

# Diagnose en systemische behandeling van cutane t-cellymfomen vergt multidisciplinaire aanpak

Drs. P. van Rijn.

Cutaan T-cellymfoom is een groep zeldzame aandoeningen van de huid, die na verloop van tijd bij een minderheid van de gevallen systemisch kan uitbreiden. Patiënten dienen zich aanvankelijk aan bij de dermatoloog en komen bij systemische uitbreiding van de aandoening tevens terecht bij de hematoloog. In dit artikel wordt kort ingegaan op de diagnostiek en systemische behandeling van cutane T-cellymfomen en delen prof. dr. Maarten Vermeer (dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum) en drs. Pim Mutsaers (internist-hematoloog, Erasmus Medisch Centrum) hun visie over het belang van multidisciplinaire samenwerking bij deze patiënten.



**Prof. dr. Maarten Vermeer**  
(Leids Universitair Medisch Centrum)



**Drs. Pim Mutsaers**  
(Erasmus Medisch Centrum)

## Cutaan T-cellymfoom

Cutane T-cellymfomen (CTCL) vormen een heterogene groep van non-Hodgkin lymfomen die zich primair manifesteren in de huid zonder aanwijzingen voor extracutane lokalisaties. De incidentie wordt geschat op 1 patiënt per 100.000 inwoners per jaar. CTCL wordt volgens de classificatie van de WGO-EORTC onderverdeeld in de groep van klassieke CTCL (mycosis fungoides en Sézarysyndroom), de primair cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve ziekten en een heterogene groep van zeldzame en doorgaans agressieve CTCL.<sup>1</sup> Vanwege de zeldzaamheid en de uiteenlopende klinische presentatie van CTCL is de diagnose lastig te stellen. CTCL's hebben meestal een chronisch beloop en kunnen gepaard gaan met een hoge symptomelast (waaronder ontsierende laesies, invaliderende jeuk en frequente huidinfecties), die de kwaliteit van leven en het welzijn van patiënt negatief beïnvloeden.<sup>2-4</sup> In een vroeg stadium van CTCL kan de ziekte vaak onder controle worden gehouden met enkelvoudige of gecombineerde huidgerichte behandelingen. Voor patiënten met gevorderde stadia van de ziekte en na recidief zijn er geen curatieve opties. In deze settings worden vaak systemische behandelingen (bijv. extracorporele fotofereze, interferonen, retinoïden, chemotherapie, histondeacetylase (HDAC)-remmers en immuuntherapieën) en soms stamceltransplantatie (SCT) toegepast in combinatie met huidgerichte therapieën.<sup>1,5-8</sup> Tot op heden is van geen enkel behandelregime aangetoond dat het de algehele overleving bij gevorderde CTCL verlengt. Wel is bij enkele systemische behandelingen een verlenging van de progressievrije overleving aangetoond.<sup>9,10</sup> De behandeling richt zich dan ook voornamelijk op het verminderen van de ziektelast, het vertragen van ziekteprogressie en de noodzaak van een vervolgbehandeling en het verbeteren van het kwaliteit van leven.<sup>2,11</sup> De twee meest voorkomende CTCL-subtypen zijn mycosis fungoides (MF) en het primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (C-ALCL). Deze komen voor bij respectievelijk circa 50% en 30% van de gevallen.<sup>1</sup> De huidige incidentie van MF in Nederland ligt op circa 0,46 per 100.000 inwoners.<sup>12</sup>

## Systemische behandeling van CTCL

De behandeling van CTCL is afhankelijk van het subtype en het stadium van de ziekte. De aanbevelingen zijn grotendeels gebaseerd op (retrospectieve) cohortstudies en 'expert opinions', die zijn besproken tijdens bijeenkomsten van de Cutaneous Lymphoma Group van de European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), de International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), de United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) en de International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG).<sup>13,14</sup> Er zijn aanwijzingen van (kortdurende) responsen, voornamelijk bij MF, bij behandelingen met gemcitabine en liposomaal doxorubicine.<sup>7,15,16</sup> Bij patiënten met gevorderde CTCL zijn gerandomiseerde trials uitgevoerd met systemische behandeling met brentuximab vedotin (BV) en met mogamulizumab (moga).<sup>17,18</sup> Bij deze onderzoeken is de respons bij CTCL initieel bepaald volgens de Olsencriteria uit 2011.<sup>13</sup> Sinds 2022 wordt bij CTCL-behandeling een aangepaste systematiek van responsmeting toegepast waarbij de responsmeting in de lymfklieren is gewijzigd.<sup>14</sup>

## Brentuximab vedotin (BV)\*

De behandeling met BV is onderzocht in de 'open-label' fase III-studie ALCANZA.<sup>9</sup> Daarin werden patiënten (n=128) met eerder behandelde CD30+ MF of C-ALCL 1:1 gerandomiseerd tussen BV of de keuzebehandeling van de arts, bestaande uit chemotherapie met methotrexaat of de retinoïde bexaroteen (controlegroep). De primaire uitkomstmaat was het objectieve responspercentage gedurende ten minste 4 maanden (ORR4), zoals bepaald door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRF) volgens de Olsencriteria uit 2011. ORR4 werd gedefinieerd als het percentage van patiënten bij wie de algehele respons ten minste 4 maanden aanhield (tussen de eerste en laatste bepaalde respons). De respons score betrof een huidbeoordeling door de onderzoeker, radiografische beoordeling van de lymfklieren en organen door de IRF en het bloedbeeld.

[Lees verder >>](#)

## Vindt u dit artikel interessant?

Ontvang voortaan onze educatieve materialen online.

1. Scan de QR-code
2. Vul het formulier in
3. Verzend uw voorkeuren.



Na een mediane follow-up van 22,9 maanden was de ORR4 in de BV-groep 56,3% versus 12,5% in de controlegroep ( $p < 0,001$ ). Voor de ORR was dit respectievelijk 67% vs. 20% en het percentage complete respons (CR) was resp. 16% vs. 2%. In de BV-groep was de mediane progressievrije overleving (PFS) significant langer dan in de controlegroep (resp. 16,7 vs. 3,5 maanden; HR [95%-BI]: 0,270 [0,169-0,430];  $p < 0,001$ ). De significant verbeterde respons op BV werd bevestigd in de definitieve analyse na een mediane follow-up van 45,9 maanden.<sup>19</sup> Op grond van deze analyse was de tijd tot de volgende behandeling ('time to next treatment', TTNT) in de BV-groep significant langer dan in de controlegroep (resp. 14,2 vs. 5,6 maanden; HR [95%-BI]: 0,27 [0,17-0,42];  $p < 0,001$ ).<sup>19</sup> De meest gemelde ongewenste voorvallen (AE's) van enige oorzaak of graad in de BV-groep waren perifere neuropathie (PN), misselijkheid, diarree en vermoeidheid.<sup>9</sup> AE's van graad 3-4 werden gemeld bij 27/66 (41%) patiënten in de BV-groep en bij 29/62 (47%) patiënten in de controlegroep. Ernstige AE's traden op bij 19/66 patiënten (29%) in de BV-groep. Dit was vergelijkbaar met de controlegroep (18/62 patiënten, 29%).<sup>9</sup> In de BV-groep ondervonden 44/66 (67%) patiënten PN versus 4/62 (6%) in de controlegroep. Bij 6 patiënten in de BV-groep was sprake van PN van graad 3; de overige PN-gevallen waren van graad 1 of 2. Na een mediane follow-up van 22,9 maanden bleek de PN bij 82% van de patiënten te zijn verbeterd (met  $\geq 1$  graad) of verdwenen.<sup>9,19</sup> Naast de ALCANZA-studie is de behandeling met BV bij CTCL ook onderzocht middels een aantal real-world- evidence (RWE)-studies. In drie studies met meer dan 50 patiënten per studie werd een ORR gevonden variërend van 67-72%.<sup>20-22</sup> Bij patiënten met MF werd daarbij een algehele respons vastgesteld van 63% en 69% en bij patiënten met Sézarysyndroom (SS) van 62% en 71%.<sup>20-21</sup> In RWE studies met kleinere patiëntenaantallen werd met BV een respons vastgesteld variërend van 38 tot 75%.<sup>23-25</sup>

### Mogamulizumab (moga)\*\*

De behandeling met moga is onderzocht in de 'open-label' fase III-studie MAVORIC.<sup>10</sup> Daarin werden patiënten ( $n=372$ ) met eerder behandelde MF of SS 1:1 gerandomiseerd tussen moga of vorinostat.<sup>\*\*\*</sup> De primaire uitkomstmaat was PFS volgens beoordeling van de onderzoeker en bevestigd door een IRF volgens de Olsen-criteria uit 2011. Voor de PFS en ORR (als secundaire uitkomstmaat) werd gebruik gemaakt van een samengestelde responsscore, gebaseerd op complete en partiële responsen in elk ziektecompartiment (huid, bloed, lymfklieren, organen). Alleen patiënten met een bevestigde algehele respons

tijdens twee (of meer) opeenvolgende evaluaties met tussenpozen van 8 weken werden bij de ORR meegeteld. Na een mediane follow-up van 17,0 maanden was de mediane PFS volgens beoordeling van de onderzoeker in de mogagroep 7,7 maanden (95%-BI: 5,7-10,3) vergeleken met 3,1 maanden (95%- BI: 2,9-4,1) in de vorinostatgroep (HR [95%-BI]: 0,53 [0,41-0,49];  $p < 0,0001$ ). Volgens beoordeling door de IRF was de ORR significant hoger bij patiënten in de mogagroep (43/186 [23%]) dan bij patiënten in de vorinostatgroep (7/186 [4%]; risk ratio [95%-BI]: 19,4 [9,0-29,4];  $p < 0,0001$ ). Vijf patiënten (2,7%) in de mogagroep bereikten CR versus geen patiënten in de vorinostatgroep. In de mogagroep bereikten 65/186 (35%) patiënten een algehele globale respons. De meest gemelde AE's van enige oorzaak of graad in de mogagroep waren infusiegerelateerde reacties, medicijnuitslag, diarree en vermoeidheid. AE's van graad 3-4 werden gemeld bij 75/184 (41%) van de patiënten in de mogagroep en bij 76/186 (41%) in de vorinostatgroep. De meest voorkomende ernstige AE's in de mogagroep waren pneumonie (2%) en pyrexie (2%).<sup>10</sup> Naast de MAVORIC-studie is moga ook in een aantal RWE-studies onderzocht bij patiënten met gevorderde MF en SS. In een studie met 122 patiënten werd met moga een ORR van 58,7% gevonden.<sup>26</sup> Bij SS werd een ORR van 69,5% gevonden, terwijl bij MF de respons 46% bedroeg.<sup>27</sup> In twee RWE-studies met kleinere patiëntenaantallen ( $n=21$  en  $n=16$ ) werd een ORR gevonden van 57% en 100% initiële respons.<sup>28,29</sup> Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van verschillende klinische studies gezien de verschillen in studieopzet, controlegroepen en patiëntenpopulatie. Bovendien betreffen de genoemde RWE-studies met BV en moga veelal niet-gerandomiseerde, observationele, retrospectieve studies waarbij sprake kan zijn van bias van de behandelkeuze of andere beperkingen (bijv. kleine onderzoeksgroep, beperkte follow-up) waardoor de interpretatie en vergelijking met uitkomsten uit klinische trials behoedzaam dient plaats te vinden. De bevindingen uit de genoemde RWE-studies kunnen daarom enkel worden beschouwd in aanvulling op de resultaten uit klinische trials.

### Belang van een multidisciplinaire aanpak

CTCL zijn zeldzaam, variëren in klinische presentatie en hebben in vroege stadia van de ziekte vaak een subtiele histologie. Varianten van MF kunnen gelijkenis tonen met wel 25 andere ziekten en maken vaak een indolente ontwikkeling door die tientallen jaren kan voortduren.<sup>30</sup> De diagnose is dan ook lastig te stellen en gaat gepaard met aanzienlijke vertraging.<sup>31</sup> Daarnaast vergt de ziekteprogressie (met zowel betrokkenheid van het gehele lichaamsoppervlak als systemisch) een multidisciplinaire aanpak van deskundige dermatologen, pathologen, radiotherapeuten en hematologen met ondersteuning door radiologen, laboranten, verpleegkundigen en psychologen. Ervaringen uit de klinische praktijk laten zien dat betrokkenheid van verschillende specialisten kan bijdragen aan verbetering van de kwaliteit van de diagnostiek en behandeling van patiënten met CTCL. Bovendien kan dit leiden tot een vermindering van het aantal polikliniekbezoeken en ziekenhuisopnames, waardoor de therapietrouw en de patiënttevredenheid mogelijk kunnen toenemen.<sup>31</sup> ■

\* ADCETRIS® (brentuximab vedotin) is in de EU geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CD30-positief CTCL na ten minste 1 eerdere systemische therapie.

\*\* POTEJGEO® (mogamulizumab) is in de EU geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mycosis fungoides of Sézarysyndroom na ten minste 1 eerdere systemische therapie

\*\*\* Vorinostat is in Europa niet goedgekeurd voor behandeling van CTCL.

## Wat zijn de belangrijkste uitdagingen bij de diagnose en behandeling van CTCL?

**Vermeer:** “Huidlymfomen zijn hematologische maligniteiten die beginnen in de huid en daartoe vaak heel lang beperkt blijven. Ze komen voor in verschillende entiteiten met uiteenlopende prognosen. Tussen dermatologen en hematologen bestaat een overlappend werkteerrein bij een gevorderd ziektestadium met progressie naar de lymfklieren, bloed en andere organen. De grootste uitdaging is de ziekte zelf. Die is moeilijk in langdurige remissie te brengen en gaat frequent gepaard met recidieven.”

**Mutsaers:** “Tijdige herkenning van huidlymfoom is heel belangrijk. Dit gebeurt meestal buiten de scope van de hematoloog, die deze patiënten pas ziet als er een indicatie is voor het geven van systemische therapie. Als het al lukt om patiënten in remissie te krijgen, is dit vaak van tijdelijke aard. Dat maakt het belangrijk om goed vooruit te blijven plannen over wat te doen als een patiënt recidiveert. Zoals te treffen maatregelen als een patiënt op termijn eventueel in aanmerking kan komen voor een donorstamceltransplantatie goed vooruit blijven denken zorg je ervoor dat je niet achter de feiten aan loopt.”

## Welke ontwikkelingen dragen bij aan een verbetering van de behandeluitkomst van deze patiënten?

**Vermeer:** “Ten aanzien van de diagnostiek zijn we altijd op zoek naar nieuwe markers om tumorcellen beter te herkennen. Zo zijn er nieuwe ontwikkelingen met flowcytometrie om tumorcellen in het bloed te kunnen herkennen en kwantificeren. Ten aanzien van de behandeling van CTCL zijn er nieuwe therapeutische antilichamen, zoals BV en moga. Binnenkort komen daar naar verwachting ook lacutamab en checkpoint inhibitors, zoals pembrolizumab, bij.”\* Hoe wordt de keuze van systemische behandeling van CTCL bepaald en hoe passen brentuximab vedotin en mogamulizumab daarbij? **Vermeer:** “Systemische therapie betreft bij uitstek het domein van de hematoloog en dus worden patiënten met CTCL gezamenlijk besproken en vooruit gepland. Bij deze patiënten gaat het telkens om het zoeken naar een behandeling of een combinatie van behandelingen (tegelijktijd of sequentieel), die patiënten in een goede positie brengen. Dat vergt telkens maatwerk en zorgvuldig multidisciplinair overleg over de meest optimale behandelstrategie.”

**Mutsaers:** “BV is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat dat specifiek is gericht tegen CD30. ALCL is vrijwel altijd CD30-positief. Bij MF en andere subtypen zijn niet alle patiënten CD30-positief. Daarom kijken we altijd eerst naar de CD30-expressie als er systemische behandeling wordt overwogen. In principe is ongeveer 1% CD30-expressie voldoende om BV te kunnen geven. BV geeft doorgaans een goede en snelle respons, die helaas op de langere termijn niet aanhoudt. Vanwege de goede respons en de relatief beperkte bijwerkingen (vooral dosisafhankelijke polyneuropathie) geven wij aan patiënten die in aanmerking komen voor SCT het liefst BV.”

**Vermeer:** “Moga bindt selectief aan CCR4, een chemokine-receptor waarmee de T-cellen navigeren naar de huid toe. Het werkt vooral goed bij SS met een hoge tumorload in het bloed. In de huid werkt het ook, al duurt dat wat langer. Moga heeft een sterk effect op de enorme

jeuk die deze patiënten ervaren en daarmee een gunstige uitwerking op hun kwaliteit van leven. Naast de circa 15 patiënten met SS in Nederland, werkt moga ook bij patiënten met MF met betrokkenheid in het bloed. Bij grote ‘bulky’ tumoren in de huid werkt moga vaak minder goed en is aanvullende behandeling met radiotherapie of een cytotoxische therapie noodzakelijk.”

## Hoe is multidisciplinaire samenwerking rond CTCL bij u georganiseerd?

**Mutsaers:** “Multidisciplinair overleg (MDO), zowel formeel als informeel, is van essentieel belang voor een optimaal behandelresultaat. In het Erasmus MC worden één keer per week in een formeel MDO alle patiënten besproken die voor systemische behandeling in aanmerking komen. Tijdens het MDO wordt het moment van eventueel opnieuw stadiëren besproken, en wat de beste behandeling is. De beoordeling van de respons op de huid is echt de expertise van de dermatoloog. Daarom blijft het gezamenlijk zien van de patiënt tijdens de behandeling essentieel. Daarnaast bestaan er korte informele lijnen ten behoeve van tussentijds overleg.”

**Vermeer:** “In het LUMC zien de dermatoloog, radiotherapeut en hematoloog de patiënten met gevorderde stadia van huidlymfomen in een gezamenlijk spreekuur. Ook is er elke week een MDO tussen de dermatologie en de pathologie over de diagnostiek van vroege gevallen. Verder is er elke week een hematologische MDO, waarbij ook de dermatologie kanaansluiten voor patiënten met huidlymfomen.”

## Hoe verloopt de multidisciplinaire samenwerking tussen behandelcentra?

**Vermeer:** “Elke patiënt met verdenking op een huidlymfoom wordt door dermatologen verwezen naar een academisch centrum. In de Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfomen werken de dermatologie en pathologie van academische centra samen rond de diagnostiek bij deze patiënten. Dit draagt bij aan een goede kwaliteitscontrole van de diagnostiek.

**Mutsaers:** “Bij CTCL gaat het maar om een kleine groep patiënten waarvoor bepaalde expertise zich met name bevindt in Leiden. Dit kan leiden tot onderlinge consultatie en verwijzing tussen academische centra, zoals bij ons onlangs het geval was bij een volledige huidbestraling. De ervaring met die vorm van bestraling is met name in het LUMC aanwezig en op zo'n moment is overleg of verwijzing aangewezen. Deze vorm van interregionale samenwerking verloopt uitstekend.” ■

Beluister hier de **podcast van het volledige interview met prof. dr. Maarten Vermeer en drs. Pim Mutsaers.**



\* Genoemde middelen (lacutamab en pembrolizumab) worden momenteel enkel in studieverband gegeven en zijn niet goedgekeurd voor de behandeling van CTCL.

## Referenties

1. Alaggio R, et al. *Leukemia* 2022;36:1720-48.
2. Poigone B, et al. *Br J Dermatol* 2015;173(4):1081-3.
3. Semenov YR, et al. *Br J Dermatol* 2020;182(1):190-6.
4. Wright A, et al. *J Pain Symptom Manage* 2013;45(1):114-9.
5. Zinzani PL, et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:214-27.
6. Trautinger F, et al. *Eur J Cancer* 2017;77:57-74.
7. Willemze R, et al. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv30-iv40
8. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Primary cutaneous lymphomas. Version 2.2021.
9. Prince HM, et al. *Lancet* 2017;390(10094):555-66.
10. Kim YH, et al. *Lancet Oncol* 2018 19(9):1192-1204.
11. Li JY, et al. *Cancer Manag Res* 2012;4:75-89.
12. Ottevanger R, et al. *Br J Dermatol* 2021;185(2):434-5.
13. Olsen EA, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598-2607.
14. Olsen EA, et al. *Blood* 2022;140(5):419-37.
15. Dummer R, et al. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4091-7.
16. Marchi E, et al. *Cancer* 2005;104(11):2437-41.
17. ADCETRIS® (brentuximab vedotin). SmPC (oktober 2023).
18. POTELIGEO® (mogamulizumab). SmPC (mei 2024).
19. Horwitz SM, et al. *Blood Adv* 2021;5(23):5098-106.
20. Muniesa C, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;37:57-64.
21. Papadavid E, et al. *Br J Dermatol* 2021;185:1035-44.
22. Lamarque M, et al. *Haematologica* 2016;101(3):e103-e106.
23. Berg MHH, et al. *Br J Dermatol* 2022;186:379-81.
24. Lewis DJ, et al. *JAMA Dermatol* 2021;157:317-21.
25. Engelina S, et al. *Br J Dermatol* 2020;182:799-800.
26. Mehra T, et al. *JAMA Dermatol* 2015;151:73-7.
27. Beylot-Barry M, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023 Sep;37(9):1777-84.
28. Jouandet M, et al. *Cancers* 2022;14:1659.
29. Weiner DM, et al. *Hindawi Dermatol Ther* 2023;article ID 7625926.
30. Zackheim HS, et al. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:914-18.
31. Vitiello P, et al. *Healthcare (Basel)* 2023;11(4):614.

## Verkorte geneesmiddeleninformatie

**Naam van het geneesmiddel:** Adcetris 50 mg **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Elke injectieflacon bevat 50 mg brentuximab vedotin. Na reconstitutie bevat elke ml 5 mg brentuximab vedotin. Adcetris is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat, bestaand uit een tegen CD30-gericht monoklonaal antilichaam dat covalent gebonden is aan het antimicrotubulaire middel monomethylauristatine E (MMAE). **Farmacologische vorm:** poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. **Therapeutische indicaties:** **Hodgkinlymfoom (HL)** Geïndiceerd voor volwassen patiënten met eerder onbehandeld CD30positief HL Stadium III of IV in combinatie met doxorubicine, vinblastine en dacarbazine (AVD). Geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CD30positief HL die een verhoogd risico lopen op een recidief of progressie na autologe stamceltransplantatie (ASCT). Geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair (*r/r*) CD30-positief HL: na ASCT of na ten minste twee eerdere therapieën wanneer ASCT of combinatietherapie geen behandeloptie is. **Systemisch anaplastisch grootcellymfoom (sALCL)** Adcetris in combinatie met cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (CHP) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandeld sALCL. Geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met *r/r* systemisch sALCL. **Cutaan T-cel lymfoom** Geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CD30-positief cutaan T-cel lymfoom (CTCL) na ten minste 1 eerdere systemische therapie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. Gecombineerd gebruik van bleomycine en brentuximab vedotin veroorzaakt pulmonale toxiciteit. **Dosering en wijze van toediening:** zie SmPC voor meer informatie. **Eerder onbehandelde HL:** De aanbevolen dosis in combinatie met chemotherapie (doxorubicine [A], vinblastine [V] en dacarbazine [D] [AVD]) is 1,2 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op dag 1 en 15 van elke 28-daagse cyclus gedurende 6 cycli. Primaire profylaxe met ondersteuning met groeifactoren (G-CSF), beginnend met de eerste dosis, wordt aanbevolen voor alle volwassen patiënten met eerder onbehandelde HL die een combinatietherapie krijgen. **HL met verhoogd risico op een recidief of progressie:** De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. De behandeling met ADCETRIS moet starten na herstel van ASCT, op basis van een klinisch oordeel. ***r/r* HL of *r/r* sALCL:** De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. De behandeling met ADCETRIS moet starten na herstel van ASCT, op basis van een klinisch oordeel. ***r/r* HL of *r/r* sALCL:** De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. De behandeling met ADCETRIS moet starten na herstel van ASCT, op basis van een klinisch oordeel. ***r/r* HL of *r/r* sALCL:** De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. De behandeling met ADCETRIS moet starten na herstel van ASCT, op basis van een klinisch oordeel. **ALCL:** De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. De behandeling met ADCETRIS moet starten na herstel van ASCT, op basis van een klinisch oordeel. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** De belangrijkste waarschuwingen zijn: Reactivatie van het John Cunningham-virus kan optreden, met progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) tot gevolg. PML is gerapporteerd bij patiënten die deze behandeling kregen na meerdere andere chemotherapieregimes te hebben ondergaan. Acute pancreatitis is waargenomen. Brentuximab vedotin moet uitgesteld worden bij elk verdacht geval van acute pancreatitis. Brentuximab vedotin moet worden gestopt indien een diagnose van acute pancreatitis is bevestigd. Gevallen van pulmonale toxiciteit, soms met dodelijke afloop, werden gemeld. Hoewel een oorzakelijk verband niet werd vastgesteld kan het risico niet worden uitgesloten. In geval van nieuwe of verslechterde pulmonale symptomen moet een onmiddellijke diagnostische evaluatie worden uitgevoerd en dienen patiënten gepast te worden behandeld. Overweeg om de toediening van brentuximab vedotin op te schorten tijdens de evaluatie en tot de symptomen verbeteren. Ernstige en opportunistische infecties werden gemeld. Er zijn fusiegerelateerde reacties, evenals anafylactische reacties gemeld. Zorgvuldige controle van patiënten tijdens en na de infusie is dan ook aangewezen. Indien er een anafylactische reactie optreedt, moet de toediening van ADCETRIS onmiddellijk worden opgestart. Na verdwijnen van de symptomen kan de infusie in een langzamer tempo worden hervat. Patiënten die al eerder een IRR hebben doorgemaakt, dienen voortgaand aan volgende infusies premedicatie te ontvangen. Het tumorlysis syndroom (TLS) werd gerapporteerd. Patiënten met een snel prolifererende tumor en een hoge tumorlast behoren tot de risicogroep en moeten nauwlettend worden opgevolgd en volgens de beste medische praktijk worden behandeld. Adcetris kan perifere neuropathie veroorzaken, zowel sensorische als motorische. De geïndiceerde perifere neuropathie is een kenmerkend effect van de cumulatieve blootstelling aan dit middel en is in de meeste gevallen reversibel. Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van neuropathie. Bij gebruik kunnen anemie en graad 3 of graad 4 trombocytopenie en aanhoudende ( $\geq 1$  week) graad 3 of graad 4 neutropenie voorkomen. Bij de behandeling werd febrile neutropenie gerapporteerd. Gevallen van ernstige cutane bijwerkingen, waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), waaronder gevallen met fatale afloop, en geneesmiddelreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld bij gebruik van ADCETRIS. Als SJS, TEN of TENDRESS optreedt, moet ADCETRIS worden stopgezet en een passende medische behandeling worden toegediend. Gastro-intestinale complicaties, soms met dodelijke afloop, zijn gemeld. In het geval van nieuwe of verslechterde gastro-intestinale symptomen moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie worden uitgevoerd en dienen patiënten op de juiste wijze te worden behandeld. Levertoxiciteit in de vorm van een stijging in ALAT en ASAT werd gerapporteerd. Ernstige gevallen van levertoxiciteit, waaronder sommige met dodelijke afloop, hebben zich ook voorgedaan. Ook al bestaande leverziekte, comorbiditeiten en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen het risico verhogen. Voor patiënten met levertoxiciteit kan het nodig zijn een dosis uit te stellen of te wijzigen, of het gebruik van brentuximab vedotin stop te zetten. Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met een verhoogde BMI met of zonder diabetes mellitus in de voorgeschiedenis, werd hyperglykemie gemeld. Er is beperkte ervaring bij patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen. Tijdens intraveneuze infusie is extravasatie opgetreden. Het wordt aanbevolen de infusieplaats nauwlettend te controleren tijdens de toediening. De mate van het behandeleffect bij andere subtypen van CD30 positief CTCL dan mycosis fungoides (MF) en primair cutaan anaplastisch grootcellymfoom (pALCL) is niet duidelijk vanwege het ontbreken van degelijk bewijsmateriaal. In twee eenarmige fase 2 studies naar Adcetris werd de ziekteactiviteit aangehouden in de subtypen Sézary syndroom (SS), lymfomatoïde papulose (LyP) en gecombineerde CTCL histologie. Deze gegevens suggereren dat de werkzaamheid en veiligheid naar andere subtypen van CD30 positief CTCL kunnen worden geëxtrapoleerd. Toch is voorzichtigheid geboden wanneer Adcetris bij andere patiënten met CD30 positief CTCL wordt gebruikt. Voorafgaand aan het gebruik moeten de mogelijke voordelen en risico's per patiënt zorgvuldig worden afgewogen. Voor overige waarschuwingen en voorzorgen zie SmPC. **Bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. **Monotherapie:** In de gepoolde gegevens van Adcetris als monotherapie in studies naar HL, sALCL en CTCL waren de meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ) infecties, perifere sensorische neuropathie, misselijkheid, vermoeidheid, diarree, pyrexie, neutropenie, infectie van de bovenste luchtwegen, artralgie, huiduitslag, hoest, braken, pruritus, perifere motorische neuropathie, infusiegerelateerde reacties, obstipatie, dyspneu, myalgie, gewichtsverlies buikpijn. Bij 12% traden ernstige bijwerkingen op. De frequentie van uniek ernstige bijwerkingen was  $\leq 1\%$ . **Combinatietherapie:** Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor veiligheidsinformatie van de chemotherapeutische middelen (AVD of CHP) die in combinatie met Adcetris worden toegediend. In de studies met Adcetris als combinatietherapie met AVD bij 662 patiënten met eerder onbehandeld gevorderd HL (C25003) en 223 patiënten met eerder onbehandeld CD30-positieve perifeer T-cel lymfoom (PTCL) (SGN35014) waren de meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ): infecties, neutropenie, perifere sensorische neuropathie, misselijkheid, obstipatie, braken, diarree, vermoeidheid, pyrexie, alopecia, anemie, gewichtsverlies, stomatitis, febrile neutropenie, buikpijn, verminderde eetlust, insomnie, botpijn, uitslag, hoest, dyspneu, artralgie, myalgie, rugpijn, perifere motorische neuropathie, infectie van de bovenste luchtwegen en duizeligheid. Bij patiënten die Adcetris in combinatietherapie kregen toegediend, traden bij 34% ernstige bijwerkingen op. De ernstige bijwerkingen die bij  $\geq 3\%$  van de patiënten optraden, omvatten febrile neutropenie (15%), pyrexie (5%) en neutropenie (3%). Bij 10% van de patiënten leidden bijwerkingen tot stopzetting van de behandeling. De bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling leidden bij  $\geq 2\%$  van de patiënten, omvatten perifere sensorische neuropathie en perifere neuropathie. Voor een overzicht van alle bijwerkingen: zie de volledige SmPC. Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). **Farmacotherapeutische categorie:** antineoplastische middelen; monoklonale antilichamen en antilichaam geneesmiddelconjugaten. **ATC-code:** L01FX05. **Houder van de handelsvergunning:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Denemarken. **Nummer van de handelsvergunning:** EU/1/12/794/001. **Afleverstatus:** UR. **Datum laatste wijziging van deze tekst:** 12 oktober 2023. **Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>. Volledige productinformatie is verkrijgbaar via de lokale vertegenwoordiger in Nederland: Takeda Nederland B.V., Hoofddorp of [www.takeda.nl](http://www.takeda.nl).**

Vergoedingsstatus: add-on

