

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
6 juli 2007

Uw kenmerk
Farmatec/P2784154

Datum
24 september 2007

Ons kenmerk
PAK/27053850

Behandeld door
dr. M.H.J. Eijgelshoven

Doorkiesnummer
(020) 797 85 54

Onderwerp
GVS beoordeling adalimumab (Humira®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 6 juli 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de uitbreiding van de vergoeding van het middel Humira® (adalimumab). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het Farmacotherapeutisch rapport "adalimumab (Humira®) bij de indicatie ziekte van Crohn", dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over uitbreiding van de vergoeding van Humira® (adalimumab) vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om de nadere voorwaarden voor adalimumab uit te breiden met de indicatie ernstige, actieve ziekte van Crohn.

Achtergrond

Adalimumab is opgenomen op bijlage 1A en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en komt momenteel alleen voor vergoeding in aanmerking als wordt voldaan aan de voorwaarden zoals vermeld op bijlage 2. Dit betekent dat adalimumab tot nu toe uitsluitend vergoed wordt voor verzekerden met reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoëtica en ernstige visusbedreigende uveïtis.

Recent is de geregistreerde indicatie van adalimumab (Humira®) uitgebreid met de ziekte van Crohn. Dit is een chronische, recidiverende ziekte van het hele maag-darmkanaal. De ziekte van Crohn ontstaat meestal tussen het 15^e en 35^e jaar en heeft een incidentie van 20-40 per 100.000.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde van adalimumab bij de ziekte van Crohn is dit middel vergeleken met infliximab, een ander TNF-alfa blokkerend geneesmiddel. Beide middelen zijn reeds opgenomen in het GVS en wel in hetzelfde cluster.

Uitkomsten CFH beoordeling.

In de vergadering van 27 augustus 2007 heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) zich uitgesproken over het toepassen van adalimumab bij behandeling van de ziekte van Crohn. De Commissie heeft onder andere het volgende geconcludeerd:

Bij een deel van de patiënten met de ziekte van Crohn, die onvoldoende respons geven op de maximale inzet van thans beschikbare middelen (corticosteroiden en immunosuppressiva), is adalimumab werkzaam in het bereiken en handhaven van een remissie. Het effect bij chronisch gebruik (> 56 weken) is nog niet bekend. Bij de ziekte van Crohn dient het gebruik van adalimumab te worden gereserveerd voor therapieresistente patiënten, i.e. patiënten die onvoldoende respons geven op behandeling met corticosteroiden en/of immunosuppressiva. De CFH is van oordeel dat adalimumab en infliximab therapeutisch gelijkwaardig zijn bij de behandeling van de ziekte van Crohn.

Op basis van de huidige taxe-prijzen is de inschatting dat voor de ziekte van Crohn de kosten per patiënt bij behandeling met adalimumab waarschijnlijk lager zullen uitvallen dan bij behandeling met infliximab. Omdat infliximab pas afgelopen juni in het GVS is opgenomen is het nog onduidelijk wat de consequenties voor het extramurale farmaciebudget zijn van uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden van adalimumab met deze indicatie.

Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals patiënten, behandelaren, zorgverzekeraars en de betrokken fabrikant. Van een drietal partijen is vervolgens een instemmende reactie aangaande het voorgestelde advies ontvangen.

Overwegingen CVZ:

- Gezien de zeer recente opname van infliximab in het GVS is nog onduidelijk wat de kosten van extramurale anti-TNF-behandeling van patiënten met de ziekte van Crohn zullen zijn. Tot voor kort waren patiënten met de ziekte van Crohn die behandeling met TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen nodig hadden aangewezen op intramurale behandeling met infliximab. In vergelijking met de situatie vóór opname van infliximab in het GVS, genereert elke behandeling van een patiënt met de ziekte van Crohn met een TNF-alfa blokkerend geneesmiddel dus feitelijk meerkosten voor het extramurale farmaciebudget. Omdat onbekend is of en in welke verhouding de beide TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen extramuraal zullen worden ingezet voor de behandeling van de ziekte van Crohn, is niet duidelijk of de lagere behandelkosten van adalimumab in vergelijking met infliximab ook daadwerkelijk zullen leiden tot lagere kosten voor de zorgverzekering.
- De CFH is van oordeel dat er op basis van de thans beschikbare gegevens geen reden is om bij deze aandoening aan één van de TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen de voorkeur te geven. Praktische overwegingen voor de keuze van adalimumab of infliximab kunnen het verschil in toedieningsvorm zijn. Om dit te faciliteren is het CVZ van mening dat ook de nadere voorwaarden voor deze geneesmiddelen voor wat betreft de indicatie ziekte van Crohn zoveel mogelijk gelijk moeten zijn, evenals voor de andere indicaties waarvoor beide middelen vergoed worden.

Het CVZ adviseert u de aanspraak van adalimumab (Humira®) uit te breiden en de nadere voorwaarden als volgt te formuleren:

34 adalimumab:

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde:

- a. van achttien jaar of ouder met actieve reumatoïde artritis en met onvoldoende respons op of intolerantie voor behandeling met verschillende disease modifying antirheumatic drugs, waaronder ten minste methotrexaat, tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor methotrexaat, of
- b. van achttien jaar of ouder met actieve en progressieve artritis psoriatica bij wie de respons op eerdere disease modifying antirheumatic drugtherapie onvoldoende is gebleken, of
- c. van achttien jaar of ouder met ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica waarbij er

sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling, of

- d. met ernstige visusbedreigende uveïtis, die therapieresistent is voor ontstekingsremmende en immunosuppressieve geneesmiddelen, of
- e. van achttien jaar of ouder met de ziekte van Crohn waarbij er sprake is van onvoldoende respons op de maximale inzet van corticosteroiden en/of immunosuppressiva; of die dergelijke behandelingen niet verdraagt of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

Verder stelt het CVZ voor de nadere voorwaarden die van toepassing zijn op infliximab voor wat betreft de ziekte van Crohn, gelijk te laten luiden aan de hierboven voorgestelde formulering onder e voor adalimumab.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport adalimumab (Humira®) bij de indicatie ziekte van Crohn

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel adalimumab (Humira®) bij de indicatie ziekte van Crohn. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met infliximab. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Zowel adalimumab als infliximab zijn werkzaam bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Crohn. Een voorkeur voor een van beide middelen kan op grond van de huidige gegevens niet worden uitgesproken. Adalimumab kan een remissie induceren bij een klein deel van de patiënten (21%) die eerder op infliximab reageerden, maar dat daarna niet langer deden of daar intolerant voor zijn geworden.

In het algemeen lijkt het bijwerkingenprofiel van adalimumab vergelijkbaar met dat van infliximab. Onderhoudsbehandeling met infliximab geeft een verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met de ziekte van Crohn. Voor adalimumab zijn nog onvoldoende kwaliteit van leven gegevens bekend.

De ervaring met adalimumab bij de ziekte van Crohn is beperkt. Met infliximab bestaat bij deze aandoening voldoende ervaring.

De toepasbaarheid van adalimumab en infliximab komt grotendeels overeen.

Qua gebruiksgemak is een keuze voor een middel met subcutane of intraveneuze toediening mede afhankelijk van de voorkeur van de patiënt.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van de ziekte van Crohn hebben adalimumab en infliximab, althans op basis van indirecte vergelijking, een gelijke therapeutische waarde.

2. Inleiding

| | |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Geneesmiddel | Adalimumab (Humira®) |
| Samenstelling | Oplossing (0,8 ml) voor injectie met 40 mg adalimumab. |
| Geregistreerde indicatie | De geregistreerde indicatie voor adalimumab is uitgebreid met de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn bij (volwassen) patiënten die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met een corticosteroïd en/of immunosuppressivum; of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Voor inductiebehandeling zou adalimumab in combinatie met corticosteroïden gegeven moeten worden. Adalimumab kan als monotherapie worden gegeven indien corticosteroïden niet worden verdragen of wanneer doorgaan met de behandeling met corticosteroïden niet aan de orde is. |
| Dosering ^[1] | Startdosering: 80 mg (week 0) en 40 mg in week 2. Wanneer een snelle remissie noodzakelijk is kan een dubbele dosering gegeven worden (160 in week 0 en 80 mg in week 2). Daarna volgt een onderhoudsdosering van 40 mg subcutaan eenmaal per twee weken. |
| Werkingsmechanisme | Adalimumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam. Adalimumab bindt specifiek aan TNF-alfa en neutraliseert de biologische functie door de interactie met de p55- en p75-TNF-receptoren op het celoppervlak te blokkeren. |
| Bijzonderheden ^[2] | Adalimumab is reeds opgenomen op bijlage 1A in het cluster met |

| | |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | etanercept en infliximab. Voor deze middelen gelden nadere voorwaarden voor vergoeding. Adalimumab komt op dit moment onder voorwaarden in aanmerking voor een verzekerde met actieve reumatoïde artritis of met actieve en progressieve artritis psoriatica of met spondylitis ankylopoëtica. |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

De ziekte van Crohn is een chronische, recidiverende inflammatoire ziekte van het hele maag-darmkanaal, van mond tot anus.¹ De ziekte ontstaat meestal tussen het 15^e en 35^e jaar en heeft een incidentie van 20–40 per 100.000.²

Bij de ziekte van Crohn zijn alle lagen van de wand van het maag-darmkanaal bij de ontstekingsreactie betrokken, evenals het mesenterium en de regionale lymfeklieren. Het beginstadium van de ziekte verloopt zeer aspecifiek. Pas na verloop van tijd ontstaat het karakteristieke beeld: verdikte darmwand met een vernauwd lumen, waarbij vooral de discontinue verdeling van de ontstekingen opvalt; zieke en gezonde darmsegmenten wisselen elkaar af. De darm vernauwingen leiden bij 20–30% tot (pseudo)obstructies. Het meest frequent zijn de ontstekingsreacties gelocaliseerd in het ileum en colon (40%), gevolgd door ziekte alleen in het ileum (30%) en alleen in het colon (25%). Doordat de ulceraties uitbreiden naar dieper gelegen weefsel ontstaan fistels. Deze fistels kunnen zich uitbreiden naar de blaas, vagina en delen van de dunne darm. Ook kan fibrosering en adhesie optreden met nabij gelegen weefsels. Er is relatief weinig risico van perforatie of maligne ontaarding.

Symptomen die in het algemeen voorkomen zijn: buikpijn, diarree (vaak zonder bloed), moeheid, gewichtsverlies en soms koorts; bij kinderen groeiachterstand. Afhankelijk van het betreffende deel van het maag-darmkanaal komen daar nog specifiekere symptomen bij.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Om een plaatsbepaling aan te kunnen geven dient de werkzaamheid van een middel beoordeeld te worden ten opzichte van de werkzaamheid van het middel dat geldt als de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. De keus voor een geneesmiddel bij de ziekte van Crohn hangt af van de ziekte-activiteit. Bij lichte tot milde acute ontstekingsverschijnselen en tijdens remissie kan in het algemeen worden volstaan met een geneesmiddel dat mesalazine (5-ASA) in het maag-darmkanaal afgeeft.³ Bij onvoldoende effect of bij ernstige ontstekingsverschijnselen is een corticosteroïd geïndiceerd. Bij corticoidafhankelijke en snel recidiverende vormen van de ziekte van Crohn is azathioprine of methotrexaat effectief gebleken als onderhoudstherapie. Bij ernstige en therapieresistente vormen van de ziekte van Crohn of bij fisteling bij deze aandoening komt infliximab als behandeling in aanmerking. In dit rapport zal adalimumab daarom worden vergeleken met infliximab. Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken verricht, zodat slechts een indirecte vergelijking gemaakt kan worden. Hierbij moet worden opgemerkt dat een behandeling met infliximab in het algemeen plaatsvindt in combinatie met een onderhoudsbehandeling met azathioprine of methotrexaat. De Nederlandse richtlijn voor de behandeling met infliximab van de ziekte Crohn beveelt deze combinatie ook aan.⁴ De combinatie met een immunosuppressivum onderdrukt het ontstaan van antilichamen tegen infliximab, vergroot de kans op een adequate respons en verlengt de responsduur.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in *peer reviewed* tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 06-07-2007. Gezocht is naar RCT's en commentaren. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: adalimumab AND Crohn en infliximab AND Crohn. Case reports, open studies en pilotstudies zijn hier buiten beschouwing gelaten. Naast de publicaties in het

dossier zijn een (groot) aantal aanvullende publicaties gevonden.⁵⁻¹⁵ Enkele hiervan zijn voor de beoordeling van belang en worden in dit rapport besproken.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van adalimumab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar, zodat alleen een indirecte vergelijking gemaakt kan worden tussen adalimumab en infliximab.

4.a. Werkzaamheid/Effectiviteit

Criteria³

In klinisch onderzoek wordt de mate van ziekte activiteit aangegeven met de Crohn's Disease Activity Index score (CDAI). Dit is een samengestelde schaal met 8 ziekte gerelateerde variabelen (het aantal vloeibare en/of te zachte ontlastingen, ernst van de buikkramp/buikpijn, abdominale massa, aanwezigheid van extra-intestinale ziekteverschijnselen, hematocriet, lichaamsgewicht, gebruik van antidiarroïca en algemeen welzijn). De CDAI schaal loopt van 0 tot 600. Hoe hoger de score, des te ernstiger de ziekte. Een CDAI-score < 150 geeft aan dat de ziekte in remissie is, bij een score > 450 is er sprake van een ernstige ziekte van Crohn.

Van een klinische respons wordt gesproken bij een afname van de CDAI met 70 of 100 punten ten opzichte van de uitgangswaarde. Het aantal patiënten waarbij een remissie wordt geïnduceerd/onderhouden kan worden beschouwd als een maat voor de effectiviteit.

Klinische studies met adalimumab

Hanauer ea. verrichtten een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (CLASSIC I studie) naar de werkzaamheid van adalimumab in drie verschillende doseringen bij de ziekte van Crohn.¹⁶

In totaal werden 299 patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn (1:1:1:1) gerandomiseerd naar een behandeling in week 0 en week 2 met placebo of adalimumab in een van de drie doseringsschema's (40 en 20 mg, 80 en 40 mg, of 160 en 80 mg).

Patiënten die minimaal 4 maanden de ziekte van Crohn hadden en een matige tot ernstige ziekte-activiteit hadden op grond van de CDAI score (220-450 punten) werden geïnccludeerd. Gelijktijdige behandeling met 5-aminosalicylaten, prednison (=20 mg/dag), budesonide (=9 mg/dag), azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexaat of antibiotica was toegestaan in stabiele doseringen. Exclusiecriteria waren onder andere een anamnese van maligniteiten, actieve tuberculose, listeriose, Hiv-infectie, ulceratieve colitis, darmchirurgie in de afgelopen zes maanden of extensieve darmresectie (>100cm) in het verleden. Ook patiënten die totaal parenterale voeding gebruikten of patiënten met symptomatische stricturen, drugs of alcoholmisbruik in het afgelopen jaar, slecht gereguleerde aandoeningen of experimentele chemische of biologische behandeling in de afgelopen vier weken resp. vier maanden werden van deelname uitgesloten, evenals degenen met een eerdere behandeling met infliximab of een andere anti-TNF alfa behandeling.

Het primaire eindpunt was een klinische remissie na 4 weken (CDAI score <150 punten). Het hoogste percentage remissie werd gezien in de groep met de hoogste adalimumab doseringen (36% versus 12% in de placebogroep, p=0,001). Ook het percentage patiënten met een klinische respons, gemeten als een afname van de CDAI score met ten minste 70 en 100 punten werd bepaald. De resultaten van deze studie staan vermeld in tabel 1.

Sandborn ea. vergeleken in een vier weken durende dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrum studie de werkzaamheid van adalimumab met placebo bij 325 patiënten met de ziekte van Crohn, die eerder Infliximab gebruikt hadden.¹⁷ De patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met adalimumab (n=159), 160 mg en 80 mg, in respectievelijk week 0 en 2, of placebo (n=166).

Patiënten die door afname van de respons of het optreden van bijwerkingen niet langer infliximab konden gebruiken, werden geïnccludeerd. Andere inclusiecriteria waren het hebben van de ziekte van Crohn gedurende minimaal 4 maanden en een CDAI score tussen 220 en 450. Eventuele behandeling met prednison (=40 mg/dag) of budesonide (=9 mg/dag) diende stabiel te zijn in de twee voorafgaande weken. Exclusiecriteria waren onder andere *short bowel syndrome*, darmresectie in de afgelopen zes maanden, onbehandelde tuberculose, demyeliniserende ziekte, drugs- of alcoholmisbruik, een afwijkend ECG en verhoogde leverenzymwaarden.

Het primaire eindpunt was het percentage remissie in week vier in de ITT populatie. Secundaire uitkomstmaten waren het percentage klinische respons (een afname in de CDAI van = 70 en = 100

punten) in week 4, veranderingen in de CDAI score ten opzichte van de uitgangsscore, de IBDQ totaalscore en de proteïne C concentratie.

Van de 325 patiënten vielen er 14 voortijdig uit. In de adalimumabgroep bereikte 21% van de patiënten een remissie na 4 weken in vergelijking met 7% in de placebogroep ($p < 0.001$).

Tabel 1. Adalimumab als inductiebehandeling bij de ziekte van Crohn

| Studie, duur | Geneesmiddel | N | % Remissie* (p-waarde) | % 100 punt respons # | % 70 punt respons # |
|----------------------|-------------------------|-----|---------------------------|-------------------------|------------------------|
| Hanauer, 4 weken | adalimumab 160 mg/80 mg | 76 | 36 (0,001) | 50 (0,002) | 59 (0,007) |
| | adalimumab 80 mg/40 mg | 75 | 24 (0,06) | 40 | 59 (0,01) |
| | adalimumab 40 mg/20 mg | 74 | 18 (0,36) | 34 | 54 (0,05) |
| | placebo | 74 | 12 | 25 | 37 |
| Sandborn, 4 weken | adalimumab 160 mg/80 mg | 159 | 21 (<0,001) | 38 | 52 (0,001) |
| | placebo | 166 | 7 | 25 | 34 |

Remissie is gedefinieerd als een CDAI < 150 punten in week 4, p-waarde ten opzichte van placebo;

klinische respons in week 4

Colombel ea. onderzochten, in een 56 weken durende studie, de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab als onderhoudstherapie bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn (CDAI 220-450).¹⁸ In totaal startten 854 patiënten met adalimumab 80 mg s.c (week 0), gevolgd door 40 mg in week 2. Na 4 weken werd de respons gemeten bij 778 patiënten, 76 patiënten waren voortijdig uitgevallen; 45 vanwege bijwerkingen en 13 wegens onvoldoende werkzaamheid. De patiënten (n=499) met een klinische respons (afname in CDAI =70 punten) in week 4 werden gerandomiseerd naar een dubbelblinde behandeling met adalimumab 40 mg per week of per twee weken of met placebo. Ook non-responders werden naar een van de drie onderzoeksarmen gerandomiseerd vanwege onderzoek naar de veiligheid. Primaire eindpunten waren de percentages gerandomiseerde respondenten die een klinische remissie (CDAI score <150) bereikten in week 26 en 56.

Het aantal patiënten in remissie was statistisch significant groter in de beide adalimumabgroepen ten opzichte van placebo in week 26 en 56 ($p < 0,001$, zie tabel 2).

Er waren geen statistisch significante verschillen tussen beide adalimumab schema's. In de placebogroep staakten meer patiënten (13,4%) voortijdig de behandeling vanwege een bijwerking dan in beide adalimumabgroepen (6,9% en 4,7%, 40 mg per twee weken en 40 mg per week respectievelijk). Van de oorspronkelijke 854 patiënten nam 59% (505) de gehele studie deel. Hiervan bleef de helft (251) de hele studieduur de dubbelblinde behandeling volgen, de overige patiënten kregen open adalimumab (123 patiënten kregen 40 mg om de week en 140 kregen dit wekelijks). Van de gerandomiseerde responders bleven 32/170 de hele studie op dubbelblinde behandeling met placebo, 77/172 op 40 mg adalimumab tweewekelijks en 82/157 op adalimumab 40 mg elke week.

Sandborn ea. onderzochten in een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbelblinde studie (CLASSIC II studie) de effectiviteit en de veiligheid van adalimumab onderhoudstherapie.¹⁹

Uit de CLASSIC I studie (inductie behandeling adalimumab 40 en 20 mg, 80 en 40 mg, 160 en 80 mg of placebo) werden in totaal 276 patiënten opgenomen in de CLASSIC II studie. Deze patiënten kregen allemaal 40 mg adalimumab in week 0 en week 2. De patiënten (n=55) die zowel in week 0 als in week 4 in remissie waren, werden opnieuw gerandomiseerd naar een van de drie onderzoeksarmen (40 mg adalimumab om de week, 40 mg wekelijks of placebo). De overige 221 patiënten waren niet in remissie in zowel week 0 als week 4. Hiervan werden er 204 opgenomen in een open studiearm met 40 mg adalimumab twee wekelijks. Bij uitblijven van een respons of bij opvlamming van de ziekte konden deze patiënten overgezet worden op een wekelijkse behandeling met adalimumab. Het primaire eindpunt van de studie was het onderhouden van remissie (CDAI <150) in de gerandomiseerde patiënten gedurende de studieduur van 56 weken. Alle 55 gerandomiseerde patiënten konden worden meegenomen in de effectiviteitsanalyse. In beide adalimumab-armen waren statistisch significant meer patiënten in remissie dan in de placebogroep ($p < 0.05$, tabel 2). In de open studie-arm waren 93/204 (46%) patiënten in remissie in week 56.

Klinische studies met infliximab

Met infliximab zijn verschillende studies verricht bij de ziekte van Crohn. De belangrijkste studies naar de werkzaamheid en veiligheid zijn de ACCENT I en de ACCENT II studies. Publicaties over resultaten van subgroepanalyses en secundaire parameters (patiënten met rectovaginale fistels,

het effect op abces vorming bij fistels of hospitalisatie) van de ACCENT II studie worden hier niet nader besproken.¹²⁻¹⁴

Hanauer ea. verrichtten een 54 weken durende gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie naar het effect van onderhoudsbehandeling met infliximab (ACCENT I) bij patiënten met een actieve ziekte van Crohn, die reageerden op een enkele toediening van infliximab.²⁰

De inclusiecriteria waren: het hebben van de ziekte van Crohn gedurende ten minste 3 maanden en een CDAI score tussen 220 en 400. Patiënten die eerder met infliximab of een andere TNF-alfa blokker behandeld waren, werden uitgesloten.

Bij aanvang van de studie kregen alle 573 patiënten een infusie met 5 mg/kg infliximab. Na twee weken werd de klinische respons (afname van de CDAI score met ten minste 70 punten en een minimale reductie van 25% van de totaalscore) vastgesteld, waarna alle patiënten gerandomiseerd werden naar een van de 3 onderzoeksgroepen. De eerste arm kreeg placebo in week 2, 6 en daarna iedere 8 weken, de tweede arm kreeg infliximab 5 mg/kg op deze tijdstippen en de derde arm kreeg infliximab 5 mg/kg in week 2 en 6 en daarna infliximab 10 mg/kg iedere 8 weken.

Co-primaire eindpunten waren het percentage patiënten met een respons in week 2 die een remissie (CDAI <150) hadden in week 30 en de tijd tot verlies van de respons bij patiënten die in week 2 een klinische respons hadden (ITT analyse).

Van de 573 patiënten reageerden er 335 (58%) binnen twee weken op een enkele infusie met infliximab. In week 30 waren er statistisch significant meer patiënten in remissie in de met infliximab behandelde onderzoeksgroepen (39% in de 5 mg infliximabgroep, $p=0,003$ en 45% in de 10 mg groep; $p=0,0002$) dan in de placebogroep (21%). Onderhoudsbehandeling met infliximab gaf een grotere kans om in remissie te blijven (odds ratio 2,7; 95% CI 1,6-4,6).

De gemiddelde tijd tot verlies van de respons bedroeg in de groep met 5 mg infliximab 38 weken (IQR 15 tot >54) en meer dan 54 weken (21 to >54) in de groep met 10 mg. In de placebogroep bedroeg de gemiddelde tijd 19 weken (10-45; resp. $p=0,002$ en $p=0,0002$).

In week 54 waren er in de beide infliximabgroepen samen bijna driemaal zoveel patiënten die hun behandeling met corticosteroiden konden staken dan in de placebogroep (29 versus 9%, OR 4,2; 95% CI: 1,5-11,5).

Sands ea. verrichtten een a multicentrum, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie (ACCENT II) naar de werkzaamheid en de veiligheid van infliximab onderhoudsbehandeling bij 306 volwassen patiënten met de ziekte van Crohn en een of meer drainerende abdominale of perianale fistels die minimaal 3 maanden aanwezig waren.¹¹

Inclusiecriteria waren het hebben van de ziekte van Crohn met één of meerdere drainerende fistels, inclusief perianale en enterocutane fistels, gedurende minimaal 3 maanden. Vrouwen met rectovaginale fistels werden geïnccludeerd wanneer zij ten minste een andere enterocutane fistel hadden. Alle patiënten kregen een infusie met 5 mg/kg infliximab in week 0, 2 en 6. Een respons was gedefinieerd als een afname van ten minste 50% in het aantal drainerende fistels tijdens twee opeenvolgende controlebezoeken met 4 weken tussentijd.

In totaal 195 patiënten met een respons in week 10 en 14 en 87 patiënten zonder respons werden gerandomiseerd naar placebo of infliximab 5 mg/kg elke 8 weken tot in week 54.

De primaire uitkomstmaat was de tijd tot verlies van respons bij de patiënten die een respons hadden in week 14. De tijd tot verlies van respons was statistisch significant langer in de groep die infliximab onderhoudstherapie had gekregen dan de groep met placebo (> 40 weken versus 14 weken, $P<0,001$). In week 54 had 19% van de patiënten in de placebogroep volledige afwezigheid van drainerende fistels, ten opzichte van 36% van de patiënten in de groep met infliximab onderhoudsbehandeling ($p = 0,009$). Een respons was nog aanwezig in week 54 bij 23/98 (23%) patiënten in de placebogroep en bij 42/91 (46%) in de groep met infliximab onderhoudsbehandeling ($p= 0,001$).

Tabel 2. Resultaten van onderhoudshandeling bij de ziekte van Crohn bij patiënten die een goede klinische respons hadden op een inductiebehandeling met adalimumab of infliximab.

| Studie, duur | Inclusie criterium na inductiebehandeling | Geneesmiddel | N | % patiënten in remissie [‡] | |
|--------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------|-----|--------------------------------------|----------------------|
| | | | | Week 26 | Week 56 |
| Colombel, 56 weken | klinische respons (afname in CDAI =70 punten) in week 4 | adalimumab 40 mg/week | 157 | 47** | 41** |
| | | adalimumab 40 mg/ 2 weken | 172 | 40** | 36** |
| | | placebo | 170 | 17 | 12 |
| Sandborn, 56 weken | klinische remissie (CDAI < 150) in week 0 en week 4 | adalimumab 40 mg/week | 18 | 94* | 83* |
| | | adalimumab 40 mg/ 2 weken | 19 | 84* | 79* |
| | | placebo | 18 | 50 | 44 |
| | | | | Week 30 | Week 54 [†] |
| Hanauer, 54 weken | afname in CDAI =70 punten en totaalscore =25% in week 2 | Infliximab 10 mg/kg/ 8 weken | 112 | 45** | 37** |
| | | Infliximab 5 mg/kg/ 8 weken | 113 | 39* | 28* |
| | | placebo | 110 | 21 | 14 |

[‡]Remissie is gedefinieerd als een CDAI < 150, *p*-waarde ten opzichte van placebo; [†]waarden afgeleid uit tabel
* *p* < 0,05; ** *p* < 0,001.

Discussie:

Adalimumab is onderzocht bij patiënten met de ziekte van Crohn met een CDAI tussen de 220 en 450. Er zijn geen patiënten met een CDAI > 450, dat wil zeggen ernstige ziekte van Crohn, geïncludeerd.

In het EPAR van adalimumab wordt voor ernstige ziekte van Crohn een aangepaste definitie gehanteerd, namelijk een CDAI >300 en gelijktijdig gebruik van corticosteroiden en/of immunosuppressiva. Ook in de ACCENT I studie met infliximab is als inclusie criterium een CDAI tussen 220 en 450 gebruikt. Doordat gebruik is gemaakt van verschillende inclusiecriteria, responsdefinities en uitkomstmaten kan slechts beperkt een indirecte vergelijking gemaakt worden tussen infliximab en adalimumab. Zowel adalimumab als infliximab zijn werkzaam bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Crohn. Een voorkeur voor een van beide middelen kan op grond van de huidige gegevens niet worden uitgesproken.

Een nadeel van de CDAI is dat in deze score geen histologische gegevens worden meegenomen. Behandeling met infliximab kan bij een minderheid van de patiënten leiden tot de vorming van antilichamen tegen infliximab. Antilichamen tegen infliximab treden op bij 8-13% van de patiënten in geval van een onderhoudsbehandeling gedurende 1 jaar en bij 21-28% tijdens intermitterende behandeling (ACCENT I en II en ATTRACT studie). Deze antilichamen tegen infliximab zijn geassocieerd met het optreden van acute en vertraagde infusiereacties. Deze infusiereacties treden ook bij patiënten met antilichamen tegen infliximab relatief weinig op. Soms zijn ze echter zo ernstig, dat er sprake is van intolerantie voor infliximab.

Bij andere patiënten, die aanvankelijk goed reageerden op infliximab, neemt de respons na verloop van tijd af of verdwijnt zelfs geheel. In een deel van de gevallen spelen antilichamen tegen infliximab hierbij een rol, maar ook andere immunologische mechanismen worden verondersteld hieraan debet te zijn.^{ref in 9} In de inductiestudie met adalimumab van Sandborn is onderzocht of adalimumab werkzaam is bij patiënten die eerder infliximab hebben gebruikt. De studieresultaten na 4 weken laten een relatief klein verschil in remissie zien tussen een behandeling met adalimumab (160/80 mg) en placebo. Het absolute verschil in klinische remissie was 14,2% (95% CI: 6,7 tot 21,6%). De publicatie vermeldt niet de doseringen infliximab die zijn gebruikt of de duur van de infliximab therapie. Ook zijn er geen gegevens over de ernst van de ziekte voor het starten van de infliximab behandeling. Adalimumab is bij een deel van de patiënten werkzaam bij patiënten die eerder op infliximab reageerden, maar daarna niet langer deden of intolerant zijn geworden.⁹ De respons op adalimumab als tweede TNF-alfa blokker na infliximab is geringer dan bij niet eerder met een TNF-alfa blokker behandelde patiënten.

Conclusie:

Zowel adalimumab als infliximab zijn werkzaam bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Crohn. Een voorkeur voor een van beide middelen kan op grond van de huidige gegevens niet worden uitgesproken. Adalimumab kan een remissie induceren bij een klein deel van de patiënten (21%) die eerder op infliximab reageerden, maar dat daarna niet langer deden of daar intolerant voor zijn geworden.

4.b. Bijwerkingen

In eerdere beoordelingen concludeerde de CFH dat de bijwerkingen van adalimumab aan de hand van de gegevens uit de klinische studies vooralsnog vergelijkbaar zijn met die van de andere TNF-alfa blokkers (etanercept en infliximab).²³ Zowel bij infliximab als bij etanercept zijn in postmarketing rapporten sepsis en ernstige, levensbedreigende en soms fatale infecties gemeld. Langere termijn gegevens van adalimumab bij de behandeling van de ziekte van Crohn ontbreken nog.

In de studie van **Hanauer** traden bijwerkingen even frequent op in elke onderzoeksgroep, met uitzondering van injectieplaats reacties. Deze kwamen vaker voor bij met adalimumab behandelde patiënten.¹⁶

In het EPAR van adalimumab zijn de veiligheidsgegevens gepooled van 1459 patiënten met de ziekte van Crohn, die ten minste één dosis adalimumab ontvingen.² De cumulatieve blootstelling aan adalimumab bedroeg in deze groep 1506 patiëntjaren. Tijdens een inductiebehandeling waren er tot week vier meer bijwerkingen in de placebogroep dan in de adalimumabgroepen (73% versus 63%, $p=0,0018$). Het meest frequent traden op: injectieplaats reacties (inclusief pijn en irritatie), hoofdpijn, misselijkheid, artralgie, buikpijn, nasofaryngitis, moeheid en (met name in de placebogroep) symptomen van de ziekte van Crohn. Vergelijking tussen het optreden van bijwerkingen in de twee adalimumab doseringsschema's liet in week 12 meer bijwerkingen zien in de adalimumab 160/80 mg groep dan in de 80/40 mg groep. Infecties en injectieplaats reacties traden vaker op bij de hogere dosering. Daarom heeft de EMEA besloten dat het doseringsschema bij een inductie behandeling primair 80/40 mg adalimumab moet zijn.

Opportunistische infecties traden op bij 28 patiënten. Bij drie patiënten trad tuberculose op, waarbij in twee gevallen sprake was van voorheen tuberculine negatieve patiënten. Bij de derde patiënt was er sprake van een voorgeschiedenis met adequate profylaxe van latente tuberculose. Deze cases onderstrepen het belang van continue controle op tuberculose en stringent onderzoek voor aanvang van een behandeling met adalimumab. In totaal gebruikte ongeveer 10% van de patiënten bij aanvang van de studie corticosteroiden en immunosuppressiva. In combinatie met adalimumab werd bij dit beperkte aantal patiënten geen verdere verhoging van het percentage opportunistische infecties gevonden. Het patiëntenaantal was echter te klein om hieruit een conclusie te kunnen trekken. Veiligheidsgegevens in de literatuur wijzen wel op een hoger risico van opportunistische infecties bij combinatie van TNF-alfa blokkerende middelen met corticosteroiden of immunosuppressiva.

De registratietekst van infliximab maakt melding van zes gevallen van het optreden van een zeldzame vorm van T-cel lymfoom bij zes adolescenten en jong volwassenen met de ziekte van Crohn.²² Alle zes gebruikten gelijktijdig azathioprine of 6-mercaptopurine. Gebaseerd op de beschikbare gegevens kan een causale relatie van het hepatosplenair T-cel lymfoom met infliximab niet worden uitgesloten.

Discussie:

In grote lijnen komen de bijwerkingen van adalimumab en infliximab overeen. Infusiereacties (soms ernstige) komen voor bij infliximab, injectieplaatsreacties kunnen optreden bij adalimumab.

Conclusie:

In het algemeen lijkt het bijwerkingenprofiel van adalimumab vergelijkbaar met dat van infliximab.

4.c. Kwaliteit van leven

Van adalimumab bij de ziekte van Crohn zijn in de CLASSIC II studie van Sandborn ea. kwaliteit van leven gegevens als secundaire uitkomstmaat meegenomen.¹⁹ In deze studie is een ziektespecifieke kwaliteit van leven vragenlijst, de 'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire' (IBDQ), gebruikt. De totale IBDQ score varieert van 32 (zeer lage gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven) tot 224 (perfecte gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven). Een score = 170 wijst op een klinische remissie en een toename van de score met = 16 punten wordt beschouwd als een klinisch relevante verbetering. Het primaire eindpunt van de studie was het onderhouden van de bij een inductiebehandeling bereikte remissie. Hiertoe werden 55 patiënten gerandomiseerd naar een van de drie onderzoeksgroepen. De resultaten van de gemiddelde IBDQ scores gedurende de studieduur van 56 weken worden alleen in een tabel gepresenteerd, zonder dat daarbij de spreiding is aangegeven. Na 56 weken is er geen statistisch significant verschil in IBDQ score tussen de drie onderzoeksgroepen.

Voor infliximab zijn de kwaliteit van leven gegevens in de ACCENT I studie eveneens als secundaire uitkomstmaat bepaald. **Feagan** ea. onderzochten in deze studie de effecten van infliximab onderhoudstherapie op de kwaliteit van leven bij patiënten met de ziekte van Crohn in

de drie onderzoeksarmen van de ACCENT I studie.⁷ Ze gebruikten daarbij de ziektespecifieke IBDQ en de algemene SF-36 vragenlijst. Bij aanvang van de studie was de kwaliteit van leven in de onderzoekspopulatie statistisch significant minder dan in de algemene (Amerikaanse) populatie. Vanaf week 10 tot het einde van de studie in week 54 was de kwaliteit van leven verbeterd in beide groepen die een onderhoudsbehandeling met infliximab kregen. In week 54 was de verandering in de IBDQ totaalscore ten opzichte van de uitgangssituatie voor de eerste behandeling hoger in de infliximab 5 mg (toename IBDQ score 22,1 punten; $p < 0,005$) en 10 mg groep (toename IBDQ score 30,2 punten; $p < 0,001$) dan in de groep die een enkele infliximab infusie had gekregen (toename IBDQ score 8,9 punten).

Lichtenstein et al. onderzochten in dezelfde ACCENT I studie de relatie tussen remissie van de ziekte en de verbetering in kwaliteit van leven.⁶ Bij aanvang van de studie hadden de patiënten een slechte kwaliteit van leven en 38,4% was werkeloos. Van deze patiënten had in de groep die een remissie van de ziekte bereikte, 31% een baan in week 54; in de groep die geen remissie bereikte was dit 16% ($p < 0,05$). De afname van hospitalisatie en chirurgische interventie was gerelateerd aan de tijd dat patiënten in remissie waren. De kwaliteit van leven (gemeten met twee van de SF-36 afgeleide schalen voor de fysieke en mentale component van het functioneren) was statistisch significant hoger bij patiënten in remissie vergeleken met hen die niet in remissie waren ($p < 0,0001$).

Discussie:

Doordat voor adalimumab slechts beperkte ($n=55$) kwaliteit van leven gegevens bekend zijn, die alleen betrekking hebben op het handhaven van de respons na het bereiken van een remissie, kan er geen (indirecte) vergelijking met infliximab gemaakt worden.

Conclusie:

Onderhoudsbehandeling met infliximab geeft een verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met de ziekte van Crohn. Voor adalimumab zijn nog onvoldoende kwaliteit van leven gegevens bekend.

4.d. Ervaring

Adalimumab is sinds september 2003 geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, sinds augustus 2005 voor artritis psoriatica en sinds juni 2006 voor spondylitis ankylopoëtica. In juni 2007 is de behandeling van de ziekte van Crohn onder de geregistreerde indicaties opgenomen.

Infliximab is sinds augustus 1999 geregistreerd voor de ziekte van Crohn, sinds juni 2000 voor reumatoïde artritis, sinds mei 2003 voor spondylitis ankylopoëtica en sinds 2005 voor artritis psoriatica.

Conclusie:

De ervaring met adalimumab bij de ziekte van Crohn is beperkt. Met infliximab bestaat bij deze aandoening voldoende ervaring.

4.e. Toepasbaarheid

Het gebruik van TNF-alfa blokkerende middelen wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding. TNF-alfa blokkerende middelen zijn gecontra-indiceerd bij sepsis of risico op sepsis en bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische en lokale infecties en de toediening dient te worden gestaakt indien bij een patiënt een ernstige infectie optreedt. Infliximab is tevens gecontra-indiceerd bij actieve tuberculose en bij matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV). Zowel bij adalimumab als bij etanercept en infliximab moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloeddyscrasieën, van recidiverende infecties (incl. tuberculose) of bij onderliggende ziekten die een predispositie vormen voor infecties en bij demyeliniserende ziektes. De toepasbaarheid van infliximab kan worden beperkt door het optreden van ernstige infuusreacties waaronder anafylactische shock en uitgestelde overgevoelighedsreacties.

Hoewel uitgebreide specifieke monitoring bij TNF-alfa blokkerende middelen niet nodig lijkt, wordt wel aangeraden de patiënt regelmatig (met name op infecties) te controleren. Het gebruik van adalimumab bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar is (nog) niet onderzocht. Het gebruik van infliximab bij deze leeftijdsgroep is wel onderzocht en infliximab is daarvoor sinds maart 2007 ook geregistreerd.^{5,23}

Conclusie:

De toepasbaarheid van adalimumab en infliximab komt grotendeels overeen.

4.f. Gebruiksgemak

Adalimumab wordt een keer per twee weken subcutaan toegediend. De voorgevulde wegwerpspuit met adalimumab is klaar voor gebruik. Infliximab wordt poliklinisch om de 6-8 weken intraveneus toegediend.

Conclusie:

Qua gebruiksgemak is een keuze voor een middel met subcutane of intraveneuze toediening mede afhankelijk van de voorkeur van de patiënt.

5. Overige overwegingen**5.a. Kosten**

In onderstaande tabel (tabel 3) staan de geneesmiddelkosten van een behandeling met adalimumab en infliximab weergegeven. Bij infliximab komen daar nog kosten voor de toediening per intraveneuze infusie bij.

Tabel 3. Apotheekinkooprijds ex. btw (taxe juli 2007)

| Geneesmiddel | Prijs (€) | Startdosering | Onderhouds-dosering | Kosten (€) in het eerste jaar |
|--------------|-------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| adalimumab | 543,28 per 40 mg | 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2 | 40 mg per 2 weken | 14.669,- |
| adalimumab | 543,28 per 40 mg | 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2 | 40 mg per 2 weken | 16.298,- |
| Infliximab | 653,98 per 100 mg | 5 mg/kg in week 0, 2 en 6 | 5 mg/kg per 8 weken | 18.311,-* |

* gerekend is met een lichaamsgewicht van 70 kg.

Conclusie:

De geneesmiddelkosten voor adalimumab zijn 12 tot 20% lager dan voor infliximab. Bij infliximab moeten per behandeling nog de kosten voor intraveneuze infusie worden bijgeteld.

5.b. Bijzonderheden

Adalimumab is opgenomen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Adalimumab komt momenteel onder voorwaarden in aanmerking voor een verzekerde met actieve reumatoïde artritis of met actieve en progressieve artritis psoriatica. Niet alle patiënten zullen op anti-TNF-therapie reageren. Indien na 3 maanden behandelen met adalimumab geen verbetering is opgetreden dient de behandeling te worden gestaakt.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van adalimumab**6.a. Claim van de fabrikant**

De fabrikant claimt dat adalimumab even effectief is als en therapeutisch gelijkwaardig is aan infliximab met als voordeel dat er geen infuusreacties optreden en het een groter gebruiksgemak heeft. Adalimumab kan thuis door de patiënt zelf toegediend worden hetgeen een groot verschil maakt voor deze vaak jonge patiëntenpopulatie.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH is van oordeel dat adalimumab en infliximab, althans op basis van indirecte vergelijking, therapeutisch gelijkwaardig zijn. Bij infliximab kunnen (soms ernstige) infusiereacties optreden, bij adalimumab kunnen injectieplaats-reacties optreden.

7. CFH-advies

7.a. **Achtergrond**[4]

Het huidige CFH advies voor adalimumab luidt:

Bij reumatoïde artritis komt behandeling met TNF-alfa blokkerende middelen in aanmerking indien sprake is van onvoldoende respons op voorgaande DMARD's als sulfasalazine en methotrexaat in optimale doseringen. Adalimumab dient dan bij voorkeur in combinatie met methotrexaat te worden toegepast. Monotherapie bij reumatoïde artritis moet worden gereserveerd voor methotrexaat intolerante patiënten. Bij artritis psoriatica moet er sprake zijn van onvoldoende respons op DMARD's in optimale doseringen.

Bij spondylitis ankylopoëtica komt behandeling met adalimumab in aanmerking bij een ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica en indien er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling; bij perifere artritis dient eerst sulfasalazine te zijn geprobeerd. Er is op dit moment geen reden om aan één van de TNF-alfa blokkerende middelen de voorkeur te geven. Indien binnen drie maanden geen of onvoldoende respons op adalimumab is verkregen, moet de behandeling worden gestaakt. Adalimumab dient alleen te worden voorgeschreven door of op aanwijzing van een specialist met ervaring in het voorschrijven van TNF-alfa blokkerende middelen.

Aan dit advies wordt het onderstaande advies over het gebruik van adalimumab bij de ziekte van Crohn toegevoegd.

7.b. CFH Advies

Bij een deel van de patiënten met de ziekte van Crohn, die onvoldoende respons geven op de maximale inzet van thans beschikbare middelen (corticosteroiden en immunosuppressiva), is adalimumab werkzaam in het bereiken en handhaven van een remissie. Het effect bij chronisch gebruik (> 56 weken) is nog niet bekend. Bij de ziekte van Crohn dient het gebruik van adalimumab te worden gereserveerd voor patiënten, die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met corticosteroiden en/of immunosuppressiva; of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Voor inductiebehandeling zou adalimumab in combinatie met corticosteroiden gegeven moeten worden, tenzij corticosteroiden niet worden verdragen of wanneer behandeling met corticosteroiden niet aan de orde is. Adalimumab kan een remissie induceren bij een klein deel van de patiënten (21%) die eerder op infliximab reageerden, maar dat daarna niet langer deden of daar intolerant voor zijn geworden.

8. Literatuur

1. Smout AJPM, Samsom M. Ziekten van maag, darm en pancreas (Hoofdstuk 17): In: Interne geneeskunde. Van der Meer J, Stehouwer CDA (red.). 13^e druk, 2005. BSL, Houten.
2. EPAR Humira (adalimumab). Scientific Discussion Humira H-481-II-33-AR EMEA, Londen, 2007.
3. Farmacotherapeutisch Kompas. Van Loenen AC (hoofddred.), CVZ, Diemen 2007.
4. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA, et al. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. Neth J Med. 2006 Jul-Aug;64(7):219-29.
5. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. Gastroenterology. 2007; 132(3):863-73; quiz 1165-6. Epub 2006 Dec 3.
6. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. Am J Gastroenterol. 2004; 99(1):91-6.
7. Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. Am J Gastroenterol. 2003; 98(10):2232-8.
8. Vermeire S. The Dutch guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. Neth J Med. 2006; 64(7):210-1.
9. Mannon P. GAIN for loss: adalimumab for infliximab-refractory Crohn disease. Ann Intern Med. 2007 Jun; 146(12):888-90.
10. Baidoo L, Lichtenstein GR. What next after infliximab? Am J Gastroenterol. 2005; 100(1):80-3.
11. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004 Feb 26;350(9):876-85. Commentaar in:

- N Engl J Med. 2004 Feb 26;350(9):934-6.
12. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, et al. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23(8):1127-36.
 13. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005; 128(4):862-9
 14. Sands BE, Blank MA, Patel K, et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2(10):912-20.
 15. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2(7):542-53.
 16. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006; 130(2):323-33. Commentaar in:
 - Cottone M, Mocciaro F, Scimeca D. Adalimumab induction for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006; 130(6):1929.
 - *Gastroenterology.* 2006; 130(6):1929-30.
 17. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146(12):829-38. Epub 2007 Apr 30.
 18. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007; 132(1):52-65. Epub 2006 Nov 29.
 19. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, et al. Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *Gut.* Epub ahead of print 2007 Feb 13.
 20. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002; 359(9317):1541-9. EPAR Remicade (infliximab). Scientific Discussion Remicade EMEA/H/C/240/II/75. EMEA, Londen, 2007
 21. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and metaanalysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295(19):2275-85. Erratum in: *JAMA.* 2006; 295(21):2482.
 22. EPAR infliximab. EMEA, Londen, 2006.
 23. Farmacotherapeutisch rapport adalimumab bij spondylitis ankylopoëtica. CVZ, Diemen, 2006.
 24. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2005; 4(4):637-41.
 25. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(7):889-94.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 augustus 2007.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 15C van het Farmacotherapeutisch Kompas.