

University of Groningen

**Fluorescentiegeleide beeldvorming voor snijvlakevaluatie bij hoofd-halskankerpatient gebruikmakend van cetuximab-800CW: een kwantitatieve dosisescalatiestudie**

Voskuil, Floris; de Jongh, Steven; de Visscher, Sebastiaan; Schepman, K. P.; Witjes, Max; Nagengast, Wouter; van Dam, Go

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Oncologie

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Voskuil, F., de Jongh, S., de Visscher, S., Schepman, K. P., Witjes, M., Nagengast, W., & van Dam, G. (2020). Fluorescentiegeleide beeldvorming voor snijvlakevaluatie bij hoofd-halskankerpatient gebruikmakend van cetuximab-800CW: een kwantitatieve dosisescalatiestudie. *Nederlands Tijdschrift voor Oncologie*, 17, 160-164.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# Fluorescentiegeleide beeldvorming voor snijvlakevaluatie bij hoofd-halskankerpatiënten gebruikmakend van cetuximab-800CW: een kwantitatieve dosisescalatiestudie

Fluorescence-guided imaging for resection margin evaluation in head and neck cancer patients using cetuximab-800CW: a quantitative dose-escalation study

drs. F.J. Voskuil<sup>1</sup>, drs. S.J. de Jongh<sup>2</sup>, dr. S.A.H.J. de Visscher<sup>3</sup>, dr. K.P. Schepman<sup>3</sup>, dr. W.B. Nagengast<sup>4</sup>, prof. dr. G.M. van Dam<sup>5</sup>, dr. M.J.H. Witjes<sup>3</sup>

## SAMENVATTING

Een vrij snijvlak is een belangrijke prognostische factor voor locoregionale controle bij chirurgisch behandeld plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. Helaas wordt in een relatief hoog aantal gevallen een positief snijvlak gemeld. Intra-operatieve fluorescentiebeeldvorming kan de chirurg assisteren om tumorweefsel van aanliggend gezond weefsel te onderscheiden. In deze studie wordt de optimale dosis cetuximab-800CW, een fluorescente stof gericht tegen de epidermale groeifactorreceptor (EGFR), onderzocht

bij hoofd-halskankerpatiënten. Deze studie toont aan dat fluorescentiebeeldvorming kan assisteren bij intra-operatieve visualisatie van tumorweefsel en kan worden gebruikt voor snijvlakbepaling. Het blijkt dat een pre-dosis van ongelabelde cetuximab het onderscheidend vermogen van cetuximab-800CW positief beïnvloedt. Deze resultaten hebben aanleiding gegeven voor een vervolgstudie, waarbij de positief voorspellende waarde van cetuximab-800CW voor een positief snijvlak wordt onderzocht.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2020;17:160-4)

## SUMMARY

A tumor-negative surgical margin is an important prognostic factor for locoregional control in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Unfortunately, relative high numbers of tumor-positive surgical margins are reported. Intra-operative

fluorescence imaging can assist the attending surgeon in discriminating tumor from adjacent non-tumor tissue. In this study, the optimal dose cetuximab-800CW, a fluorescent imaging agent targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR), was investigated in HNSCC patients. This study shows that

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, afdeling MKA-chirurgie, UMCG, <sup>2</sup>arts-onderzoeker, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, UMCG, <sup>3</sup>kaakchirurg-oncoloog, afdeling MKA-chirurgie, UMCG, <sup>4</sup>MDL-arts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, UMCG, <sup>5</sup>chirurg-oncoloog, afdeling Chirurgie, UMCG, en CEO Tracer Europe B.V. en AxelaRx B.V.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. M.J.H. Witjes, kaakchirurg-oncoloog, afdeling Mondziekten, Kaak- & Aangezichtschirurgie, UMCG, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, tel.: 050 361 25 61, e-mailadres: m.j.h.witjes@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de studie wordt gefinancierd door het KWF (RUG 2015/8084).

**Trefwoorden:** cetuximab-800CW, fluorescentiegeleide beeldvorming, hoofd-halskanker, intrinsieke fluorescentie

**Keywords:** cetuximab-800CW, fluorescence guided imaging, head and neck cancer, intrinsic fluorescence

ONTVANGEN 10 APRIL 2020, GEACCEPTEERD 29 APRIL 2020.

fluorescence imaging can assist in intra-operative visualization of tumor tissue and can be used for margin assessment. Cohorts treated with an unlabeled pre-dose cetuximab showed enhanced discrimination

between tumor and adjacent non-tumor tissue. Based on these results, a subsequent phase II study has commenced to investigate the positive predictive value of cetuximab-800CW for margin assessment.

**INLEIDING**

De primaire behandeling van mondholtetumoren bestaat uit chirurgische excisie, met als doel het radicaal verwijderen van de tumor, wat lokale tumorcontrole en hogere ziektevrije overleving sterk mede bepaald.<sup>1</sup> Tumorpositieve snijvlakken worden helaas gemeld in een relatief hoog aantal gevallen (tot en met 23% van de resecties).<sup>2-4</sup> Momenteel is er geen betrouwbare techniek voorhanden voor snijvlakbepaling tijdens de operatie van mondholtetumoren. Een potentiële techniek is het preoperatief inspuiten van een fluorescente tracer die de tumor doet oplichten.<sup>5</sup> Het conjugaat cetuximab-800CW, gericht tegen de epidermale groeifactorreceptor (EGFR), kan fungeren als een tumorspecifieke optische tracer, aangezien overexpressie van EGFR in meer dan 90% van de plaveiselcarcinomen in het hoofd-halsgebied aanwezig is. In deze studie wordt de optimale dosis van cetuximab-800CW onderzocht door middel van visuele fluorescentiebeeldvorming en kwantificatie van de intrinsieke fluorescentie door te corrigeren voor de optische eigenschappen van het weefsel zelf door middel van ‘multi-diameter single-fiber reflection/single-fiber fluorescence’ (MDSFR/SFF)-spectroscopie.<sup>6,7</sup> Daarnaast wordt intra-operatief, direct na excisie, het weefsel door middel van fluorescentiebeeldvorming beoordeeld op de aanwezigheid van tumorpositieve snijvlakken.

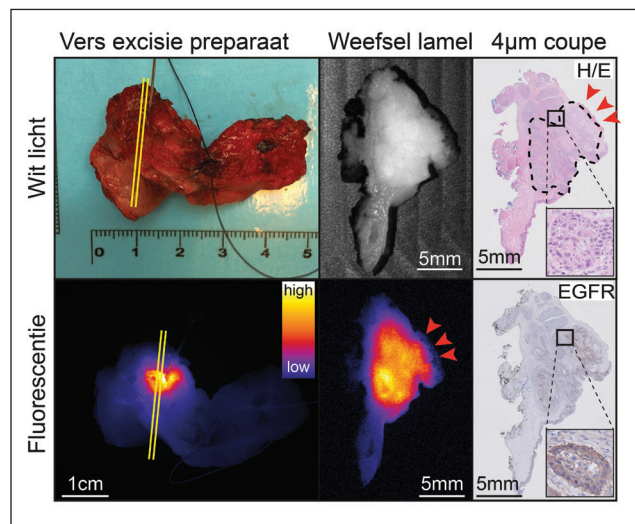
**METHODE**

Patiënten kregen vier dagen preoperatief respectievelijk 10, 25 of 50 mg cetuximab-800CW toegediend (3x3-design). De overige twee cohorten van elk drie patiënten kregen 75 mg ongelabelde cetuximab toegediend 1 uur voorafgaand aan de toediening van 15 of 25 mg cetuximab-800CW. De studie was goedgekeurd door de METc van het UMCG (METc UMCG 2016/395, NCT NCT03134846). Tijdens chirurgie werd voorafgaand aan incisie de tumor afgebeeld door middel van fluorescentiebeeldvorming. Direct na excisie werd het wondbed afgebeeld en werd op het excisie-preparaat van alle resectievlakken fluorescentiebeeldvorming verricht. In geval van zichtbare fluorescentie in het wondbed of op het resectievlak kon daar een biopt worden genomen. Fluorescentiesignalen werden op twee manieren gekwantificeerd. Tijdens de histopathologische verwerking van het weefsel werden van de weefsellamellen fluorescentieopnames gemaakt (PEARL® LI-COR Biosciences, Lincoln, Nebraska, VS), waarbij

de gemiddelde fluorescentie-intensiteit werd gemeten (MFI). Tevens werd MDSFR/SFF-spectroscopie verricht van zowel tumorweefsel als aanliggend normaal weefsel. Hiermee wordt de intrinsieke fluorescentie ( $Q\mu_{a,x}^f$  [mm<sup>-1</sup>]) van cetuximab-800CW gemeten door te corrigeren voor de optische eigenschappen van het weefsel (absorptie en ‘scattering’). Deze werden vervolgens gecorreleerd aan standaard histopathologisch onderzoek dat werd uitgevoerd door een patholoog die geblindeerd was voor fluorescentiebeeldvorming. Uit de verschillende metingen werden de ‘tumor-to-background ratio’ (TBR) (fluorescentie tumor / fluorescentie normaal) bepaald. Een snijvlak werd positief beoordeeld voor fluorescentie indien er een TBR >2 aanwezig was op het desbetreffende snijvlak.

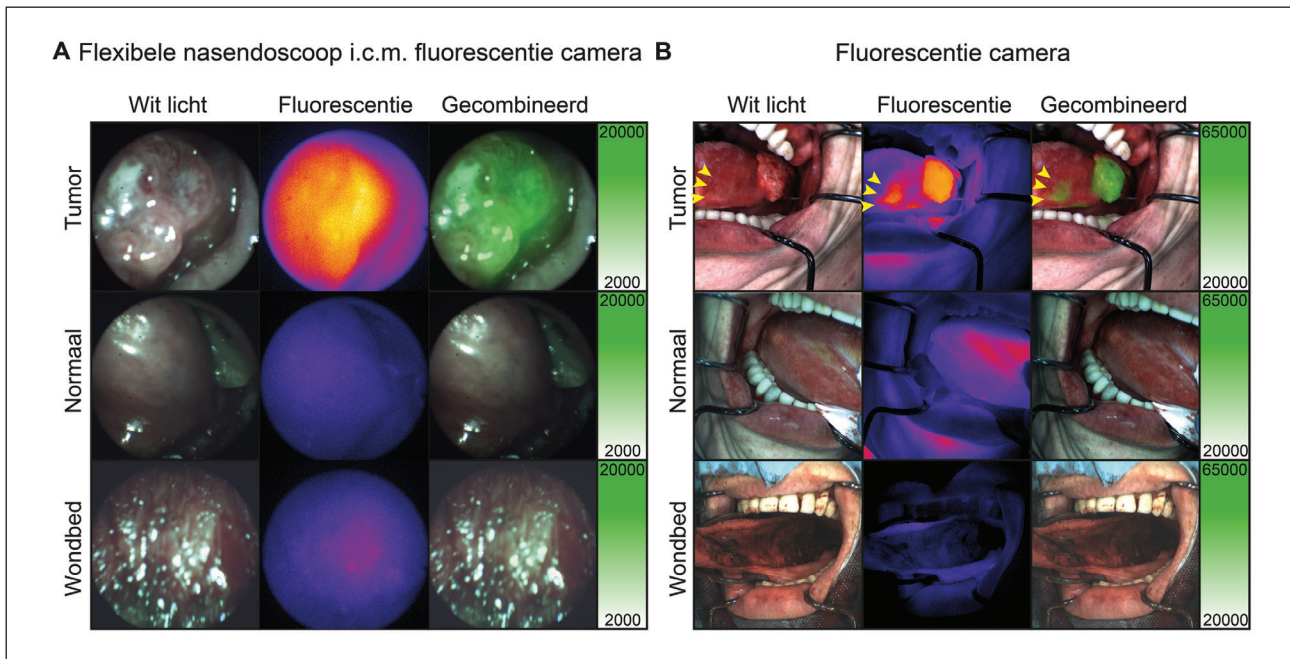
**RESULTATEN**

Vijftien patiënten gediagnosticeerd met een plaveiselcarcinoom in de mondholte werden geïncludeerd. Cetuximab-



**FIGUUR 1.** Representatief voorbeeld van fluorescentiebeeldvorming direct na excisie van het preparaat. Een duidelijke fluorescentieaanslag is zichtbaar op het ventrale snijvlak van een mondbodemtumorpreparaat. Het tumorpositieve snijvlak (rode pijlen) komt overeen met de locatie op het preparaat (gele lijnen). Figuur overgenomen en aangepast uit Voskuil et al.<sup>13</sup>

H/E=hematotoxyline/eosinekleuring, EGFR=epidermale groeifactorreceptor.



**FIGUUR 2.** In vivo intra-operatieve fluorescentiebeeldvorming. **A.** Representatieve fluorescentiebeeldvorming gebruikmakend van een flexibele nasendoscoop gekoppeld aan de fluorescentiecamera van een buccale tumor. **B.** Representatieve fluorescentiebeeldvorming van een tongtumor. Een additionele laesie werd gedetecteerd anterior van de initiële laesie (gele pijlen). Figuur overgenomen en aangepast uit Voskuil et al.<sup>13</sup>

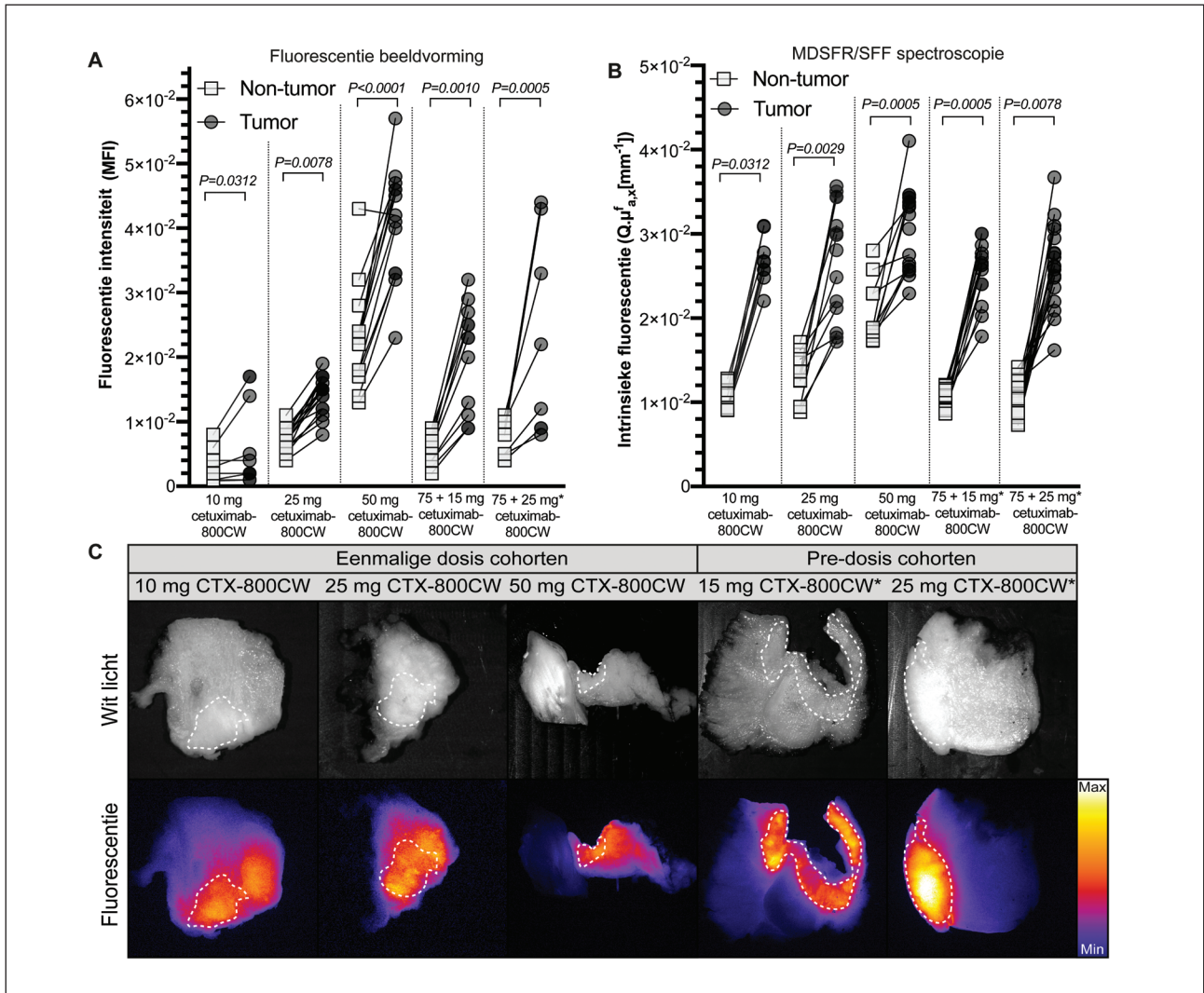
800CW werd goed verdragen met vijf mogelijk studiegerelateerde reacties (alleen CTCAE-graad 1). Direct na excisie werden alle vier tumorpositieve snijvlakken correct beoordeeld door middel van fluorescentiebeeldvorming (100%) (zie Figuur 1, pagina 161). Fluorescentiebeeldvorming van het wondbed toonde geen resterende fluorescente laesies. Dit was in lijn met de histologie, aangezien alle tumorpositieve snijvlakken een marge van 0,3-1 mm hadden. Eén snijvlak werd fout-positief beoordeeld; hier was een tumorvrije marge van 2 mm aanwezig (91%). Bij één patiënt werd een additionele laesie in vivo gedetecteerd, gelokaliseerd anterior van de initiële tumorlaesie. Fluorescentiebeeldvorming had geen nadelige invloed op de standaardbehandeling en verlengde de procedure tot maximaal 10 minuten (zie Figuur 2).

Om het onderscheidend vermogen van cetuximab-800CW te objectiveren werd de TBR door middel van beeldvorming berekend op 61 wefsellamellen. Significant hogere fluorescentie-intensiteiten werden gevonden in tumorweefsel vergeleken met gezond aanliggend weefsel (TBR 10 mg:  $1,61 \pm 0,93$ ,  $p=0,0312$ ; 25 mg:  $2,02 \pm 0,5$ ,  $p=0,0078$ ; 50 mg:  $1,81 \pm 0,32$ ,  $p<0,0001$ ; 75 + 15 mg:  $3,06 \pm 0,43$ ,  $p=0,0010$ ; 75 + 25 mg:  $3,10 \pm 2,53$ ,  $p=0,0005$ , zie Figuur 3A), met een toenemende TBR in de cohorten die met de pre-dosis cetuximab kregen toegediend. Om deze resultaten verder te objectiveren werd de intrinsieke fluorescentie berekend op de wefsellamellen ( $n=46$ ), die de bovenstaande bevindingen

confirmeerde (TBR 10 mg:  $2,86 \pm 0,29$ ,  $p=0,0312$ ; 25 mg:  $1,99 \pm 1,62$ ,  $p=0,0078$ ; 50 mg:  $1,48 \pm 0,52$ ,  $p<0,0001$ ; 75 + 15 mg:  $2,50 \pm 0,19$ ,  $p=0,0010$ ; 75 + 25 mg:  $2,81 \pm 1,27$ ,  $p=0,0005$ , zie Figuur 3B). Een dosisafhankelijke toename in achtergrondfluorescentie was zichtbaar in de cohorten behandeld met een eenmalige dosering cetuximab-800CW op zowel de fluorescentiebeeldvorming (10 mg vs. 25 mg:  $p=0,0006$ ; 25 mg vs. 50 mg:  $p<0,0001$ ), als tijdens de kwantificatie van de intrinsieke fluorescentie (10 mg vs. 25 mg:  $p<0,0001$ ; 25 mg vs. 50 mg:  $p<0,0001$ ). Dit werd niet gezien in de cohorten die een pre-dosis cetuximab hebben ontvangen ( $p=0,4320$  en  $p=0,6808$  voor respectievelijk beeldvorming en kwantificatie van intrinsieke fluorescentie). De achtergrondfluorescentie was significant lager in het 75 + 25 mg-cohort vergeleken met het 25 mg-cohort ( $0,0101 \text{ mm}^{-1}$  vs.  $0,0131 \text{ mm}^{-1}$ ,  $p=0,0096$ ).

## DISCUSSIE EN CONCLUSIE

Uit deze studie blijkt dat een pre-dosis van 75 mg ongelabelde cetuximab gevolgd door 15 mg cetuximab-800CW de optimale dosis is voor fluorescentiegeleide beeldvorming tijdens chirurgische excisie van het plaveiselcarcinoom in het hoofd-halsgebied. Intra-operatieve snijvlakbepaling van het vers geëxideerde weefsel bleek met een sensitiviteit van 100% zeer nauwkeurig, wat aansluit bij reeds gerapporteerde onderzoeken.<sup>8-10</sup> Daarnaast heeft het ex vivo bepalen van



**FIGUUR 3. A.** Tumorweefsel toont significant hogere fluorescentie-intensiteiten dan aanliggend normaal weefsel op de fluorescentiebeeldvorming van de lamellen. **B.** De intrinsieke fluorescentie van tumorweefsel is significant hoger dan aanliggend normaal weefsel. **C.** Representatieve wefselflamellen die zowel tumor- als aanliggend normaal weefsel bevatten per dosiscohort. Histologisch bewezen tumorweefsel is omlijnd. Een verbeterde, scherpomlijnde differentiatie tussen tumor- en aanliggend weefsel is zichtbaar in de pre-dosiscohorten. Fluorescentie is geschaald van minimaal naar maximaal. \*75 mg cetuximab is één uur voorafgaand aan cetuximab-800CW toegediend. Stippen tonen de mediane waarde per meetlocatie. Figuur overgenomen en aangepast uit Voskuil et al.<sup>13</sup>

de optimale dosis van cetuximab-800CW de voorkeur boven in-vivo-metingen, aangezien in-vivo-beeldvorming kan worden verstoord door omgevingsfactoren zoals strooilight of een wisselende hoek van belichting.<sup>11</sup> In de huidige studie zijn de resultaten verkregen door middel van fluorescentiebeeldvorming die zijn bevestigd door de MDSFR/SFF-spectroscopiemetingen te corrigeren voor de optische eigenschappen van het weefsel zelf.<sup>6,7</sup> In dit onderzoek laten we zien dat in alle vijf cohorten cetuximab-800CW een onderscheidend vermogen heeft voor tumor- versus gezond weefsel, echter in de cohorten die een pre-dosis ongelabelde cetuximab hebben ontvangen was het con-

trast evident sterker (zie Figuur 3C). Dit kan vooral worden toegewijd aan de gereduceerde achtergrondfluorescentie door 'off-target' receptorbezetting, wat in lijn is met eerdere onderzoeken.<sup>12</sup> De huidige studie laat zien dat wanneer geoptimaliseerde camerasystemen worden gebruikt voor IRDye-800CW-detectie, een lagere totale dosis cetuximab (90 mg) kan worden gebruikt dan eerder gerapporteerd.<sup>5</sup> Op basis van deze resultaten is reeds een fase 2-interventiestudie gestart in het Universitair Medisch Centrum Groningen, waarbij de positief voorspellende waarde van cetuximab-800CW voor intra-operatieve snijvlakbepaling wordt onderzocht.

## REFERENTIES

- Orosco RK, et al. Positive surgical margins in the 10 most common solid cancers. *Sci Rep* 2018;8:56-86.
- Gephardt GN, et al. Interinstitutional comparison of frozen section consultations. A College of American Pathologists Q-Probes study of 90,538 cases in 461 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:804-9.
- Woolgar JA, et al. A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. *Oral Oncol* 2005;11:1034-43.
- Wong LS, et al. Influence of close resection margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50:102-8.
- Rosenthal EL, et al. Safety and tumor specificity of cetuximab-IRDye800 for surgical navigation in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:3658-66.
- Middelburg TA, et al. Correction for tissue optical properties enables quantitative skin fluorescence measurements using multi-diameter single fiber reflectance spectroscopy. *J Dermatol Sci* 2015;79:64-73.
- Kanick SC, et al. Extraction of intrinsic fluorescence from single fiber fluorescence measurements on a turbid medium. *Opt Lett* 2012;37:948-50.
- De Jongh SJ, et al. Back-table fluorescence-guided imaging for circumferential resection margin evaluation in locally advanced rectal cancer patients using bevacizumab-800CW. *J Nucl Med* 2019 Oct 18 [Epub ahead of print].
- Koller M, et al. Implementation and benchmarking of a novel analytical framework to clinically evaluate tumor-specific fluorescent tracers. *Nat Commun* 2018;9:37-9.
- Van Keulen S, et al. Rapid, non-invasive fluorescence margin assessment: Optical specimen mapping in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2019;88:58-65.
- Koch M, et al. Tackling standardization in fluorescence molecular imaging. *Nature Photonics* 2018;12:505-15.
- Moore LS, et al. Effects of an unlabeled loading dose on tumor-specific uptake of a fluorescently labeled antibody for optical surgical navigation. *Mol Imaging Biol* 2016;19:610-6.
- Voskuil FJ, et al. Fluorescence-guided imaging for resection margin evaluation in head and neck cancer patients using cetuximab-800CW: a quantitative dose-escalation study. *Theranostics* 2020;10:3994-4005.

### Verkorte Productinformatie Zejula®

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Samenstelling en farmaceutische vorm:** Elke harde capsule bevat niraparibitosylaatomonohydraat, overeenkomend met 100 mg niraparib. Harde capsule (capsule). **Indicatie:** Zejula is geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met platinagevoelige, gerecidiveerde, hooggradige sereuze epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die (volledig of partieel) reageren op platina gebaseerde chemotherapie. **Dosering:** Zie geregistreerde SmPC. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Borstvoeding (zie SmPC). **Belangrijkste waarschuwingen:** Hematologische bijwerkingen: Er zijn hematologische bijwerkingen (trombocytopenie, anemie, neutropenie) gemeld bij patiënten die werden behandeld met Zejula. Als een patiënt een ernstige, aanhoudende hematologische toxiciteit ontwikkelt, waaronder pancytopenie die niet binnen 28 dagen na onderbreking verdwijnt, dient Zejula te worden gestopt. Controle van het volledige bloedbeeld, in de eerste maand wekelijks, dan gedurende de volgende 10 maanden van de behandeling maandelijks en daarna periodiek, wordt aanbevolen om te controleren op klinisch significante veranderingen in hematologische parameters tijdens de behandeling (zie SmPC). Vanwege het risico van trombocytopenie dienen anticoagulantia en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het aantal trombocyten verlagen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie SmPC). Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie (MDS/AML), waaronder gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij een klein aantal patiënten die Zejula of placebo kregen. Als MDS en/of AML bevestigd worden tijdens behandeling met Zejula, dient de behandeling te worden gestopt en de patiënt gepast te worden behandeld. Hypertensie, inclusief hypertensieve crisis, is gemeld bij gebruik van Zejula. Vooraf bestaande hypertensie dient adequaat onder controle te worden gebracht voordat een behandeling met Zejula wordt gestart. De bloeddruk dient in het eerste jaar maandelijks en daarna periodiek te worden gecontroleerd tijdens behandeling met Zejula. Hypertensie dient medicamenteus te worden behandeld met antihypertensiva en daarnaast dient de dosis Zejula indien nodig te worden aangepast (zie SmPC). Zejula dient te worden gestopt in geval van hypertensieve crisis of als medisch significante hypertensie niet adequaat onder controle kan worden gebracht door behandeling met antihypertensiva. **Lactose:** Zejula harde capsules bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen. **Tartrazine (E 102):** Dit geneesmiddel bevat tartrazine (E 102), dat allergische reacties kan veroorzaken. **Zwangerschap/anticonceptie:** Zejula mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt en ook niet door vrouwen die zwanger kunnen worden en niet bereid zijn om betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na de laatste toegediende dosis Zejula (zie SmPC). Vóór aanvang van de behandeling dient bij alle vrouwen die zwanger kunnen worden, een zwangerschapstest te worden uitgevoerd. **Belangrijkste bijwerkingen:** Samenvatting van het veiligheidsprofiel. In het hoofdonderzoek ENGO-TOV16/NOVA waren de bijwerkingen die optraden bij ≥ 10% van de patiënten die Zejula als monotherapie kregen: misselijkheid, trombocytopenie, vermoeidheid/asthenie, anemie, constipatie, braken, abdominale pijn, neutropenie, insomnie, hoofdpijn, verminderde eetlust, nasofaryngitis, diarree, dyspneu, hypertensie, dyspepsie, rugpijn, duizeligheid, hoesten, urineweginfectie, artralgie, hartkloppingen en dysgeusie. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen > 1% (frequenties van tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen) waren trombocytopenie en anemie. Farmacotherapeutische categorie: overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX54. **Aflevering:** Uitsluitend Recept. **Vergoeding:** Vergoeding op basis van add-on is toegekend voor de geregistreerde indicatie. Datum: 12/2017.

Zejula is eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven. **Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product** belt u met 033-2081100 of mailt u naar nl.medichevraag@gsk.com of nl.bijwerking@gsk.com.

U kunt ook terecht op [www.gskpro.com/nl-nl/contact](http://www.gskpro.com/nl-nl/contact). Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC (januari 2020) op [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl).

GlaxoSmithKline BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort

Verkorte Productinformatie (april 2020) PI-5546



### Verkorte Productinformatie Kisqali® 200 mg filmomhulde tabletten

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

**Samenstelling** Eén filmomhulde tablet bevat 200 mg ribociclib (als ribociclibsuccinaat). **Indicatie** Behandeling van vrouwen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant als initiële endocriene gebaseerde therapie, of bij vrouwen die eerdere endocriene therapie hebben ontvangen. Bij pre- of perimenopauzale vrouwen moet de endocriene therapie worden gecombineerd met een luteïniserend-hormoon-releasing-hormoon(LHRH)-agonist. **Farmacotherapeutische groep** Proteïnekinaseremmers **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor pinda's of soja of voor een van de andere hulpstoffen **Waarschuwingen** De werkzaamheid en veiligheid van ribociclib is niet onderzocht bij patiënten met kritieke viscerale ziekte. Er dient een volledig bloedbeeld (CBC) te worden bepaald voordat er met de behandeling wordt begonnen. Nadat de behandeling begonnen is, dient de CBC periodiek gecontroleerd te worden. Kisqali kan neutropenie veroorzaken, waardoor het nodig kan zijn om de dosis te verlagen, de behandeling te onderbreken of te stoppen. Voordat de behandeling gestart wordt dienen leverfunctietesten te worden gedaan. Nadat er met de behandeling is begonnen, dient de leverfunctie periodiek te worden gecontroleerd. Afhankelijk van de ernst van de verhoging van de transaminasen kan het nodig zijn de dosis te verlagen, of de behandeling te onderbreken of te stoppen. Voordat de behandeling gestart wordt moet het ECG beoordeeld worden. Kisqali mag alleen gestart worden bij patiënten met een QTcF-waarde die lager is dan 450 msec. Gebruik van Kisqali dient te worden vermeden bij patiënten die al een verlengde QTc-tijd hebben of bij patiënten die hier een aanzienlijk risico op lopen. Tijdens de behandeling dient de QTcF waarde regelmatig gecontroleerd te worden. Voor de start van en tijdens de behandeling moeten de serumelektrolyten gecontroleerd en indien nodig gecorrigeerd worden. Afhankelijk van de waargenomen verlenging van de QT-tijd tijdens de behandeling kan het nodig zijn de dosis te verlagen, of de behandeling te onderbreken of te staken. Gelijktijdig gebruik van Kisqali met geneesmiddelen die de QTc-tijd verlengen en/of met sterke CYP3A4 remmers dient te worden vermeden. Kisqali wordt niet aanbevolen voor gebruik in combinatie met tamoxifen. Ribociclib is een sterke CYP3A4-remmer. Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdig gebruik met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte. Gelijktijdig gebruik van Kisqali met sterke CYP3A4-remmers dient te worden vermeden; Als behandeling met een sterke CYP3A4-remmer niet kan worden vermeden, moet de dosis worden aangepast. Toxiche epidermale necrolyse werd gemeld bij behandeling met Kisqali. Als verschijnselen of klachten optreden die wijzen op ernstige huidreacties moet de behandeling onmiddellijk gestaakt worden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten gedurende de behandeling en tot ten minste 21 dagen na de laatste dosis een effectieve methode van anticonceptie toepassen. **Bijwerkingen** Zeer vaak infecties, neutropenie, leukopenie, anemie, verminderde eetlust, hoofdpijn, duizeligheid, dyspneu, hoest, misselijkheid, diarree, braken, constipatie, stomatitis, buikpijn, alopecia, huiduitslag, pruritus, rugpijn, vermoeidheid, perifere oedeem, asthenie, pyrexie, afwijkende leverfunctietesten Vaak lymfopenie, trombopenie, frietale neutropenie, hypocalciëmie, hypokaliëmie, hypofosfatemie, vertigo, verhoogde traanvorming, droge ogen, syncope, dysgeusie, dyspepsie, hepatotoxiciteit, erytheem, droge huid, vitiligio, droge mond, orofaryngeale pijn, verhoogd bloedcreatinine, verlengde QT-tijd in het elektrocardiogram. **Afleveringsstatus UR Verpakking en prijs** Zie Z-index Vergoeding Financiering verloopt via add-on **Registratiehouder** Novartis Europharm Limited **Lokale vertegenwoordiger** Novartis Pharma B.V., Haaksbergweg 16, 1101 BX Amsterdam. **Meer informatie** Voor meer informatie kunt u bellen met 088-0452555. De volledige productinformatie kunt u raadplegen via [www.novartis.nl/medicijnen](http://www.novartis.nl/medicijnen). **Datering verkorte productinformatie** februari 2020.

#### Referenties:

1. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-316; 2. Slamon DJ et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):514-524; 3. Kisqali SmPC, februari 2020.

NOVARTIS

KISQALI®  
ribociclib