

Addendum bij het artikel *Gebruik van een vaste dosering voor monoklonale antilichamen binnen de oncologie*

Dit addendum dient als achtergrondoverzicht bij het artikel *Gebruik van een vaste dosering voor monoklonale antilichamen binnen de oncologie*. In dit addendum wordt dieper ingegaan op de farmacokinetiek van monoklonale antilichamen en de mogelijke effecten van lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van antilichamen. Tot slot wordt in dit addendum per aangrijpingspunt een gedetailleerde onderbouwing gegeven voor de vaste dosering die per monoklonaal antilichaam is vastgesteld (zie tabel 1 in het oorspronkelijke artikel).

Farmacokinetiek van monoklonale antilichamen

Zoals in het oorspronkelijke artikel is aangegeven is farmacokinetisch gedrag van monoklonale antilichamen complex en verschilt dit sterk van kleine moleculen [1]. Binnen de oncologie wordt momenteel enkel gebruik gemaakt van monoklonale antilichamen welke zijn gebaseerd op het immunoglobuline G (IgG) [2]. Deze antilichamen worden voornamelijk intraveneus toegediend. De verdeling van deze complexe eiwitten over het lichaam beperkt zich door hun grootte en hydrofliciteit tot de bloedbaan en het extracellulaire vocht, wat zich vertaalt in een klein distributievolume (meestal 2 tot 12 liter) [1; 3]. De klaring van monoklonale antilichamen verschilt van klein-moleculaire geneesmiddelen. Kleine moleculen worden in het lichaam voornamelijk hepatisch of renaal geklaard, maar monoklonale antilichamen zijn te groot om via deze routes geklaard te worden [1; 3]. Monoklonale antilichamen worden intracellulair afgebroken tot peptiden en aminozuren. Dit verloopt via twee processen: een non-specifieke afbraakroute voor IgG en een specifieke afbraakroute via binding aan het doelwit (zie figuur 1 en tabel 2 in het oorspronkelijk artikel). De non-specifieke afbraakroute, ook wel proteolytisch katabolisme genoemd, vindt voornamelijk plaats in cellen die in direct evenwicht staan met de bloedbaan (bijvoorbeeld endotheelcellen in de huid, spier-, lever- en darmweefsel) [4]. Tijdens dit proces worden antilichamen door de celmembraan omringd en intracellulair opgenomen in lysosomen. In de lysosomen worden de antilichamen afgebroken tot fragmenten. Dit proces zou leiden tot snelle afbraak van antilichamen (waaronder IgG antilichamen van het eigen immuunsysteem), ware het niet dat zich in de endotheelcellen de neonatale Fc receptor (FcRn) bevindt [4]. Deze receptor bevindt zich niet alleen in endotheelcellen, maar ook in hepatocyten en cellen van het immuunsysteem zoals macrofagen en dendritische cellen. De FcRn receptor bindt aan het intracellulaire antilichaam en transporteert het antilichaam naar de extracellulaire matrix. Hierdoor wordt voorkomen dat het antilichaam

intracellulair afgebroken wordt [4]. Bij therapeutische concentraties van monoklonale antilichamen is dit mechanisme meestal niet verzadigd en ontstaat een balans tussen afbraak van het antilichaam en bescherming door de FcRn receptor. In dit evenwicht wordt slechts een klein deel van de intracellulair opgenomen antilichamen afgebroken en ontstaat de kenmerkende lange eliminatie halfwaardetijd van antilichamen [5]. Een tweede, veel snellere afbraakroute is via een binding aan het doelwit [6]. De eliminatie via deze specifieke afbraakroute vindt plaats nadat het monoklonale antilichaam extracellulair bindt aan het doelwit. Na extracellulaire binding wordt het antilichaam-doelwit complex intracellulair opgenomen en afgebroken. Deze afbraakroute is sterk afhankelijk van affiniteit van het antilichaam voor het doelwit en de extracellulaire expressie van het doelwit. De afbraak via binding aan het doelwit is normaal gesproken verzadigd bij therapeutische bloedspiegels van monoklonale antilichamen doordat de in het lichaam beschikbare doelwitten volledig bezet zijn [6]. Hierdoor is bij therapeutische bloedspiegels de trage, lineaire niet-specifieke afbraakroute de snelheidsbepalende stap en ontstaat de lange eliminatie halfwaardetijd van monoklonale antilichamen. Op het moment dat de bloedspiegels van het antilichaam onder de minimale grens voor doelwitbezetting komen, zal de specifieke afbraakroute snelheidsbepalend zijn en ontstaat een snelle klaring van de resterende hoeveelheid antilichamen in het bloed [1; 3].

Effecten van lichaamsgewicht op farmacokinetiek monoklonale antilichamen

Zoals eerder aangegeven verdeelt een monoklonaal antilichaam zich alleen over de bloedbaan en het extracellulaire vocht. Als gevolg hiervan is het effect van de lichaamssamenstelling op het verdelingsvolume van monoklonale antilichamen van beperktere invloed dan voor klein-moleculaire geneesmiddelen, welke zich ook verdelen over vet-, bind- en spierweefsel [7; 8]. Hoewel het bloedvolume ten opzichte van patiënten met een normaal gewicht toeneemt in patiënten met overgewicht en afneemt in patiënten met ondergewicht, is de verandering veel minder dan proportioneel met de verandering in lichaamsgewicht [9; 10]. Hierdoor is het totale bloedvolume beter gecorreleerd met de vetvrije massa dan met het totale lichaamsgewicht [9]. Bovendien zorgt de schatting van het totale bloedvolume op basis van de vetvrije massa er ook voor dat er beter gecorrigeerd wordt voor verschillen in lichaamssamenstelling tussen mannen en vrouwen (bijvoorbeeld spier/vet verhouding). In tabel 3 in het oorspronkelijke artikel wordt een voorbeeld gegeven voor het effect van het li-

chaamsgewicht op het bloedvolume. Het bloedvolume van een man (1,80m) van 140 kg is circa 1,5x hoger dan het bloedvolume van een man van 70 kilo. Echter, het bloedvolume van een man van 50 kg is slechts 1,2x lager, terwijl het lichaamsgewicht 1,4x lager is. Hierdoor zal een lineair doseringsschema voor monoklonale antilichamen (bijvoorbeeld op basis van mg/kg) leiden tot hogere bloedspiegels in patiënten met overgewicht en tot lagere bloedspiegels in patiënten met ondergewicht (zie tabel 3 in het oorspronkelijke artikel).

De eliminatie van klein-moleculaire geneesmiddelen kan in patiënten met overgewicht veranderd zijn door een veranderde renale en hepatische doorbloeding en door verschillen in fase I en fase II metabolisme ten opzichte van patiënten met een normaal lichaamsgewicht [8]. De klaring van monoklonale antilichamen is echter niet afhankelijk van renale en hepatische doorbloeding [9]. Zoals hiervoor beschreven worden monoklonale antilichamen via twee routes afgebroken: (a) proteolytisch katabolisme en (b) intracellulaire afbraak na binding aan het doelwit. Voor monoklonale antilichamen met als doelwit een in de bloedbaan oplosbaar molecuul of peptide (zoals bevacizumab en ramucirumab) vindt geen intracellulaire afbraak plaats na binding aan het doelwit en speelt alleen proteolytisch katabolisme een rol [3]. Voor monoklonale antilichamen met als doelwit een peptide op het celoppervlak speelt intracellulaire afbraak van het antilichaam-doelwit complex wel een rol. De intracellulaire afbraak van het antilichaam-doelwit complex is uiteraard niet afhankelijk van het lichaamsgewicht, maar voornamelijk afhankelijk van tumorvolume, affiniteit van het monoklonale antilichaam voor het doelwit en mate van expressie van het doelwit in de tumoren ten opzichte van endogene expressie. In tegenstelling tot afbraak na binding aan het doelwit is de afbraak via proteolytisch katabolisme wel lichaamsgewicht afhankelijk. De afbraak vindt plaats in de endosomale ruimte, welke geschat wordt op 0,5% van het totale weefselvolume [4]. Aangezien het totale weefselvolume bij patiënten met over- of ondergewicht anders is, is het aannemelijk dat de endosomale ruimte –en daarmee de mate van proteolytisch katabolisme– ook anders is dan bij patiënten met een normaal gewicht. De klinische relevantie hiervan zal echter beperkt zijn aangezien de absolute eliminatie via proteolytisch katabolisme beperkt is en de relatie tussen het lichaamsgewicht en de endosomale ruimte zwak is. Dit blijkt ook uit de lange eliminatie halfwaardetijd van monoklonale antilichamen.

Onderbouwing per aangrijpingspunt voor de vaste dosering

In tabel 1 in het oorspronkelijke artikel hebben wij voor elk middel een vaste dosering vastgesteld. Hier volgt een gedetailleerde onderbouwing van deze vaste dosering, welke hieronder per aangrijpingspunt worden besproken wordt.

Monoklonale antilichamen die aangrijpen op CD20

(obinutuzumab en ofatumumab) zijn reeds geregistreerd voor gebruik in een vaste dosering. Hoewel dit voor rituximab ook geldt binnen de reumatologie, wordt het antilichaam binnen de oncologie op basis van lichaamsoppervlakte gedoseerd. Voor de klaring van rituximab wordt in formule 1 (zie oorspronkelijk artikel) een exponent van 1,02 (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 0,54-1,64) aangehouden en voor het distributievolume een exponent van 0,73 (95%-BI 0,45-1,05) [11]. De effecten van het lichaamsgewicht op de klaring en het distributievolume van rituximab lijken hiermee substantieel. Echter, Wang et al [12] lieten zien dat, ondanks deze effecten, de distributie van de blootstelling (zowel AUC als C_{max}) voor een individu (40-140kg) over de populatie bij een vaste dosering gelijk is aan de distributie over de populatie bij een dosering op lichaamsgewicht. Bovendien is recent een formulering voor subcutane toediening van rituximab binnen de oncologie geregistreerd voor toepassing in een vaste dosering [13]. In de registratiestudies is aangetoond dat de vaste, subcutane, dosering van 1600 mg een vergelijkbare blootstelling en variabiliteit geeft als de intraveneuze dosering op basis van lichaamsoppervlakte. Hoewel de toedieningsroute en dosering verschillen, ondersteunt dit de gedachte van een vaste dosering voor intraveneuze toediening. Als er gekeken wordt naar de grote therapeutische breedte, de vaste dosering binnen de reumatologie en de vaste, subcutane, dosering binnen de oncologie lijkt een vaste, intraveneuze, dosering binnen de oncologie haalbaar. Op basis van de vergelijkbare, gesimuleerde, blootstelling na intraveneuze toediening van een vaste dosering en een dosering op lichaamsoppervlakte, kan gesteld worden dat een vaste dosering op basis van flaconinhoud gerechtvaardigd is.

Net als voor rituximab, is er recent een formulering voor subcutane toediening van trastuzumab geregistreerd. Dit monoklonale antilichaam bindt aan de HER-2 receptor en kent een beperkt effect van lichaamsgewicht op het verdelingsvolume (exponent 0,556; 95%-BO:0,211-0,824) en een substantieel effect van lichaamsgewicht op de klaring (exponent 1,07; 95%-BI 0,889-1,25) [14; 15]. Interessant genoeg laat een recent farmacokinetisch populatiemodel, dat is gebaseerd op een grote dataset, zien dat de meest belangrijke covariaat voor klaring het aantal metastases was en niet het lichaamsgewicht [14]. De effecten van beide covariaten werden echter als niet klinisch relevant beoordeeld gezien de grote resterende interpatiënt variabiliteit in klaring. Beide covariaten zijn ook niet opgenomen in het finale model. Bij de ontwikkeling van trastuzumab werd de antitumoractiviteit aanvankelijk getest met een vaste dosering van 100 mg, echter, verdere dosisescalatie werd op basis van een dosering op lichaamsgewicht onderzocht [16-18]. Volgens de gegevens in het EMA registratierapport zijn de farmacokinetische parameters vergelijkbaar binnen de fase I, II en III studies, hoewel vergelijking bemoeilijkt wordt door de verandering in doseerstrategie [19]. Meer recent lieten Wang et al [12] ook voor trastuzumab zien

dat de distributie van de blootstelling (zowel AUC als C_{max}) voor een individu (40-140kg) over de populatie bij een vaste dosering gelijk is aan de distributie over de populatie bij een dosering op lichaamsgewicht. Alle gegevens bij elkaar genomen, adviseren wij een vaste dosering voor trastuzumab.

Voor het PD-1 bindende antilichaam nivolumab worden er substantiële effecten gezien van het lichaamsgewicht op het verdelingsvolume en de klaring (respectievelijk een exponent van 0,580 en 0,707). Echter, de therapeutische breedte is erg groot aangezien de effectiviteit vergelijkbaar is bij doseringen van 1 tot 10 mg/kg [20]. Dit maakt een vaste dosering voor nivolumab goed toepasbaar. Dit wordt ondersteund door onderzoeken met een vaste dosering nivolumab en de recente wijziging in de geregistreerde aanbevolen dosering naar een vaste dosering van 240 mg in de Verenigde Staten [21-25]. Een recent gepubliceerd populatiemodel laat bovendien een vlakke dosis-respons curve zien en een vergelijkbare baten-risicoverhouding voor een vaste dosering en een dosering op lichaamsgewicht [26]. Voor pembrolizumab, het andere geregistreerde antilichaam met PD-1 als aangrijpingspunt, geldt dat de effecten van lichaamsgewicht op het verdelingsvolume en de klaring beperkt zijn. De grote therapeutische breedte rechtvaardigt een vaste dosering, helemaal omdat een dosering van 1 mg/kg voldoende lijkt voor klinische effectiviteit [27]. Recent is een evaluatie van doseringsstrategieën voor pembrolizumab gepubliceerd [28]. Dit populatiemodel laat zien dat de blootstelling na een dosering op lichaamsgewicht gelijk verdeeld is over de populatie als de blootstelling na een vaste dosering (2 mg/kg versus 200 mg). Bovendien bleek de minimale blootstelling na een vaste dosering vergelijkbaar te zijn met de blootstelling die gemeld is bij nagenoeg maximale effectiviteit [28]. Recentelijk zijn ook de eerste positieve studieresultaten met een vaste dosering pembrolizumab gepubliceerd [29; 30].

Voor het PD-L1 bindende antilichaam avelumab zijn de effecten van het lichaamsgewicht op het verdelingsvolume en het lichaamsgewicht niet duidelijk [31]. Op basis van de gegevens in het openbare EMA registratierapport lijken de effecten beperkt. Analyses laten zien dat de bezetting van het doelwit vergelijkbaar is bij doseringen van 3 tot 20 mg/kg [31; 32]. De MTD is bij 20 mg/kg niet gehaald en er lijkt geen dosis-toxiciteitsrelatie te zijn binnen 1-20 mg/kg [32]. Een vaste dosering is gezien de grote therapeutische breedte zeer goed haalbaar.

De effecten van lichaamsgewicht op de kinetiek van ipilimumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen CTLA-4, zijn gebaseerd op data uit twee fase II studies met in totaal 420 patiënten. Het effect van lichaamsgewicht op de klaring is substantieel (exponent 0,642), hoewel het 95%-BI erg ruim is (95%-BI: 0,423-0,819). Bovendien laat ipilimumab een dosis-repons en een dosis-toxiciteit relatie zien die grotendeels overlappen [33; 34]. De respons was beter bij patiënten die behandeld werden met 10 mg/kg

dan bij patiënten die behandeld werden met 0,1 of 3 mg/kg [34]. De totale overleving voor patiënten in de 10mg/kg en de 3 mg/kg groep was respectievelijk 15,7 (95%-BI: 11,6-17,8) en 11,5 (95%-BI: 9,9-13,3) maanden [33]. Echter, er werden bij de hogere dosering ook meer dosis-limiterende bijwerkingen waargenomen. Een dosering van 10 mg/kg was geassocieerd met een hogere incidentie van behandeling gerelateerde graad 3-5 bijwerkingen (34,3% versus 18,5% voor de 3 mg/kg groep) [33]. Bovendien leidde de hogere dosering vaker tot het staken van de behandeling (26,1% versus 16,0%). Samengevat lijkt een dosering van 10 mg/kg ipilimumab tolereerbaar na herhaaldelijke toediening en beperkt effectiever dan een dosering van 3 mg/kg, maar ervaren veel patiënten ernstige, dosis-limiterende bijwerkingen en moet een kwart van de patiënten voortijdig staken met de behandeling. De verminderde effectiviteit bij een dosering van 0,1 mg/kg kan het gevolg zijn van een blootstelling die beneden de minimale blootstelling blijft om het monoklonale antilichaam aan alle doelwitten te laten binden. Behandeling met een dosering van 0,1 mg/kg is hiermee niet gerechtvaardigd. Op basis van de therapeutische breedte is een vaste dosering mogelijk indien er meerdere doseringen gebruikt worden, elk voor een bepaalde gewichtscategorie. Zoals in tabel 1 in het oorspronkelijke artikel is beschreven, kunnen er voor ipilimumab drie gewichtscategorieën aangemerkt worden waarbij een vaste dosering kan worden gebruikt die gebaseerd is op de beschikbare flaconsterktes. Zo krijgen bijvoorbeeld alle patiënten tussen de 60 en 100kg een vaste dosering van 250 mg. Dit resulteert in een individuele dosering van 2,5-4,2 mg/kg (geregistreerde aanbevolen dosering is 3 mg/kg).

Panitumumab is een monoklonaal antilichaam met de epidermale groeifactor receptor (EGFR) als doelwit. De effecten van het lichaamsgewicht op de farmacokinetiek zijn beschreven in een populatiemodel dat is gebaseerd op data van 14 klinische studies [35]. Hieruit bleek dat de effecten van lichaamsgewicht op klaring minimaal waren (exponent <0,5) en de effecten op het distributievolume beperkt (exponent 0,526; 95%-BI: 0,415-0,632). Als gevolg hiervan zal de variatie in toediening beperkt zijn (ongeveer $\pm 20\%$) [12]. Voor panitumumab is echter beschreven dat de AUC niet lineair toeneemt bij doseringen tot 2 mg/kg en vanaf 2 mg/kg proportioneel toeneemt [36]. Dit impliceert dat vanaf een dosering van ~ 2 mg/kg volledige receptor bezetting plaats vindt. Een minimale dosering van ~ 2 mg/kg per week zal daarom nodig zijn. Een vaste dosering voor verschillende gewichtscategorieën is daarom aan te raden (zie tabel 1 in het oorspronkelijke artikel).

Uit het populatiemodel van ramucirumab, een remmer van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), is gebleken dat het effect van lichaamsgewicht op het verdelingsvolume en de klaring minimaal is (een exponent van respectievelijk 0,556 en 0,499) [37]. Recent is gekeken naar de dosis-effectiviteit en dosis-toxiciteit relatie van ramucirumab [38]. Hieruit bleek dat patiënten met een lage

blootstelling een slechtere overleving lieten zien dan patiënten met een hoge blootstelling. Er bleek geen dosis-toxiciteit relatie uit de analyse. Op basis van een vergelijkbare blootstelling na 8 mg/kg in een tweewekelijks schema of na 10 mg/kg in een driewekelijks schema lijkt de minimale effectieve dosering >3 mg/kg/week te zijn. Uit een dosisescalatiestudie bleek dat de blootstelling (zowel AUC als C_{\max}) vergelijkbaar is bij doseringen van 10 tot 16 mg/kg [39]. Ondanks de vergelijkbare blootstelling werden in de 16 mg/kg groep twee dosis limiterende bijwerkingen gerapporteerd. Hoewel één dosis-limiterende bijwerking na de evaluatie periode optrad, is geconcludeerd dat 13 mg/kg de MTD is. Deze dosis-limiterende bijwerking betrof ernstige hypertensie (graad 3) en was in totaal 5x gerapporteerd bij doseringen tussen de 8 en 16 mg/kg. Hoewel niet formeel getest, kan geconcludeerd worden dat, mede gezien de vergelijkbare blootstelling, de maximale tolereerbare dosis tussen de 13 en 16 mg/kg ligt. Op basis van de effectiviteits- en toxiciteitsgegevens kan geconcludeerd worden dat de therapeutische breedte voldoende is voor de toepassing van een vaste dosering, maar dat het noodzakelijk is om patiënten tussen de 100 en 140 kg een hogere dosering te geven dan patiënten tussen de 60 en 100 kg om boven de minimale blootstelling te blijven.

Olaratumab is een monoklonaal antilichaam met als doelwit de uit bloedplaatjes verkregen groeifactorreceptor alfa (PDGFR α), die tot expressie komt op tumor- en stromacellen. Hoewel lichaamsgewicht een beperkt effect op klaring en verdelingsvolume heeft (exponent respectievelijk 0,610 en 0,431) laat een simulatie zien dat de blootstelling binnen de populatie vergelijkbaar is na 15 mg/kg en na 1200 mg als vaste dosering. Zowel voor de C_{\min} als de AUC is bovendien de interpatiënt variatie kleiner bij een vaste dosering van 1200 mg [40]. Dit maakt dat een vaste dosering voor olaratumab goed toepasbaar is. ■

Literatuur

- Keizer RJ, AD Huitema, JH Schellens, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *ClinPharmacokinet* 2010;49:493-507.
- Scott AM, JP Allison, JD Wolchok. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immun* 2012;12:14.
- Mould DR and B Green. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies: Concepts and lessons for drug development. *BioDrugs* 2010;24:23-39.
- Garg A and JP Balthasar. Physiologically-based pharmacokinetic (pbpk) model to predict igg tissue kinetics in wild-type and fc γ n-knockout mice. *JPharmacokinetPharmacodyn* 2007;34:687-709.
- Bleeker WK, JL Teeling, CE Hack. Accelerated autoantibody clearance by intravenous immunoglobulin therapy: Studies in experimental models to determine the magnitude and time course of the effect. *Blood* 2001;98:3136-3142.
- Lammerts van Bueren JJ, WK Bleeker, HO Bogh, et al. Effect of target dynamics on pharmacokinetics of a novel therapeutic antibody against the epidermal growth factor receptor: Implications for the mechanisms of action. *Cancer research* 2006;66:7630-7638.
- Bearden DT and KA Rodvold. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: Applying clinical pharmacokinetics. *ClinPharmacokinet* 2000;38:415-426.
- Hanley MJ, DR Abernethy, DJ Greenblatt. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *ClinPharmacokinet* 2010;49:71-87.
- Boer P. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. *AmJPhysiol* 1984;247:F632-F636.
- Lemmens HJ, DP Bernstein, JB Brodsky. Estimating blood volume in obese and morbidly obese patients. *ObesSurg* 2006;16:773-776.
- Ng CM, R Bruno, D Combs, et al. Population pharmacokinetics of rituximab (anti-cd20 monoclonal antibody) in rheumatoid arthritis patients during a phase ii clinical trial. *JClinPharmacol* 2005;45:792-801.
- Wang DD, S Zhang, H Zhao, et al. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. *JClinPharmacol* 2009;49:1012-1024.
- European medicines agency (ema): Mabthera - epar scientific discussion. 2006. Toegankelijk via <http://www.ema.europa.eu>. Bezocht op 26 januari 2018.
- Bruno R, CB Washington, JF Lu, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with her2+ metastatic breast cancer. *Cancer ChemotherPharmacol* 2005;56:361-369.
- Cosson VF, VW Ng, M Lehle, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer ChemotherPharmacol* 2014;73:737-747.
- Baselga J, D Tripathy, J Mendelsohn, et al. Phase ii study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185her2 monoclonal antibody in patients with her2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *JClinOncol* 1996;14:737-744.
- Pegram MD, A Lipton, DF Hayes, et al. Phase ii study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185her2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with her2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *JClinOncol* 1998;16:2659-2671.
- Tokuda Y, T Watanabe, Y Omuro, et al. Dose escalation and pharmaco-

- kinetic study of a humanized anti-her2 monoclonal antibody in patients with her2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *BrJCancer* 1999;81:1419-1425.
19. European medicines agency (ema): Herceptin - epar scientific discussion. 2005. Toegankelijk via <http://www.ema.europa.eu>. Bezoekt op 26 januari 2018.
 20. European medicines agency (ema): Opdivo - epar scientific discussion. 2015. Toegankelijk via <http://www.ema.europa.eu>. Bezoekt op 26 januari 2018.
 21. Fda announcement, september 2016. Toegankelijk via <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm520871.htm>. Bezoekt op 26 januari 2018.
 22. NCT02046733 I. Small cell lung carcinoma trial with nivolumab and ipilimumab in limited disease. In: ClinicalTrialsgov [Internet] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) 2000-2018. Toegankelijk via <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02046733?term=NCT02046733&rank=1>. Bezoekt op 26 januari 2018.
 23. NCT02713867 I. A dose frequency optimization, trial of nivolumab 240 mg every 2 weeks vs nivolumab 480 mg every 4 weeks in subjects with advanced or metastatic non-small cell lung cancer who received up to 12 months of nivolumab at 3 mg/kg or 240 mg every 2 weeks (checkmate 384). In: ClinicalTrialsgov [Internet] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) 2000-2018. Toegankelijk via <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02713867?term=NCT02713867&rank=1>. Bezoekt op 26 januari 2018.
 24. NCT02754726 I. Combination therapy for patients with untreated metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. In: ClinicalTrialsgov [Internet] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) 2000-2018. Toegankelijk via <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754726?term=NCT02754726&rank=1>. Bezoekt op 26 januari 2018.
 25. Gerber DE, JJ Urbanic, C Langer, et al. Treatment design and rationale for a randomized trial of cisplatin and etoposide plus thoracic radiotherapy followed by nivolumab or placebo for locally advanced non-small-cell lung cancer (rtog 3505). *Clinical lung cancer* 2017;18:333-339.
 26. Zhao X, S Suryawanshi, M Hruska, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017
 27. European medicines agency (ema): Keytruda - epar scientific discussion. 2015. Toegankelijk via <http://www.ema.europa.eu>. Bezoekt op 26 januari 2018.
 28. Freshwater T, A Kondic, M Ahmadi, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *Journal for immunotherapy of cancer* 2017;5:43.
 29. Brahmer JR, D Rodriguez-Abreu, AG Robinson, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, pd-l1-positive nscl (keynote-024): A multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017;18:1600-1609.
 30. Tahara M, K Muro, Y Hasegawa, et al. Pembrolizumab in asia-pacific patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma: Analyses from keynote-012. *Cancer science* 2017
 31. European medicines agency (ema): Bavencio - epar scientific discussion. 2017. Toegankelijk via <http://www.ema.europa.eu>. Bezoekt op 26 januari 2018.
 32. Heery CR, G O'Sullivan-Coyne, RA Madan, et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (javelin solid tumor): A phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *The Lancet Oncology* 2017;18:587-598.
 33. Ascierto PA, M Del Vecchio, C Robert, et al. Overall survival (os) and safety results from a phase 3 trial of ipilimumab (ipi) at 3 mg/kg vs 10 mg/kg in patients with metastatic melanoma (mel). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016;27:vi379.
 34. Wolchok JD, B Neyns, G Linette, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *The Lancet Oncology* 2010;11:155-164.
 35. Ma P, BB Yang, YM Wang, et al. Population pharmacokinetic analysis of panitumumab in patients with advanced solid tumors. *JClinPharmacol* 2009;49:1142-1156.
 36. Ketzer S, K Schimmel, M Koopman, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the epidermal growth factor receptor inhibitor panitumumab in the treatment of colorectal cancer. *Clinical pharmacokinetics* 2017
 37. O'Brien L, P Westwood, L Gao, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of ramucirumab in cancer patients. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83:2741-2751.
 38. Cohn AL, T Yoshino, V Heinemann, et al. Exposure-response relationship of ramucirumab in patients with advanced second-line colorectal cancer: Exploratory analysis of the raise trial. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2017;80:599-608.
 39. Spratlan JL, RB Cohen, M Eadens, et al. Phase i pharmacologic and biologic study of ramucirumab (imc-1121b), a fully human immunoglobulin g1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28:780-787.
 40. Mo G, JR Baldwin, D Luffer-Atlas, et al. Population pharmacokinetic modeling of olaratumab, an anti-pdgfralpha human monoclonal antibody, in patients with advanced and/or metastatic cancer. *Clinical pharmacokinetics* 2017.