

Betreft : Adalimumab bij hidradenitis suppurativa

---

### Vraagstelling

Een ziektekostenverzekeraar heeft een aanvraag gekregen voor het geneesmiddel adalimumab (Humira®) voor toepassing bij hidradenitis suppurativa. Dit geneesmiddel was voorgeschreven door een dermatoloog van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam voor een patiënt met hidradenitis suppurativa die al eerder was behandeld met infliximab (Remicade®). Het betreft een niet geregistreerde indicatie voor adalimumab. De betreffende ziektekostenverzekeraar heeft in februari 2007 een vrijwillige adviesaanvraag ingediend bij het CVZ met de vraag: is er voor het geneesmiddel Humira® bij deze ongeregistreerde indicatie aanspraak op vergoeding in het kader van de Zorgverzekeringswet?

### Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa is een chronische, veretterende ontsteking van apocriene zweetklieren. Deze aandoening komt meestal voor in de oksels, de regio pubica en het perianogeenitale gebied. Het verloop is doorgaans uitermate chronisch. Terwijl bestaande abscessen genezen ontstaan alweer nieuwe abscessen. Soms gaan zij gepaard met koorts en malaise. Na het 50<sup>ste</sup> jaar treedt vaak genezing op.

Naast algemene (zoals hormonale) zijn vooral plaatselijke factoren waarschijnlijk van belang bij het ontstaan van hidradenitis suppurativa, zoals hyperhidrosis gevolgd door maceratie, gebruik van irriterende deodorantia en scheren van de betreffende gebieden van de huid. Hidradenitis suppurativa gaat soms samen met diabetes mellitus of acne conglobata.

Hidradenitis suppurativa gaat gepaard met een belangrijke vermindering van de kwaliteit van leven (**Wolkenstein** et al. 2007; **Shah**, 2005).

De behandeling bestaat uit in achtname van zeer zorgvuldige hygiëne (gebruik van germicide zeep), onderhoudsbehandeling met tetracycline of andere antibiotica, zonodig aanpassing van hormonale anticonceptie (met anti-androgeen), plaatselijke injectie met glucocorticosteroïden en heelkundige ingrepen. In de literatuur worden ook nog enkele andere meer experimentele vormen van behandeling genoemd. Hiertoe behoort ook de behandeling van hidradenitis suppurativa met stoffen gericht tegen Tumor Necrose Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Hidradenitis suppurativa komt betrekkelijk vaak voor bij patiënten met o.a. acanthosis nigrans, bepaalde vormen van artritis, de ziekte van Crohn en het syndroom van Sjögren (**Shah**, 2005).

### Adalimumab

Adalimumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen tumor-necrose-factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), een belangrijk cytokine in de pathogenese van inflammatoire aandoeningen. Uit *in vitro* onderzoek is gebleken dat de vorming van TNF- $\alpha$  is verhoogd in de gewrichten van patiënten met reumatoïde artritis. Adalimumab bindt zich specifiek aan TNF en neutraliseert de biologische functie ervan door de binding van TNF aan zijn p55 en p75 receptoren in de celmembraan te blokkeren.

De **1B tekst** betreffende de therapeutische indicaties luidt als volgt:

#### “4.1 Therapeutische indicaties

##### Reumatoïde artritis

Humira is in combinatie met methotrexaat bestemd voor:

- de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve reumatoïde artritis wanneer de respons op antireumatische geneesmiddelen, waaronder methotrexaat, ontoereikend is gebleken;
- de behandeling van volwassen patiënten met ernstige en progressieve reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Humira kan gegeven worden als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is. Het is aangetoond dat Humira de progressie van gewrichtsschade remt, wat gemeten is door middel van röntgenonderzoek, en de fysieke functie verbetert wanneer het gegeven wordt in combinatie met methotrexaat.

##### Artritis psoriatica

Humira is bestemd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met antireumatische geneesmiddelen ontoereikend is gebleken.

##### Spondylitis ankylopoetica

Humira is bestemd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie.”

De tekst in het **Farmacotherapeutisch Kompas 2007** betreffende de indicaties is als volgt:

##### “Indicaties

Behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassenen waarbij de respons op 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) inclusief methotrexaat ontoereikend is gebleken. Behandeling van ernstige actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Voor maximale werkzaamheid adalimumab in combinatie met methotrexaat gebruiken. Indien dit niet mogelijk of wenselijk is kan adalimumab als monotherapie worden toegepast. Behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassenen, bij wie de respons op eerdere DMARD-therapie onvoldoende is gebleken.

##### CFH-Advies

Bij reumatoïde artritis komt behandeling met TNF-a 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 ankylopoetica komt behandeling met adalimumab in aanmerking bij een ernstige actieve spondylitis ankylopoetica 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-a-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-a blokkerende middelen.”

De toepassing van adalimumab bij hidradenitis suppurativa betreft dus een niet-geregistreerde indicatie.

Er zijn daarom de volgende drie vragen aan de orde:

1. Hoeveel patiënten met hidradenitis suppurativa hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met adalimumab is aangewezen?
2. Is de werkzaamheid van adalimumab bij de indicatie hidradenitis suppurativa voldoende wetenschappelijk onderbouwd?
3. Is behandeling met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding mogelijk?

Hieronder worden deze vragen, voor zover mogelijk, beantwoord.

**1. Hoeveel patiënten met hidradenitis suppurativa hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met adalimumab is aangewezen?**

Er zijn weinig gegevens over de epidemiologie van hidradenitis suppurativa voorhanden. **Jemec et al. (1996)** schatten de puntprevalentie op 4,1% (95% betrouwbaarheidsinterval 3,0 – 6,0) en de éénjaarsprevalentie op 1,0% (0,4 – 2,2). Niet goed bekend is hoeveel van deze patiënten uiteindelijk een zodanig ernstige vorm hebben dat zij in aanmerking zouden komen voor behandeling met adalimumab. Gelet op het geringe aantal gepubliceerde casussen wordt aangenomen dat het aantal in aanmerking komende patiënten met een ernstige vorm vermoedelijk zeer gering is.

**2. Is de werkzaamheid van adalimumab bij de indicatie hidradenitis suppurativa voldoende wetenschappelijk onderbouwd?**

Er is een literatuuronderzoek verricht in Medline en Embase met als zoektermen 'hidradenitis suppurativa' en 'adalimumab'. De hieronder vermelde – zeer schaarse - gegevens betreffende de behandeling van hidradenitis suppurativa met adalimumab zijn afkomstig van twee casussen. Publicaties van resultaten van gerandomiseerde dubbelblinde klinische onderzoeken zijn niet gevonden.

**Scheinfeld (2006)** beschrijft een 41-jarige mannelijke Afrikaans-Amerikaanse patiënt met ernstige obesitas, arthritis, hidradenitis suppurativa en een geschiedenis van acne conglobata met vorming van keloid. Reuma factor was negatief. De huidige medicatie (hydroxychloroquine, isotretinoïne, methotrexaat) werd gestaakt en behandeling met adalimumab begonnen (40 mg s.c. om de week). Na twee maanden trad verbetering op van de arthritis en de hidradenitis suppurativa. Verslechtering van de symptomen leidde tot verhoging van de dosering van adalimumab (40 mg s.c. elke week) waarna weer verbetering optrad. Bij onderbreking van de behandeling in verband met verzekeringsproblemen verergerden de symptomen en na hervatting van de behandeling verbeterden deze weer. De onderzoeker concludeert dat behandeling met adalimumab mogelijk nuttig kan zijn bij de behandeling van hidradenitis suppurativa in samenhang met seronegatieve arthritis.

**Moul en Korman (2006)** berichten over een 67-jarige mannelijke patiënt met een geschiedenis van hidradenitis suppurativa van 20 jaar. Daarnaast had hij een chronische inflammatoire darmaandoening die lang geleden was behandeld met een totale colectomie. De hidradenitis was in de loop der jaren behandeld met antibiotica, resectie en bestraling. Hij had ernstige symptomen aan beide oorlellen, oksels en liezen. Op grond van positieve berichten over behandeling van hidradenitis suppurativa met infliximab besloten de onderzoekers behandeling in te stellen met adalimumab, om de week 40 mg s.c. Al na de eerste injectie ervoer de patiënt belangrijke verbetering met afname van de vorming van pus. Na een maand was er nog nauwelijks erytheem, geen pusvorming in de oorlellen en liezen en geen pijn meer. Na vier maanden behandeling was de toestand verder verbeterd. De onderzoekers concluderen dat adalimumab een belangrijke aanwinst zou kunnen blijken te zijn voor de behandeling van ernstige hidradenitis suppurativa. Meer onderzoek is echter nodig om de werkelijke waarde vast te stellen.

Er zijn geen publicaties gevonden betreffende de toepassing van adalimumab bij patiënten die al eerder werden behandeld met infliximab (zie vraagstelling).

### **3. Is behandeling met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding mogelijk?**

Er zijn geen geneesmiddelen specifiek voor de behandeling van hidradenitis suppurativa in Nederland geregistreerd en er zijn geen rationele apotheekbereidingen voor deze aandoening bekend.

#### **Conclusie**

Betreffende de toepassing van adalimumab zijn er slechts twee casussen gepubliceerd betreffende patiënten met hidradenitis suppurativa en andere ontstekingsziekten (arthritis, M. Crohn) en er zijn geen gegevens beschikbaar over de toepassing van adalimumab bij patiënten met hidradenitis suppurativa die al tevoren zijn behandeld met infliximab. Er is dus onvoldoende bewijs (van minimaal niveau 2b; **Offringa** et al., 2003) van werkzaamheid van adalimumab bij de indicatie hidradenitis suppurativa (met of zonder M. Crohn).

Op grond van deze gegevens luidt de conclusie dat adalimumab (Humira®) bij deze ongeregistreerde indicatie (hidradenitis suppurativa) vooralsnog niet kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

#### **Literatuur**

- Shah N. Hidradenitis suppurativa: a treatment challenge. Am Fam Phys 2005;72:1547-1552.
- Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J, Quality of Life Group of the French Society for Dermatology. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. J Am Acad Dermatol 2007;56:621-623.
- Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. J Am Acad Dermatol 1996;35(2 Pt 1):191-194.
- Scheinfeld N. Treatment of coincident seronegative arthritis and hidradenitis suppurativa with adalimumab. J Am Acad Dermatol 2006;55:163-164.
- Moul DK, Korman NJ. The cutting edge. Severe hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. Arch Dermatol 2006;142:1110-1112.
- Offringa M, Scholten RJPM, Assendelft WJJ (red). Inleiding in evidence-based medicine, 2<sup>e</sup> dr. Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2003.

**Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 25 juni 2007.**