

Certolizumab pegol w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis

Piotr Wiland¹, Jerzy Świerkot¹, Włodzimierz Maśliński²

¹Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Zakład Patofizjologii i Immunologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Słowa kluczowe: certolizumab pegol, metotreksat, reumatoidalne zapalenie stawów, monoterapia, produktywność.

Key words: certolizumab pegol, methotrexate, rheumatoid arthritis, monotherapy, productivity.

Streszczenie

W ostatnich latach wyprodukowano i oceniono w wielu badaniach laboratoryjnych i klinicznych nowy lek hamujący funkcje biologiczne czynnika martwicy nowotworu (*tumour necrosis factor* – TNF) – certolizumab pegol. Dzięki pegylacji (dołączeniu do fragmentu Fab przeciwciała neutralizującego TNF cząsteczki glikolu polietylenowego) związek ten wykazuje nieco odmienne właściwości w porównaniu z innymi lekami blokującymi TNF. W artykule przedstawiono podobieństwa i różnice mechanizmów działania, farmakokinetyki, metabolizmu, skuteczności klinicznej, wpływu na progresję radiologiczną i bezpieczeństwa stosowania certolizumabu w porównaniu z innymi lekami biologicznymi hamującymi funkcje biologiczne TNF w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (tab. I–III). Badania kliniczne wykazały bardzo szybką odpowiedź kliniczną na zastosowany certolizumab (tab. II, ryc. 1). Dodatkowo można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć długoterminową skuteczność tego leku, co może mieć istotny wpływ na farmakoekonomikę leczenia.

Zahamowanie funkcji czynnika martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* – TNF) – kluczowej cytokiny odpowiedzialnej za utrzymywanie stanu zapalnego w chorobach autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) czy choroba Crohna, jest uznawanym i bardzo skutecznym sposobem leczenia tych chorób. W celu zahamowania funkcji biologicznych TNF

Summary

Recently a new drug inhibiting TNF, certolizumab pegol, has been produced and tested in numerous laboratory and clinical trials. Owing to pegylation (addition of polyethylene glycol to the Fab fragment of TNF neutralizing antibody) this molecule shows different properties in comparison to other TNF neutralizing drugs. The present paper describes similarities as well as differences in mechanisms of action, pharmacokinetics, metabolism, clinical efficacy, influence of radiological progression and safety of certolizumab in comparison to other biological drugs inhibiting TNF used for the treatment of patients with rheumatoid arthritis (Table I–III). The results of clinical trials revealed relatively fast response to certolizumab (Table II, Figure 1). In addition, it was possible to predict, with rather high probability, the long term efficacy of this drug, which may be important for pharmacoeconomics of the treatment.

u ludzi można neutralizować tę cytokinę lub oddziaływać na nią pośrednio. Wykorzystuje się więc specyficzność monoklonalnych przeciwciał klasy IgG1 skierowanych przeciwko ludzkiemu TNF- α (infliksymabu czy adalimumabu), a także kompetycyjne zapobieganie oddziaływaniu z powierzchniowym receptorem komórkowym TNF (etanercept – białko fuzyjne składające się z zewnątrz-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Piotr Wiland, prof. AM, Katedra i Klinika Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, e-mail: pwiland1@gmail.com

Praca wpłynęła: 23.05.2011 r.

komórkowej domeny receptora typu II (p75) i fragmentu Fc ludzkiego przeciwciała klasy IgG1).

W każdym z przedstawionych mechanizmów hamowania TNF istotną rolę odgrywa fragment Fc ludzkiego przeciwciała klasy IgG1. Jego obecność jest korzystna z kilku powodów. Po pierwsze, jest on używany do oczyszczania produkowanego białka na kolumnach powinowactwa. Po drugie, powoduje przedłużenie okresu półtrwania białka w ustroju. Jednakże obecność fragmentu Fc przeciwciała w tych lekach może także powodować inne działania, niezwiązane bezpośrednio z neutralizacją TNF. Fragment ten jest bowiem odpowiedzialny za lizę komórek docelowych z wykorzystaniem dwóch niezależnych od siebie mechanizmów: zależnym od dopełniacza (*complement dependent cytotoxicity* – CDC) oraz zależnym od przeciwciała (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* – ADCC). W ten sposób lek wiążący się z TNF może doprowadzić do lizy komórek wykazujących powierzchnię ekspresję tej cytokiny. Badania *in vitro* wskazują, że przeciwciała neutralizujące TNF (infliksymab i adalimumab) wykazują większe niż etanercept zdolności do lizy komórek w mechanizmie ADCC [1]. Dodatkowo, przeciwciała z fragmentem Fc mogą powodować apoptozę komórek docelowych.

Zarówno liza komórek, jak i apoptoza prowadzą do eliminacji komórek wykazujących powierzchnię ekspresję TNF. Z tych powodów, mimo że nie było to zasadniczym celem działania badanych leków, obecność fragmentu Fc może potęgować ich działanie poprzez eliminację komórek aktywnie produkujących powierzchnię TNF. Na podstawie obserwacji klinicznych wykazano, że liza takich komórek może w pewnych sytuacjach być niepożądana, jak to zachodzi w przypadku latentnej gruźlicy. Komórki z powierzchnią ekspresją TNF stanowią integralną część ziarniny izolującej komórki z prątkami gruźlicy od otoczenia. Ich liza wskutek działania fragmentu może w niektórych sytuacjach prowadzić do reaktywacji gruźlicy, choć nie jest to jedyny mechanizm prowadzący do zwiększenia częstości reaktywacji gruźlicy przy podawaniu inhibitorów TNF [2].

Proces pegylacji i jego znaczenie w poprawie farmakokinetyki

W rozważaniach na temat korzyści i wad różnych przeciwciał należy brać pod uwagę dwa zasadnicze pojęcia: immunogenność i antygenowość. Antygenowość, czyli zdolność danej substancji do reakcji ze swoistymi przeciwciałami lub uczulonymi limfocytami, może obejmować również sytuację, w której antygenem jest samo przeciwciało. Antygen, łącząc się ze specyficznym receptorem, powoduje odpowiedź immunologiczną albo tolerogenną, czyli brak takiej reakcji. Immunogenność może

być potencjalnie szkodliwa dla organizmu, którego dotyczy. Jedną z dróg do zmniejszenia immunogenności przeciwciał jest syntetyzowanie ludzkich przeciwciał, które są homologiczne z ludzkimi białkami, co zmniejsza ich antygenowość. Jednakże w praktyce obserwuje się pojawianie się przeciwciał przeciwko ludzkim białkom, np. przeciwko insulinie czy czynnikowi VIII, dlatego nie można się spodziewać, aby uzyskanie radykalnie zmniejszonej immunogenności można było osiągnąć wyłącznie przez syntezę ludzkich przeciwciał [3]. Immunogenność zależy nie tylko od budowy strukturalnej danego białka, lecz także od jego dawki, drogi podania, wieku osoby, której białko zostaje podane (co jest związane z dojrzewaniem układu odpornościowego), częstości podania, stosowanych jednocześnie innych leków oraz różnic osobniczych.

Istotne zmniejszenie immunogenności obcych białek może być osiągnięte przez proces tzw. pegylacji, która polega na dołączeniu cząsteczki glikolu polietylenowego (*polyethylene glykol* – PEG) [3, 4]. Dołączenie PEG, nietoksycznego i nieimmunogennego związku, jest modyfikacją, którą stosuje się w przemyśle farmaceutycznym w celu zmiany fizycznych i chemicznych właściwości cząsteczek biomedycznych, takich jak: konformacja, wiązania elektrostatyczne czy hydrofobowość. Przyłączenie PEG ogólnie poprawia farmakokinetyczne właściwości leku oraz obniża jego immunogenność. Potencjalne korzyści odniesione z procesu pegylacji wynikają z różnych przyczyn [4]:

- zmniejszenia antygenowości i immunogenności cząsteczki, do której jest przyłączany PEG,
- poprawy rozpuszczalności i stabilności termicznej oraz mechanicznej tej substancji,
- zmniejszenia toksyczności,
- wydłużenia czasu półtrwania w osoczu, dzięki czemu zmniejsza się częstość dawkowania,
- zwiększenia oporności na proteolizę,
- poprawy biodostępności poprzez zmniejszenie potencjalnej utraty substancji przy podawaniu podskórnym.

Certolizumab – struktura i mechanizmy działania

W ostatnich latach wyprodukowano nową substancję blokującą TNF – certolizumab pegol (CDP870, CTZ pegol). Związek ten składa się z humanizowanego fragmentu Fab przeciwciała, rozpoznającego z dużym powinowactwem ludzki TNF, który jest kowalencyjnie związany (poprzez pojedynczą cysteinę obecną w rejonie zawiasowym łańcucha ciężkiego) z rozgałęzionym PEG o ciężarze cząsteczkowym 40 kDa. W przeciwieństwie do pozostałych leków anty-TNF nie zawiera on fragmentu Fc, co ma istotny wpływ na mechanizmy działania.

W przypadku certolizumabu (CTZ) okres półtrwania wynosi ok. 2 tygodni, natomiast tego samego fragmentu Fab bez cząsteczki PEG tylko kilka godzin [4].

Biorąc pod uwagę odmienną strukturę CTZ, spodziewano się, że może on wykazywać nieco odmienny mechanizm działania. Z tych powodów prowadzono badania oceniające różne mechanizmy działania obecnie stosowanych inhibitorów TNF: infliksymabu, adalimumabu oraz etanerceptu z CTZ w warunkach *in vitro* [5].

Wszystkie cztery przeciwciała hamowały indukowaną przez rozpuszczalny ludzki TNF śmierć mysich komórek oraz powodowały zahamowanie aktywacji komórek w teście oceniającym zdolności hamowania aktywacji indukowanego przez rozpuszczalny TNF promotora selektywny E. Największą efektywność wykazywał etanercept, a następnie CTZ. Wszystkie badane związki wiązały się też z ludzkim rekombinowanym powierzchniowym TNF ze zbliżonym powinowactwem, ocenianym w badaniach z użyciem cytometrii przepływowej. Ocena aktywności litycznej zależnej od dopełniacza (CDC) i przeciwciał (ADCC) wykazała, że podobne działanie wywoływały adalimumab oraz infliksymab. Jednakże, w przypadku etanerceptu zdolność do lizy komórek w mechanizmie ADCC była mniej więcej o 50% mniejsza w porównaniu z infliksymabem i adalimumabem. Certolizumab, nie mający fragmentu Fc, nie wykazywał natomiast wpływu na aktywność lityczną w obu tych mechanizmach. Podobne zależności obserwowano pod względem zdolności wywoływania apoptozy przez badane inhibitory TNF. Infliksymab i adalimumab w maksymalnych badanych stężeniach indukowały apoptozę hodowanych ludzkich limfocytów (20%) oraz monocytów (35%). Etanercept także indukował apoptozę, choć w mniejszym stopniu, odpowiednio 15% i 20%. Certolizumab nie wykazywał zdolności do indukowania apoptozy badanych hodowanych limfocytów i monocytów. Badanie degranulacji, ocenianej przez stężenie mieloperoksydazy (MPO), wewnątrzkomórkowego enzymu zawartego głównie w tych komórkach, w hodowanych supernatantach, potwierdziło degranulację granulocytów pod wpływem infliksymabu, adalimumabu i w nieco mniejszym stopniu etanerceptu. Certolizumab nie wpływał natomiast na żywotność i uwalnianie MPO do medium hodowanego [5]. Indukcja apoptozy czy aktywności litycznej nie jest istotna dla osiągnięcia efektu terapeutycznego w chorobie Crohna, w przypadku której z kolei dość istotne jest zahamowanie syntezy cytokin z makrofagów stymulowanych przez lipopolisacharydy (LPS) [6].

Jednym z efektów działania LPS jest indukcja produkcji IL-1b przez monocyty. Wyniki przeprowadzonych doświadczeń wykazały pewne zróżnicowanie w efektywności hamowania produkcji IL-1b przez monocyty hodowane z inhibitorami TNF. Najsilniejsze działanie

wykazywał CTZ, a w większych stężeniach także infliksymab i adalimumab. Etanercept hamował produkcję IL-1b tylko częściowo, nawet w największym stosowanym stężeniu (100 µg/ml).

W modelu zapalenia stawów wywołanego kolagenem u myszy wykazano ponadto, iż badane leki blokujące TNF, takie jak CTZ, adalimumab i infliksymab, wykazują większą penetrację i zaleganie w obrębie tkanek zmienionych zapalnie w porównaniu ze zdrowymi tkankami. Stopień penetracji, czas ekspozycji w zapalnych tkankach oraz stopień akumulacji w chorej tkance był większy w odniesieniu do CTZ w porównaniu z adalimumabem i infliksymabem, co może mieć istotne implikacje terapeutyczne w RZS [7].

Farmakodynamika i metabolizm certolizumabu

Badania farmakokinetyczne CTZ były przeprowadzone u 126 zdrowych osób, które otrzymywały go w formie podskórnej (do 800 mg) lub dożylniej (10 mg/kg m.c.). Pojedyncza dawka CTZ podawana podskórnie lub dożylnie powodowała stężenie przewidywalne w zależności od wielkości dawki. Przy podawaniu rekomendowanej dawki CTZ dla RZS (400 mg podskórnie w tygodniach 0, 2, i 4., a następnie 200 mg co 2 tygodnie) maksymalne stężenie w osoczu ok. 43–49 µg/ml pojawiło się w 5. tygodniu [8]. Nie było istotnych różnic w farmakokinetyce leku pomiędzy osobami zdrowymi a chorymi na RZS. Biodostępność CTZ po podskórnym podaniu oceniano na ok. 80% (zakres 76–88%) w porównaniu z podaniem dożylnym. W badaniach farmakodynamicznych nie wykazano ponadto istotnych korzyści terapeutycznych, gdy dawkę leku dostosowywano do masy ciała. Nie wykazano istotnego wpływu wieku, rasy czy płci w badaniach farmakokinetycznych, choć nie ma danych co do skuteczności czy bezpieczeństwa leku zarówno u dzieci, jak i u osób w podeszłym wieku [8]. Nie odnotowano wpływu metotreksatu (MTX) na farmakokinetykę CTZ, farmakokinetyka MTX nie uległa także zmianie przy jednoczesnym podawaniu CTZ. Nie wykazano również interakcji CTZ z kortykosteroidami i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [8].

W badaniach na szczurach wykazano, że PEG przechodzi do większości narządów, ale nie przenika przez barierę krew–mózg. Nie prowadzono badań metabolizmu leku u ludzi, ale badania na zwierzętach wykazały, że cząsteczka PEG po oddzieleniu się od fragmentu Fab jest wydalana z moczem w niezmienionej formie. Średnie wydalanie z moczem i kałem po 84 dniach podawania wynosiło 83%, natomiast wydaje się, że wydalanie z żółcią ma charakter marginalny [9].

Skuteczność kliniczna certolizumabu pegol w skojarzeniu z metotreksatem

Skuteczność kliniczna CTZ pegol była początkowo oceniana u 36 chorych z aktywnym RZS mimo stosowania wcześniej leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) (badanie II fazy). W tej grupie 1/3 chorych otrzymywała placebo, 2/3 chorych – CTZ pegol w dawce 1,5 lub 20 mg/kg m.c. w pojedynczym wlewie dożylnym. Po 4 i 8 tygodniach istotnie statystycznie więcej chorych uzyskało poprawę ACR20 i ACR50 w grupie leczonej CTZ pegol (odpowiednio 66,7%/16,7% i 25%/0%) [10].

Skuteczność i bezpieczeństwo CTZ pegol w terapii skojarzonej z MTX oceniano następnie w 2 badaniach klinicznych z randomizacją III fazy kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby: „Badania oceniające zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym w RZS” (*RA Prevention of Structural Damage*) RAPID 1 i RAPID 2 [11, 12] (tab. I). Chorzy powyżej 18. roku życia z rozpoznaniem od co najmniej 6 miesięcy RZS, którzy mimo leczenia MTX mieli aktywną postać choroby (≥ 9 stawów obrzękniętych i bolesnych oraz OB ≥ 30 mm/h lub CRP $\geq 1,5$ mg/dl) zostali przydzieleni losowo do trzech grup w stosunku 2 : 2 : 1. W obu badaniach CTZ stosowano przez co najmniej 6 miesięcy w skojarzeniu z doustnie podawanym MTX. Przed rozpoczęciem badania MTX był podawany w stałej dawce, co najmniej 10 mg tygodniowo przez co najmniej 2 miesiące. W pierwszych dwóch grupach chorzy byli leczeni MTX doustnym i CTZ w iniekcjach

podskórnych 400 mg w 0, 2. i 4. tygodniu, a następnie co 2 tygodnie otrzymywali 200 mg (I grupa) lub 400 mg (II grupa). Trzecia grupa stosowała MTX i placebo. W badaniu RAPID 1, trwającym 52 tygodnie, stosowano liofilizowaną postać CTZ, a w badaniu RAPID 2, trwającym 24 tygodnie, stosowano postać płynną. Chorzy w czasie badania otrzymywali stałą dawkę MTX (≥ 10 mg/tydzień). Jeżeli w 12. i 14. tygodniu u chorych nie stwierdzono co najmniej poprawy ACR20, byli oni wykluczani z badania i w 16. tygodniu mogli być zakwalifikowani do badania otwartego, w którym wszyscy otrzymywali MTX i CTZ w dawce 400 mg co 2 tygodnie.

Głównym punktem końcowym był odsetek poprawy ACR20 po 24 tygodniach leczenia, a najważniejszymi pozostałymi punktami końcowymi były: poprawa ACR50, ACR70, zmiana całkowitego wyniku w zmodyfikowanej skali Sharpa (*modified total Sharp score* – mTSS) po 52 tygodniach (w badaniu RAPID 1), pomiary progresji zmian radiologicznych w 24. tygodniu (w badaniu RAPID 2) oraz ocena sprawności fizycznej i ocena wyników leczenia przez pacjenta.

Badanie RAPID 1 ukończyło w 52. tygodniu 65% chorych leczonych CTZ pegol w dawce 200 mg, 70% chorych otrzymujących dawkę 400 mg i tylko 22% otrzymujących placebo. Trwające 24 tygodnie badanie RAPID 2 ukończyło natomiast 71% leczonych CTZ w dawce 200 mg, 74% w dawce 400 mg i 13% otrzymujących placebo.

W badaniach RAPID 1 i RAPID 2 różnice odpowiedzi ACR20 u chorych przyjmujących CTZ plus MTX były istot-

Tabela I. Opis badań klinicznych RAPID i FAST4WARD

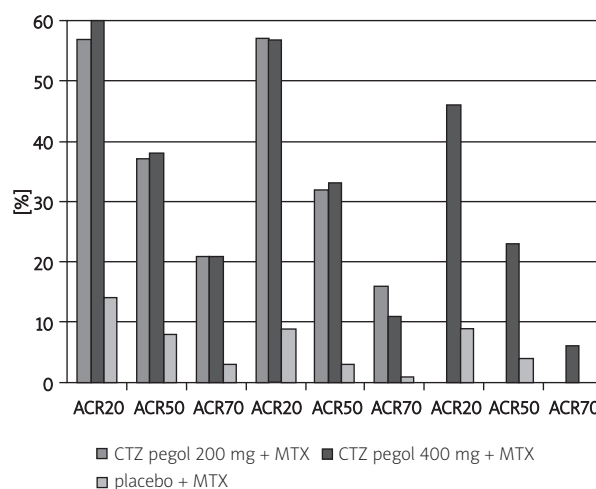
Table I. Description of RAPID and FAST4WARD clinical trials

Nazwa badania	Czas trwania	Liczba chorych	Schemat dawkowania	Cele badania
RAPID 1	52 tygodnie	982	400 mg (tydzień 0, 2., 4.) CTZ lub placebo z MTX, następnie 200 mg lub 400 mg CTZ co 2 tygodnie z MTX	ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych; pierwszorzędowe punkty końcowe: ACR20 w 24. tygodniu i zmiana mTSS w 52. tygodniu
RAPID 2	24 tygodnie	619	400 mg (tydzień 0, 2., 4.) CTZ lub placebo z MTX, następnie 200 mg lub 400 mg CTZ co 2 tygodnie z MTX	ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych; pierwszorzędowy punkt końcowy: ACR20 w 24. tygodniu
FAST4WARD	24 tygodnie	220	400 mg co 4 tygodnie CTZ + placebo lub LMPCh + placebo	ocena skuteczności leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz hamowania uszkodzeń strukturalnych; pierwszorzędowy punkt końcowy: ACR20 w 24. tygodniu

nie większe niż u chorych otrzymujących wyłącznie MTX: poprawę ACR20 w 24. tygodniu uzyskano odpowiednio u 58,8% i 57,3% chorych otrzymujących CTZ w dawce 200 mg, 60,8% i 57,7% chorych otrzymujących CTZ w dawce 400 mg co 2 tygodnie, w porównaniu z 13,6% i 8,7% chorych otrzymujących placebo. Również istotnie statystycznie więcej chorych leczonych CTZ uzyskało poprawę ACR50 po 24 tygodniach leczenia. Około 1/5 chorych w obu omawianych badaniach uzyskała w 24. tygodniu znaczącą odpowiedź kliniczną, określaną jako ACR70. W badaniu RAPID 1 stwierdzana poprawa ACR20, ACR50 i ACR70 utrzymywała się do 52. tygodnia leczenia. Bardzo ważne jest także to, że uzyskano istotną statystycznie poprawę już po tygodniu leczenia CTZ. Podobne wyniki świadczące o skuteczności leczenia CTZ uzyskano, analizując wskaźnik aktywności choroby DAS28. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności leczenia u chorych leczonych CTZ w dawce 200 mg i 400 mg (ryc. 1., tab. II).

Spośród 783 chorych początkowo zrandomizowanych w badaniu RAPID 1, 508 ukończyło 52-tygodniowy okres obserwacji z grupą kontrolną placebo i zostało zakwalifikowanych do badania otwartego, stanowiącego kontynuację badania RAPID 1. Z tej grupy 427 chorych ukończyło 2-letnie przedłużone badanie otwarte (łącznie byli oni leczeni CTZ przez 148 tygodni) i 91% z nich uzyskało poprawę ACR20. Ponadto chorzy ci uzyskali istotne statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszenie aktywności choroby oceniane za pomocą wskaźnika DAS28.

W badaniach RAPID oceniano także wpływ leczenia CTZ na sprawność fizyczną i jakość życia chorych. U osób przyjmujących CTZ uzyskano znacząco większą poprawę ocenianą za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 (*Short Form 36 Physical and Mental Component Summaries*) we wszystkich obszarach oceny w 24. i 52. tygodniu badania. Sprawność fizyczną oceniano za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia – wskaźnika niepełnosprawności (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index – HAQ-DI*) oraz nasilenia zmęczenia ocenianego na podstawie skali FAS (*Fatigue Assessment Scale*) (tab. II). W obu badaniach RAPID istotną poprawę w zakresie sprawności uzyskali chorzy leczeni CTZ w dawce 200 mg lub 400 mg już po pierwszej dawce leku; ta poprawa utrzymywała się przez cały okres trwania badań. W badaniu otwartym, stanowiącym kontynuację badania RAPID 1, poprawa stanu czynnościowego oraz wskaźnika jakości życia związanego ze stanem zdrowia (HRQoL) utrzymywała się przez 2 lata. Już w pierwszym tygodniu leczenia chorzy uzyskali istotne statystycznie zmniejszenie bólu (oceniane na wizualnej skali analogowej – VAS), zmniejszyło się również zmęczenie (oceniane na skali zmęczenia – FAS) i wyniki te utrzymywały się do zakończenia badań.



Ryc. 1. Wpływ stosowania CTZ pegol plus MTX oraz MTX plus placebo na odpowiedź ACR w badaniach RAPID i FAST4WARD.

Fig. 1. Effects of CTZ pegol plus MTX or MTX plus placebo therapy on ACR response in RAPID and FAST4WARD trials.

Poprawa efektywności pracy pod wpływem leczenia

Oprócz poprawy ocenianej za pomocą parametrów klinicznych i laboratoryjnych ważna jest także poprawa efektywności pracy. W przeszłości po 10 latach choroby ok. 50% chorych na RZS nie było zdolnych do pracy zawodowej. Jednym z uzasadnień stosowania drogich leków biologicznych jest analiza pełnej farmakoeconomiki. Mimo że cena leku jest wysoka, to jednak dzięki jego dużej skuteczności można uzyskać zmniejszenie aktywności choroby i często możliwość powrotu do pracy, ograniczyć liczbę dni zwolnień lekarskich i zwiększyć efektywność pracy chorych. Do oceny efektywności pacjentów w pracy i w domu stosowano Kwestionariusz wydajności pracy (*Work Productivity Survey – WPS-RA*), który był wypełniany co 4 tygodnie [13]. Chorzy leczeni CTZ, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazywali istotną statystycznie poprawę wydajności pracy [13]. Ponadto chorzy przyjmujący obie dawki CTZ charakteryzowali się lepszą zdolnością do prowadzenia aktywnego życia rodzinnego, społecznego i spędzania czasu wolnego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [12, 14]. Wykazano mniej ograniczeń w wykonywaniu codziennych obowiązków domowych, mniej ograniczeń w pracy związanych z RZS, zwiększyła się również liczba dni, w których chorzy efektywnie wykonywali pracę. Leczenie poprawiało również wydajność chorych z aktywnym RZS w pracy, co wykazano na podstawie zmniejszenia nieefektywnej obecności i nieobecności w pracy oraz na podstawie zmniejszenia wpływu RZS na efektywność pracy (tab. III).

Tabela II. Wpływ stosowania CTZ pegol plus MTX oraz MTX plus placebo na odpowiedź ACR, sprawność fizyczną, ból, zmęczenie oraz stwierdzaną radiologicznie progresję strukturalnego uszkodzenia stawów w badaniach RAPID i FAST4WARD

Table II. Effects of CTZ pegol plus MTX and MTX plus placebo therapy on ACR response, physical ability, pain, fatigue and radiological progression of joint destruction in RAPID and FAST4WARD trials

Badanie	Lek	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28	HAQ-DI	Ból wg pacjenta (VAS)	Skala zmęczenia FAS	mTSS	Nadżerki	JSN
RAPID 1 (52 tygodnie)	placebo	13	8	3	-2,4	-0,18	-8,8	-0,8	2,8	1,5	1,4
	CTZ pegol 200	58*	37*	21*	-3,3*	-0,60*	-31,0*	-2,6*	0,4*	0,1*	0,4#
	CTZ pegol 400	60*	40*	20*	-3,4*	-0,63*	-33,5*	-2,5*	0,2*	0,0*	0,2#
RAPID 2 (24 tygodnie)	placebo	9	3	1	-0,5	-0,14	-4,7	-0,5	1,2	0,7	0,5
	CTZ pegol 200	57*	32*	16*	-2,3*	-0,50*	-23,7*	-2,0*	0,2#	0,1#	0,1#
	CTZ pegol 400	58*	33*	11*	-2,5*	-0,50*	-26,1*	-2,2*	-0,4*	-0,3*	-0,1#
FAST4WARD (24 tygodnie)	placebo	9	4	0	0,13	1,7	-0,3				
	CTZ pegol 400	46*	23*	6*	-0,36*	-20,6*	-1,7*				

* istotna różnica w porównaniu z placebo, $p < 0,001$

istotna różnica w porównaniu z placebo, $p \leq 0,01$

ACR – American College of Rheumatology; CTZ pegol – certolizumab pegol; MTX – metotreksat,

HAQ-DI – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – indeks niesprawności

mTSS – całkowity wynik w zmodyfikowanej skali Sharpa (modified Total Sharp Score)

JSN – oceny zwięzienia szpary stawowej w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi, RAPID – rheumatoid arthritis prevention of structural damage, FAST4WARD – efficacy and safety of certolizumab pegol – 4 weekly dosage in rheumatoid arthritis

Zmiany mTSS, wskaźnika nadżerek i wskaźnika JSN w stosunku do oceny wyjściowej były istotnie mniejsze przy stosowaniu leczenia CTZ plus MTX w porównaniu z placebo.

Większą średnią poprawę wyników w HAQ-DI pod koniec badania stwierdzano u pacjentów leczonych CTZ w terapii skojarzonej z MTX lub w monoterapii, w porównaniu z placebo. Większą średnią poprawę wyjiściowego wyniku oceny bólu (VAS) stwierdzano pod koniec badania u pacjentów leczonych CTZ w terapii skojarzonej z MTX lub w monoterapii w porównaniu z placebo.

Wpływ certolizumabu na progresję radiologiczną

Przeprowadzając badania nad nowymi lekami w terapii RZS, zwraca się też uwagę na to, czy ich stosowanie może przyczyniać się nie tylko do uzyskania remisji klinicznej, lecz także radiologicznej albo przynajmniej zahamowania postępu zmian radiologicznych. W badaniach RAPID 1 i RAPID 2 CTZ pegol plus MTX znacząco hamował progresję zmian radiologicznych już w 16. tygodniu leczenia. Po 24 tygodniach (badanie RAPID 2) i po roku leczenia (badanie RAPID 1) zmiany wyniku mTSS i jej składowych: skali oceny nadżerek (ES) i skali oceny zwężenia szpary stawowej (JSN) w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi były istotnie mniejsze u chorych przyjmujących CTZ plus MTX w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo plus MTX. U 52% pacjentów w grupie otrzymującej placebo nie stwierdzono postępu zmian radiologicznych w 52. tygodniu w porównaniu z 69% chorych otrzymujących CTZ w dawce 200 mg. W 52. tygodniu w badaniu RAPID 1 różnica mTSS wynosiła 0,4 jednostki Sharpa w grupie leczonej CTZ w dawce 200 mg, 0,2 jednostki w grupie przyjmującej dawkę 400 mg i 2,8 jednostki Sharpa u chorych otrzymujących placebo (tab. II). W podgrupie 449 chorych uczestniczących w badaniu RAPID 1, którzy brali udział także w badaniu otwartym i którzy co najmniej 2 lata stosowali CTZ, utrzymywało się zahamowanie postępu uszkodzenia strukturalnego stawów.

Po 24 tygodniach badania RAPID 2 zmiana skali Sharpa wynosiła 0,2 jednostki Sharpa u pacjentów leczonych dawką 200 mg, -0,4 w grupie otrzymującej 400 mg CTZ i 1,2 otrzymujących placebo ($p < 0,001$). Wśród chorych leczonych CTZ w dawce 400 mg w badaniu RAPID 2 stwierdzono więc ujemny wynik mTSS. Może to sugerować, że nie tylko nie doszło do progresji zmian radiologicznych, ale nastąpiły nawet pewne procesy naprawcze (tab. II) [12]. Co ciekawe, analizując wyniki po 16 tygodniach także w grupie chorych wykluczonych z badania z powodu braku odpowiedzi ACR20 w 12. i 14. tygodniu, wykazano zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych u chorych leczonych CTZ plus MTX w porównaniu z pacjentami otrzymującymi MTX plus placebo, odpowiednio: mTSS ($0,2 \pm 2,2$ w porównaniu z $1,0 \pm 2,5$), skali oceny nadżerek ($0,1 \pm 1,1$ w porównaniu z $0,5 \pm 1,4$) i skali oceny zwężenia szpary stawowej ($0,2 \pm 1,7$ w porównaniu z $0,4 \pm 1,5$) ($p \leq 0,05$).

Skuteczność certolizumabu w monoterapii

W badaniu *Efficacy and safety of certolizumab pegol – 4 weekly dosage in rheumatoid arthritis (FAST4WARD)*, trwającym 24 tygodnie, przeprowadzono ocenę skuteczności i działań niepożądanych w trakcie monoterapii CTZ [15]. Było to badanie z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo. Do badania zakwalifikowano 220 dorosłych chorych z rozpoznaniem aktywnym RZS (≥ 9 stawów obrzęknię-

Tabela III. Wpływ stosowania CTZ pegol plus MTX oraz MTX plus placebo na zdolność do pracy w warunkach domowych, zdolność do pracy zarobkowej oraz zdolność prowadzenia aktywnego życia rodzinnego, społecznego i spędzania czasu wolnego w badaniach RAPID 1 i RAPID 2

Table III. Effects of CTZ pegol plus MTX and MTX plus placebo therapy on the ability to do housework, work and ability to lead an active family and social life and leisure time in RAPID 1 and RAPID 2 trials

	RAPID 1			RAPID 2		
	CTZ pegol 200 mg	CTZ pegol 400 mg	placebo	CTZ pegol 200 mg	CTZ pegol 400 mg	placebo
Zmniejszenie liczby dni z całkowitą niezdolnością do prac domowych/miesiąc	5,2*	5,4*	1,6	4,2*	4,1*	0,4
Zmniejszenie liczby dni z częściową niezdolnością do prac domowych/miesiąc	6,0*	6,7*	3,2	6,0*	6,4*	1,5
Zwiększenie liczby dni prowadzenia aktywnego życia rodzinnego, społecznego i spędzania czasu wolnego	4,6*	4,0*	3,1	3,3*	3,7*	1,7
Zmniejszenie liczby dni z całkowitą niezdolnością do pracy zarobkowej/miesiąc	2,1*	3,1*	0,1	2,5*	1,8*	0,5
Zmniejszenie liczby dni ze zmniejszoną wydajnością pracy zarobkowej/miesiąc	5,1*	5,4*	1,8	6,1*	6,5*	-1,5

* $p \leq 0,05$

tych i bolesnych oraz $OB \geq 28$ mm/h lub $CRP \geq 1,0$ mg/dl, lub sztywność poranna > 45 min), mimo stosowania wcześniej co najmniej jednego LMPCh (u 82% chorych był to MTX). Chorych przydzielano losowo do dwóch grup w stosunku 1 : 1, otrzymujących co 4 tygodnie podskórnie CTZ w dawce 400 mg ($n = 111$) lub placebo ($n = 109$). Chorzy mogli w trakcie badania otrzymywać stałą dawkę prednizonu, która nie przekraczała 10 mg/dobę, pod warunkiem że co najmniej 4 tygodnie przed badaniem już przyjmowali glikokortykosteroidy. Głównym punktem końcowym w badaniu FAST4WARD była poprawa ACR20 w 24. tygodniu leczenia. Dodatkowymi punktami końcowymi były poprawa ACR50/70, wyniki poszczególnych składowych oceny wg ACR, wyniki leczenia w ocenie pacjentów (w tym ocena sprawności fizycznej, ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia, ocena bólu i zmęczenia) oraz bezpieczeństwo terapii.

Dobrą odpowiedź, ocenianą ACR20/50/70, u chorych leczonych CTZ wykazano już po pierwszym tygodniu terapii i utrzymywała się ona do końca badania. Różnice przez cały okres obserwacji były istotne statystycznie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W 24. tygodniu badania odpowiedź ACR20 uzyskało 45,5% leczonych CTZ i 9,3% otrzymujących placebo, ACR50 odpowiednio 22,7% i 3,7%, natomiast ACR70 uzyskało 5,5% leczonych CTZ i żaden chory z grupy otrzymującej placebo. Chorzy przyjmujący CTZ w monoterapii osiągnęli istotną statystycznie, w porównaniu z placebo, poprawę we wszystkich 8 domenach HAQ-DI w pierwszym tygodniu i w większości ocen w całym okresie badania ($p < 0,001$). Ponadto w trakcie całego badania klinicznie znaczącą poprawę sprawności fizycznej (HAQ-DI) podawał dużo większy odsetek chorych przyjmujących CTZ (49–61%) niż chorych przyjmujących placebo (12–27%) ($p < 0,001$) (tab. II, ryc. 1).

W badaniu FAST4WARD przeprowadzano bardzo dokładną ocenę bólu, który był analizowany codziennie przez pierwszy tydzień, na podstawie zmodyfikowanego krótkiego opisu bólu (*modified brief pain inventory*). Proszono chorych o ocenę najsilniejszego bólu, jaki wystąpił w ciągu ostatnich 24 godzin, przeciętnego bólu występującego w ciągu ostatnich 24 godzin i bólu obecnego w danej chwili. W grupie leczonej CTZ w monoterapii już w ciągu 2 pierwszych dni chorzy odczuli istotne złagodzenie bólu w porównaniu z grupą placebo ($p \leq 0,05$). Także w ocenie bólu przeprowadzonej za pomocą skali VAS już po pierwszym tygodniu istotnie statystycznie większe zmniejszenie bólu uzyskano w grupie leczonej CTZ (odpowiednio: $-16,7$ i $-5,2$) i różnice te utrzymywały się przez cały okres badania (w 24. tygodniu odpowiednio $-20,6$ w porównaniu z $1,7$).

We wszystkich badaniach analizowano także zależność skuteczności leczenia od występowania przeciwciał przeciw CTZ. Okazało się, że większą skuteczność leczenia uzyskiwali chorzy bez przeciwciał w porównaniu z chorymi, u których występowały przeciwciała; odpowiednio w badaniu RAPID 1 60%/48%, RAPID 2 59%/35% i FAST4WARD 56%/33% [16, 17].

Dotychczas nie wykazano przewagi stosowania większych dawek CTZ (400 mg zamiast 200 mg). Stosowanie CTZ jest również skuteczne w monoterapii, ale jego siła działania jest ok. 10–20% mniejsza niż w terapii kombinowanej z MTX. Oceniając wyniki przedstawionych badań, można mieć pewne zastrzeżenia: chorzy kwalifikowani do badań RAPID i FAST4WARD mieli bardziej aktywnie przebiegające RZS (≥ 9 bolesnych i obrzękniętych stawów) niż w porównywalnych badaniach z użyciem innych leków biologicznych i wówczas szybciej można było uzyskać poprawę ACR20, a dawki MTX były nieco niższe niż stosowane w innych badaniach [18].

Szybkość poprawy po zastosowaniu certolizumabu oraz wyniki metaanaliz

Po retrospektywnej analizie wyników badania RAPID okazało się, że szybkie ustąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych RZS w wyniku zastosowania CTZ wiąże się z poprawą odległych wyników leczenia oraz lepszą kontrolą aktywności choroby. Wyniki analizy wskazują, że jeżeli chorzy uzyskują poprawę ACR20 lub poprawę wg DAS28 w 6. tygodniu, to wiąże się to z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR20/50/70 oraz niskiej aktywności choroby i remisji wg DAS28 po roku leczenia niż wtedy, gdy uzyskają poprawę dopiero po 12 tygodniach. Pacjenci, którzy nie zareagowali dobrze na leczenie do 12. tygodnia, mieli małą szansę na uzyskanie niskiej aktywności choroby po 52 tygodniach terapii i dalsze leczenie u nich jest zazwyczaj niecelowe. Zdolność przewidywania odległych wyników leczenia na podstawie uzyskania początkowej odpowiedzi klinicznej może przyczynić się do redukcji kosztów leczenia, niepotrzebnej ekspozycji na nieskuteczną terapię oraz wpłynąć na szybszą zmianę leczenia [19].

W dwóch opublikowanych ostatnio metaanalizach potwierdzono dobrą skuteczność leczenia CTZ także w porównaniu z innymi lekami biologicznymi. Launois i wsp. porównali 19 badań klinicznych, w których chorzy na RZS byli leczeni jednym z inhibitorów TNF- α (infliksymabem, etanerceptem, adalimumabem, golimumabem lub CTZ), tocilizumabem lub anakinrą. Porównując osiągnięcie poprawy określanej ACR20 lub ACR50, CTZ okazał się co najmniej tak samo skuteczny, jak pozostałe oceniane leki [20]. W kolejnej metaanalizie 2394 chorych biorących udział w badaniach klinicznych, leczonych CTZ

w dawce 200 mg co drugi tydzień, w 24. tygodniu szansa na uzyskanie poprawy ACR50 była ponad 6 razy większa, a w 52. tygodniu ponad 5 razy większa niż u chorych z grupy kontrolnej. Istotnie statystycznie większa poprawa była także uzyskiwana w Kwestionariuszu Oceny Stanu Zdrowia (HAQ). Różnica pomiędzy grupą leczoną CTZ i grupą kontrolną wynosiła w 24. tygodniu $-0,39$, a w 52. tygodniu $-0,42$ [21].

Bardzo interesujące są wyniki uzyskane w badaniu REALISTIC, w którym oceniano skuteczność CTZ u 1063 chorych na RZS po niepowodzeniu leczenia klasycznym LMPCh lub innym inhibitorem TNF- α (37,6% chorych). Przez pierwsze 12 tygodni badania, będącego fazą podwójnie zaślepioną, chorzy otrzymywali w tygodniu 0, 2. i 4. po 400 mg CTZ, a następnie co 2 tygodnie 200 mg CTZ lub placebo dodane do prowadzonego wcześniej leczenia. Następnie przez 16 tygodni wszyscy byli leczeni CTZ w dawce 200 mg co 2 tygodnie. W 12. tygodniu istotnie statystycznie więcej chorych uzyskało poprawę ACR20 (51%/25%), ACR50 (26%/9%), ACR70 (13%/3%) oraz remisję wg DAS28 (16/5) w grupie leczonej CTZ niż w grupie kontrolnej. Różnice były już istotne statystycznie po 2 tygodniach leczenia. U chorych, którzy w przeszłości byli leczeni innymi inhibitorami TNF- α , także uzyskano istotną statystycznie poprawę i była ona tylko nieznacznie mniejsza niż u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorem TNF- α (ACR20 odpowiednio 47% i 53%) [22].

U 342 chorych, którzy zakończyli 24-tygodniowy udział w badaniu RAPID 2 i rozpoczęli dalsze leczenie w ramach badania otwartego, oceniono skuteczność CTZ po 3 latach terapii; 79% chorych kontynuowało leczenie, a poprawa oceniana ACR20, ACR50, ACR70, DAS28 oraz indeksem HAQ-DI utrzymywała się do końca obserwacji na poziomie osiągniętym w 24. tygodniu. Zatrzymanie postępu zmian radiologicznych również utrzymywało się po 2,5-letniej obserwacji (oceniane mTSS) [23].

Bezpieczeństwo certolizumabu

Najczęściej spotykanymi objawami niepożądanymi w trakcie badań klinicznych nad CTZ przed rejestracją były infekcje górnego odcinka układu oddechowego, wysypki i zakażenia układu moczowego. Zgodnie z konsensusem dotyczącym leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (uwpółcześnionym na 2010 r.) obserwuje się profil objawów niepożądanych w przypadku CTZ podobny do profilu przy podawaniu innych leków biologicznych [24]. W badaniach klinicznych, w których porównywano CTZ z MTX (RAPID 1 oraz RAPID 2) istniała konieczność wycofania chorych z badania w 16. tygodniu, jeśli nie uzyskali oni przynajmniej 20% odpowiedzi. W obu badaniach znacznie więcej chorych było przepi-

sanych do leczenia CTZ niż MTX, co związane było z zaprojektowanym systemem randomizacji (2 : 1 – CTZ : MTX). W rezultacie czas ekspozycji był znacznie większy w tej grupie, w której podawano CTZ, a nie tylko MTX [11, 12]. Większość objawów niepożądanych miała stopień łagodny bądź umiarkowany i częstość wycofania leku była niewielka w grupach badanych.

Częstość ciężkich zakażeń dla obu dawek CTZ wynosiła 0,06 na 1 pacjentorok w porównaniu z 0,02 w grupie placebo [25], przy czym najczęściej była to gruźlica, zapalenie płuc i róża. W obu populacjach z badania RAPID 1 i RAPID 2 wystąpiło 10 przypadków reaktywacji gruźlicy czy nowych przypadków gruźlicy (1,2% chorych), z tym że dotyczyło to wyłącznie krajów, w których stwierdza się dużą zapadalność na tę chorobę (w tym 5 przypadków w Rosji i pojedyncze w Bułgarii, Estonii, Łotwie, Polsce i Ukrainie); nie było natomiast żadnego przypadku gruźlicy w Ameryce Północnej. Nie stwierdzono przypadków gruźlicy w badaniu FAST4WARD, w którym CTZ był podawany w monoterapii.

Metaanaliza porównawcza 163 badań klinicznych z randomizacją, obejmująca 50 010 chorych oraz 46 badań przedłużonych z udziałem 11 954 chorych, dotyczyła objawów niepożądanych po stosowaniu pięciu leków blokujących TNF (adalimumabu, CTZ, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu), anakinry, abataceptu, tocilizumabu oraz rytuksymabu [26]. W tej analizie podawanie CTZ w czterech analizowanych próbach klinicznych (2 próby u chorych na RZS i 2 próby u osób z chorobą Crohna, razem 1929 chorych) było związane z większym ryzykiem poważnych zakażeń w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (OR 3,51, 95% CI: 1,59–7,79) i było też większe niż w przypadku innych analizowanych leków biologicznych. Należy jednak zaznaczyć, że analiza ciężkich zakażeń nie objęła badania RAPID 1, w którym uczestniczyło najwięcej chorych ze wszystkich badań z CTZ w RZS. Ponadto większość chorych w grupie placebo została wykluczona z badania dość wcześnie z uwagi na brak klinicznej odpowiedzi (84,3% w RAPID 1 i 68,8% w FAST4WARD), co mogło mieć wpływ na to, że w tej grupie nie pojawiły się ciężkie zakażenia, i co utrudniło porównanie względnego ryzyka u chorych leczonych CTZ.

Częstość występowania nowotworów złośliwych była podobna we wszystkich grupach badanych (placebo, mniejsze i większe dawki CTZ) i wynosiła odpowiednio 1,5, 2 oraz 1,2 na 100 pacjentolat. We wszystkich próbach klinicznych u chorych na RZS ($n = 2367$) wykazano 3 przypadki chłoniaka, co stanowi 2-krotnie większą częstość, niż można się było spodziewać w ogólnej populacji. Opisywano przypadki niewydolności krążenia u chorych leczonych CTZ, lek ten nie był jednak badany na większej grupie osób obciążonych poważnymi chorobami układu krążenia. Stwierdzano także zwiększone wartości ciśnie-

nia tętniczego w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo, ale zwykle miały one charakter przejściowy i nie były związane z iniekcją. Stwierdza się małe ryzyko występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia, gdy podaje się go wraz z MTX (< 3 nowe przypadki na 100 pacjentolat).

Uwagi końcowe

Certolizumab został zarejestrowany 1 października 2009 r. w krajach Unii Europejskiej do leczenia dorosłych chorych na RZS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na LMPCh, w tym MTX, jest niewystarczająca. Można również stosować CTZ w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub dalsze jego stosowanie jest niewskazane. Lek podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym (amputkostrzykawka), początkowo w dawce 400 mg w tygodniu 0, 2., 4., a następnie dawka jest zmniejszana do 200 mg co dwa tygodnie.

Certolizumab jest jedynym pegylovanym lekiem blokującym TNF. Pegylacja pozwala uniknąć potencjalnie niekorzystnych zjawisk, takich jak cytotoksyczność, czy zminimalizować takie objawy, jak ból w miejscu wstrzyknięcia, bądź też zwiększyć penetrację leku w tkankach objętych stanem zapalnym. Jego korzystne działanie jest widoczne już w ciągu pierwszego tygodnia leczenia. Dotychczasowe obserwacje dowiodły, że w ciągu 12 tygodni można spodziewać się uzyskania korzystnej odpowiedzi i ewentualnie zaprzestać leczenia, jeśli taka poprawa nie wystąpi. Już po 16 tygodniach stwierdzano hamowanie zmian strukturalnych w zajętych stawach.

Oświadczenie

Piotr Wiland był konsultantem dla firmy UCB, Jerzy Świerkot i Włodzimierz Maśliński prowadzili wykłady dla firmy UCB.

Piśmiennictwo

- Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumour necrosis factor agents on transmembrane tumour necrosis factor alpha-expressing cells: comparison among infliximab, etanercept, and adalimumab. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1248-1257.
- Wallis RS, Schluger NW. Pulmonary infectious complications of tumour necrosis factor blockade. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 681-692.
- Clark M. Antibody humanization: a case of the 'Emperor's new clothes'? *Immunol Today* 2000; 21: 397-402.
- Chapman AP. PEGylated antibodies and antibody fragments for improved therapy: a review. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 531-545.
- Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumour necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1323-1332.
- Cominelli F. Cytokine-based therapies for Crohn's disease – new paradigms. *N Engl J Med* 2004; 351: 2045-2048.
- Palframan R, Airey M, Moore A, et al. 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.
- UCB Cimzia® Prescribing Information www.ucb.com/_up/ucb_com_products/documents/CIMZIA%20FINAL%20%2018%20November%202009.pdf (Accessed June 2010).
- Parton T, King L, van Aspeeren J, et al. Investigation of the distribution and elimination of the PEG component of certolizumab pegol in rats. *J Crohn's Colitis Suppl* 2008; 2: 26.
- Choy EH, Hazleman B, Smith M, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1133-1137.
- Keystone E, van der Heijde D, Mason D, 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: 3319-3329.
- 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.
- Osterhaus J, Purcaru O, Richard L. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the rheumatoid arthritis-specific work productivity survey (WPS-RA). *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R73.
- Emery P, Smolen J, Kavanaugh A, et al. Combination therapy with certolizumab pegol plus methotrexate improves household productivity and daily activities in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (Suppl): 977.
- 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: 805-811.
- Cimzia_ (certolizumab pegol): US prescribing information. Georgia: UCB, Inc. [online]. Available from URL: http://www.cimzia.com/crohnsdisease/pdf/Prescribing_Information.pdf [Accessed 2009 May 14].
- Duggan ST, Keam SJ. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis. *Biodrugs* 2009; 23: 407-417.
- Furst D. Certolizumab pegol-what role does this new TNF inhibitor have in the treatment of RA? *Nature Clinical Practice Rheumatology*. Published online 02.2009.
- Keystone E, Curtis J, Fleischmann R, et al. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011; 38: 990-996.
- Launois R, Avouac 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: 835-845.

21. Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2: CD007649.
22. Weinblatt M, Fleischmann R, Emery P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a clinically representative population of patients (Pts) with active rheumatoid arthritis (RA): results of the REALISTIC Phase IIIb Randomized Controlled Study. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (10 suppl): S752-753.
23. Smolen J, van Vollenhoven R, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (RA): 3-year data from the RAPID 2 Study. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (10 suppl): S753.
24. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010; *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 1): i2-i36.
25. Patel AM, Moreland LW. Certolizumab pegol: a new biologic targeting rheumatoid arthritis. *Experts Rev Clin Immunol* 2010; 6: 855-866.
26. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review) Copyright 2011. The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd.