuadros infecciosos, la frecuencia de infecciones graves fue superior en los pacientes que recibieron agente activo⁵ y fueron similares a las que ocurren en el grupo de pacientes con AR que precisan tratamiento con otros antagonistas del TNF. Aparecieron algunos casos de tuberculosis en los ensayos RAPID 1 y 2, pero no cuando el CZP se usó en monoterapia, siendo todos los pacientes originarios de Europa del este¹³.

El riesgo de tumores de cualquier localización no fue mayor que en la población general de pacientes con AR y el riesgo de

linfoma fue similar al esperado en la población con AR que recibe tratamiento con anti-TNF¹⁸.

La incidencia de reacciones en el lugar de inyección al CZP fue muy baja y se podría explicar por la inhibición de la degranulación de los mastocitos que parece producir la presencia del PEG¹⁹.

Insuficiencia cardíaca y acontecimientos adversos cardiovasculares

No se ha encontrado un incremento de los AA cardiovasculares de forma global, aunque uno de los AA más frecuentes no infecciosos es el desarrollo de HTA, especialmente con la dosis más alta de CZP y con mayor frecuencia en pacientes con historia previa de HTA.

Embarazo y lactancia

Aunque la Food and Drug Administration ha clasificado a los anti-TNF como agentes clase B, es decir, que todavía no se ha documentado claramente su toxicidad en humanos, se recomienda evitar el embarazo durante su administración. La información clínica que disponemos con CZP se limita a 16 casos, sin que se hayan encontrado anomalías fetales en los 5 pacientes que terminaron el embarazo^{20,21}.

Riesgo de muerte

El índice estandarizado de mortalidad en los pacientes con CZP es menor que el calculado en la población con AR²².

Conclusiones

CZP es un fármaco biológico con una estructura exclusiva que le confiere un único mecanismo de acción bloqueando específicamente los efectos del TNF- α . El CZP es eficaz, combinado con MTX y en monoterapia, en el control de las manifestaciones clínicas, y del daño estructural de la AR. Su acción es rápida, con una ventana terapéutica muy bien definida de 12 semanas. Las inyecciones sc de CZP son bien toleradas y el perfil de seguridad del producto es coherente con la inhibición sistémica del TNF- α .

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Keystone E. Recent concepts in the inhibition of radiographic progression with biologics. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:231-7.
2. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1063-74.
3. Strand V, Kimberly R, Isaacs JD. Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:75-92.
4. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:797-804.
5. Keystone E, Heijde D, Mason Jr D, Landewe R, Vollenhoven RV, Combe B, 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.
6. Danese S, Moccia F, Guidi L, Scribano ML, Comberlato M, Annese V, et al. Successful induction of clinical response and remission with certolizumab pegol in Crohn's disease patients refractory or intolerant to infliximab: a real-life multicenter experience of compassionate use. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1168-70.
7. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;129:807-18.
8. Palframan R, Airey M, Moore A, Vugler A, Nesbitt A. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods*. 2009;348:36-41.
9. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1323-32.
10. Lugerling A, Schmidt M, Lugerling N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology*. 2001;121:1145-57.
11. Shen C, Assche GV, Colpaert S, Maerten P, Geboes K, Rutgeerts P, et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:251-8.
12. Van den Brande JM, Braat H, Van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124:1774-85.
13. Fleischmann R, Vencovsky J, Van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, 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.
14. Van der Heijde D, Weinblatt M, Landewe R, Goel N, Wells A, Fleischmann R. Inhibition of progression of structural damage by week 16 with certolizumab pegol: Result from the RAPID trials. *Arthritis Rheum*. 2008;58:S529-530.
15. Strand V, Coteur G, Keininger D. Health related quality of life and fatigue benefits in rheumatoid arthritis patients were sustained over 2 years of treatment with certolizumab pegol. *Arthritis Rheum*. 2008;58:S526.
16. Mease P, Coteur G, Keininger D. Improvements in physical function and pain relief were sustained in rheumatoid arthritis patients treated for 2 years with certolizumab pegol. *Arthritis Rheum*. 2008;58:S528-529.
17. Smolen J, Emery P, Kavanaugh A, Richard L, Purcaru O. Certolizumab Pegol with methotrexate improved performance at work in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:S527-528.
18. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:692-701.
19. Lamour S, Bracher M, Nesbitt A. The PEG component of certolizumab pegol inhibits degranulation by stimulated mast cells. *Arthritis Rheum*. 2009;60:S15.
20. Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Liote F, Goeb V, et al. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2009;76:28-34.
21. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:228-33.
22. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Tureson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48:54-8.