

## Katarzyna Stencel

Katedra i Klinika Onkologii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Bezpieczeństwo stosowania nintedanibu

Safety of nintedanib

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Stencel  
 Katedra i Klinika Onkologii,  
 Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego,  
 Uniwersytet Medyczny  
 im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
 ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań  
 e-mail: katarzyna.stencel@skpp.edu.pl

### STRESZCZENIE

Nintedanib to doustny potrójny inhibitor kinaz tyrozynowych receptorów zaangażowanych w proces angiogenezy. Jest zarejestrowany i stosowany w drugiej linii leczenia raka gruczołowego płuca w skojarzeniu z docetakselem. Najczęstsze działania niepożądane nintedanibu obejmują biegunkę, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie apetytu i wymioty. Na szczególną uwagę zasługują działania niepożądane charakterystyczne dla mechanizmu działania tego leku, to jest perforacje, nadciśnienie tętnicze, krwawienia czy powikłania zakrzepowo-zatorowe.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rodzaju i częstości występowania działań niepożądanych nintedanibu oraz algorytm postępowania w przypadku ich wystąpienia.

**Słowa kluczowe:** nintedanib, rak gruczołowy płuca, leki antyangiogenne

### ABSTRACT

Nintedanib is an oral triple-angiokinase inhibitor, blocking the tyrosine kinases activities of receptors involved in tumor angiogenesis. Nintedanib is registered in combination with docetaxel for the second-line treatment of patients with lung adenocarcinoma. The most common side effects of nintedanib include diarrhea, elevated transaminase levels, decreased appetite, and vomiting. Particularly noteworthy are the side effects characteristic for nintedanib mechanism of action, such as perforation, hypertension, bleeding or thromboembolic complications.

This review presents detailed information on the type and frequency of nintedanib adverse reactions and practical management strategies.

**Key words:** nintedanib, lung adenocarcinoma, anti-angiogenic drugs

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

## Wstęp

Nintedanib jest potrójnym inhibitorem angiogenezy, lekiem celowanym ukierunkowanym na receptory naskórkowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor*), płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor*) i czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR, *fibroblast growth factor receptor*) [1]. W badaniu klinicznym LUME-Lung 1 wykazano przewagę skojarzenia docetakselu z nintedanibem nad samym docetakselem w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych na raka gruczołowego płuca po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny (mediana OS 12,6 wobec 10,3 miesiąca;  $p = 0,0359$ ), szczególnie u tych chorych, u których do progresji cho-

roby dochodzi przed upływem 9 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii pierwszej linii (mediana OS 10,9 wobec 7,9 miesiąca;  $p = 0,0073$ ). Chorzy leczeni skojarzeniem nintedanibu z docetakselem częściej wymagali co najmniej jednej redukcji dawki nintedanibu/placebo niż chorzy otrzymujący docetaksel i placebo (18,6% wobec 6,3%). Odsetek chorych, u których z powodu działań niepożądanych zakończono leczenie, był natomiast podobny w obu grupach (22,7% wobec 21,7%). W grupie chorych leczonych docetakselem i nintedanibem nie zaobserwowano istotnie większego odsetka działań niepożądanych związanych z antyangiogennym działaniem leku, takich jak nadciśnienie tętnicze, krwawienia czy tworzenie się przetok [2].

## Najczęstsze działania niepożądane nintedanibu

W badaniu rejestracyjnym (LUME-Lung 1) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem wobec docetakselu z placebo u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Najczęstszym działaniem niepożądanym w ramieniu otrzymującym docetaksel z nintedanibem była biegunka (42,3% wobec 21,8% w ramieniu z docetaksel i placebo). Inne częste działania niepożądane obejmowały zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (28,5% wobec 8,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (22,5% wobec 6,6%), nudności (24,2 wobec 18%), zmniejszenie apetytu (22,2% wobec 15,6%) oraz wymioty (16,9% wobec 9,3%). Powikłania dotyczące przewodu pokarmowego oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz były najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które prowadziły do redukcji dawki nintedanibu. Redukcja dawki nintedanibu/placebo dotyczyła 18,6% chorych w ramieniu z nintedanibem i 6,3% chorych w ramieniu placebo. Redukcja dawki docetakselu dotyczyła natomiast 15,6% chorych w ramieniu z nintedanibem i 11,9% chorych w ramieniu z placebo. Najczęstszą przyczyną redukcji dawki docetakselu w obu ramionach badania były powikłania hematologiczne. Odsetek działań niepożądanych wymagających zakończenia leczenia był podobny w obu ramionach i wynosił 22,7% w ramieniu z nintedanibem i 21,7% w ramieniu z placebo [2].

W prospektywnym badaniu klinicznym VARGADO, do którego włączano chorych na raka gruczołowego płuca po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz po leczeniu inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, najczęstsze działania niepożądane u chorych leczonych docetaksel i nintedanibem obejmowały biegunkę (36%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (27%), nudności (14%) oraz zmniejszenie liczby leukocytów (14%) [3]. U chorych na raka gruczołowego płuca ze stwierdzoną progresją choroby po chemioterapii i immunoterapii, leczonych docetaksel i nintedanibem w ramach programu NPU (*Named Patient Use*) najczęściej stwierdzano neutropenię (54,5%), biegunkę (27,3%), zmęczenie (18,2%) i nudności (18,2%) [4]. W prospektywnym badaniu klinicznym SENECA oceniano skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w skojarzeniu z docetaksel w dawce 33 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu (ramię T1, n = 85) lub z docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu leczenia (ramię T2, n = 85). Wykazano trend w kierunku wyższej toksyczności schematu z ramienia T2, a wyższy odsetek działań niepożądanych dotyczył powikłań hematologicznych oraz zapalenia śluzówki jamy ustnej związanych z chemioterapią (neutropenia — wszystkie stopnie 2,5% wobec 10,4% dla dawkowania

co tydzień i co trzy tygodnie, neutropenia 3. stopnia odpowiednio 6,5% i 44,7%). Konieczność redukcji dawki nintedanibu odnotowano u 22,3% chorych (28,2% chorych z ramienia T1 i 16,5% chorych z ramienia T2), głównie z powodu biegunki. Odsetek działań niepożądanych związanych z mechanizmem działania leków antyangiogennych był niski i obejmował pojedyncze przypadki perforacji okrężnicy, krwawienia z dróg oddechowych lub z innego miejsca, nadciśnienia tętniczego czy tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych [5].

## Działania niepożądane charakterystyczne dla leków antyangiogennych

Odsetek działań niepożądanych charakterystycznych dla leków antyangiogennych (perforacje, nadciśnienie tętnicze, krwawienia, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, wysypki, zmiany skórne), odnotowanych w ramach badania klinicznego LUME-Lung, 1 był niski. Odsetek perforacji w obrębie przewodu pokarmowego wynosił 0,5% zarówno w ramieniu z nintedanibem, jak i w ramieniu z placebo, natomiast odsetek perforacji poza przewodem pokarmowym (perforacja pęcherza moczowego, ropnia okołoodbytniczego, ropnia płuca lub ściany klatki piersiowej) był wyższy w ramieniu z nintedanibem i wynosił 1,2% wobec 0,2% w ramieniu z placebo. Odsetek chorych, u których stwierdzono nadciśnienie tętnicze, był niski i wynosił 3,5% w ramieniu z nintedanibem oraz 0,9% w ramieniu z placebo. W badaniu rejestracyjnym odnotowano nieco wyższy odsetek krwawień (na przykład z dróg oddechowych czy z nosa), który wynosił 14,1% w ramieniu z nintedanibem wobec 11,6% w ramieniu z placebo. Różnica ta wynika jednak z większej częstości krwawień u chorych na raka płaskonabłonkowego (17,1% w ramieniu z nintedanibem i 10,8% w ramieniu z placebo), podczas gdy częstość krwawień u chorych na raka gruczołowego płuca jest podobna w obu ramionach (10,9% w ramieniu z nintedanibem i 11,1% w ramieniu z placebo). Odsetek chorych, u których stwierdzono powikłania zakrzepowo-zatorowe, był niski. W ramieniu z nintedanibem odsetek tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych był niższy niż w ramieniu z placebo (0,6% wobec 1,4%), natomiast w ramieniu z nintedanibem odnotowano wyższy niż w ramieniu z placebo odsetek żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych (2,8% wobec 1,5%), w tym zakrzepicy żył głębokich (0,6% wobec 0,2%). Skórne działania niepożądane, charakterystyczne dla leków antyangiogennych, podczas leczenia nintedanibem występują rzadko i najczęściej obejmują wysypkę, wysypkę trądzikopodobną lub zapalenie śluzówki jamy ustnej. Odsetek chorych, u których stwierdzono skórne powikłania leczenia, w grupie chorych na raka gruczołowego płuca był wyższy w ramieniu z nintedanibem (15,6% wobec 10,5% w ramieniu z placebo), podczas

**Tabela 1. Najczęstsze działania niepożądane nintedanibu (% chorych)**

Działanie niepożądane	LUME-Lung 1 [2] n = 66		VARGADO [3] n = 22	NPU Program [4] n = 11
	D + N	D + P	D + N	D + N
SAE	34,4	31,5		
AE	93,6	93		
AE G3	21,2	21,2		
Biegunka	42,3	21,8	36	27,3
Biegunka G3	6,6	2,6	0	
ALT	28,5	8,4		27,3
ALT G3	7,8	0,9		
AST	22,5	6,6		
AST G3	3,4	0,5		
Nudności	24,2	18	14	18,2
Nudności G3	0,8	0,9	5	
Odsetek chorych, u których zaistniała konieczność co najmniej jednej redukcji dawki nintedanibu	18,6	6,3	23	18
Odsetek chorych, u których zakończono leczenie z powodu działań niepożądanych nintedanibu	22,7	21,7	32	

AE (*adverse event*) — zdarzenie niepożądane; ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; G3 — 3. stopień toksyczności według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); NPU Program — *Named Patient Use*; SAE (*serious adverse event*) — ciężkie zdarzenie niepożądane; D+N — docetaksel + nintedanib; D+P — docetaksel + placebo

gdy w grupie chorych na płaskonabłonkowego raka płuca nie różnił się znacząco w obu ramionach (9,5% wobec 9%). Erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka–stopa; HFS, *hand foot syndrome*) stwierdza się podczas leczenia nintedanibem bardzo rzadko (u mniej niż 1% chorych) [6].

Dane liczbowe dotyczące najczęstszych działań niepożądanych nintedanibu zamieszczono w tabeli 1.

### Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych nintedanibu

W trakcie leczenia nintedanibem obowiązuje, zgodnie z zapisami programu lekowego, okresowa ocena parametrów laboratoryjnych (kontrola morfologii krwi z rozmazem, stężenie kreatyniny i bilirubiny, aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej oraz fosfatazy zasadowej). W trakcie leczenia skojarzonego z docetakselem powinna się ona odbywać co 2 cykle leczenia, czyli co 6 tygodni, natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem — co 8 tygodni [7].

Zalecana dawka nintedanibu to 400 mg na dobę (2 × 200 mg), codziennie w przypadku monoterapii oraz od 2. do 21. dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia w przypadku leczenia skojarzonego z docetakselem (w dniu chemioterapii dawka nintedanibu powinna zostać pominięta). Ze względu na wystąpienie działań niepożądanych możliwe jest czasowe wstrzymanie lecze-

nia, a jego wznowienie powinno się wiązać z redukcją dawki nintedanibu. Możliwa jest 2-krotna redukcja dawki, z 400 mg na dobę do 300 mg na dobę (2 × 150 mg) i z 300 mg na dobę do 200 mg na dobę (2 × 100 mg). W przypadku konieczności kolejnej redukcji dawki leczenie nintedanibem powinno zostać zakończone [8].

### Biegunka

Biegunka jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym nintedanibu. Kluczowe znaczenie ma edukacja chorego. Chory powinien zostać zaopatrzony w leki przeciwbiegunkowe już w chwili rozpoczęcia leczenia i powinien je mieć zawsze przy sobie. Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu biegunki związanej z nintedanibem jest loperamid. Należy pamiętać, by stosować go we właściwej dawce, to jest 4 mg (2 kapsułki) po pierwszym luźnym stolcu, a następnie po 2 mg (1 kapsułka) po każdym następnym luźnym stolcu. Maksymalna dawka dobową loperamidu to 16 mg (8 kapsułek) [9]. W przypadku nieskuteczności loperamidu można podjąć próbę leczenia preparatem złożonym (difenoksylation z atropiną), który stosuje się w 4 dawkach podzielonych. Maksymalna dawka dobową to 20 mg difenoksylation/0,2 mg atropiny (8 tabletek) [10]. W czasie trwania biegunki niezwykle ważne jest przestrzeganie diety — posiłki powinny być lekkostrawne (na przykład banany, ryż, pieczone jabłka, tosty pszenne), mogą zawierać białe mięso (drób, ryby). Chory powinien w tym czasie unikać potraw pobudzających perystaltykę i drażniących błonę

Tabela 2. Stopnie nasilenia działań niepożądanych według *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0)* [11]

CTCAE	Biegunka	Wymioty	Nudności
1.	Zwiększenie liczby wypróżnień o < 4 ponad standardową liczbę wypróżnień	Interwencja niewymagana *1–2 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin (odstęp ≥ 5 minut)	Utrata apetytu bez zmian nawyków żywieniowych
2.	Zwiększenie liczby wypróżnień o 4–6 ponad standardową liczbę wypróżnień	Wskazana interwencja medyczna, nawodnienie dożylnie ambulatoryjnie *3–5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin (odstęp ≥ 5 minut)	Zmniejszenie przyjmowania pokarmów doustnych bez istotnej utraty masy ciała, odwodnienia czy niedożywienia
3.	Zwiększenie liczby wypróżnień o ≥ 7 ponad standardową liczbę wypróżnień	Wskazane żywienie przez zgłębnik, pozajelitowe lub hospitalizacja *≥ 6 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin (odstęp ≥ 5 minut)	Przyjmowanie nieadekwatnej ilości płynów i (kilo?)kalorii, wskazane żywienie przez zgłębnik, pozajelitowe lub hospitalizacja
4.	Powikłania zagrażające życiu, wskazana hospitalizacja	Powikłania zagrażające życiu	–
5.	Zgon chorego	Zgon chorego	–

\*CTCAE 4.0 [12]

śluzową przewodu pokarmowego, produktów bogatych w błonnik, produktów mlecznych (jogurty, mleko), ostrych przypraw, alkoholu i kofeiny. Chorego można także skierować na konsultację do dietetyka.

W przypadku biegunki w stopniu 1. według CTCAE leczenie nintedanibem można kontynuować, pamiętając o postępowaniu dietetycznym oraz stosowaniu należnych dawek loperamidu. W przypadku biegunki w stopniu 2. (zwiększenie liczby wypróżnień o 4–6 w ciągu doby ponad standardową liczbę wypróżnień), która mimo opisanego powyżej postępowania utrzymuje się przez ponad 7 dni, lub kiedy liczba wypróżnień zwiększa się o ≥ 7 na dobę (biegunka w stopniu 3. według CTCAE), wskazane jest wstrzymanie leczenia nintedanibem. Chorego każdorazowo należy ocenić pod kątem odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych czy konieczności dożylnego nawodnienia i suplementacji elektrolitów. W przypadku bardziej nasilonej biegunki do rozważenia pozostają zastosowanie antybiotykoterapii oraz przeprowadzenie badań mikrobiologicznych kału. Leczenie nintedanibem można kontynuować w chwili ustąpienia objawów, złagodzenia do stopnia 1. według CTCAE lub do stanu początkowego, natomiast powinno ono zostać wznowione w dawce zredukowanej o 100 mg na dobę [8, 11].

Stopnie nasilenia działań niepożądanych według *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0)* przedstawiono w tabeli 2, a szczegółowe zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych nintedanibu i redukcji dawek nintedanibu — w tabeli 3.

## Neutropenia

W trakcie leczenia skojarzonego docetakselem i nintedanibem może także dochodzić do powikłań he-

matologicznych chemioterapii cytotoksycznej. Kontrola parametrów morfologii krwi obwodowej obowiązuje przed każdym cyklem chemioterapii, a chorego należy poinformować o możliwości występowania powikłań, w szczególności neutropenii. Podejrzenie neutropenii/gorączki neutropenicznej u chorego w trakcie leczenia docetakselem należy wysunąć każdorazowo w przypadku wystąpienia gorączki z towarzyszącymi dreszczami lub bez, objawów infekcji (ból gardła, kaszel, katar), zaczerwienienia skóry w okolicy cewnika naczyniowego czy owrzodzenia śluzówek jamy ustnej. Kontynuacja leczenia docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem jest możliwa tylko wówczas, gdy liczba neutrofilów przekracza 1500/mm<sup>3</sup> (tylko neutropenia w stopniu 1. lub prawidłowa liczba neutrofilów). W przypadku wystąpienia neutropenii/gorączki neutropenicznej lub w przypadku obecności czynników ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej, do których zalicza się: starszy wiek, zaawansowany proces nowotworowy, niedokrwistość, współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego, niewydolność nerek, niedożywienie, uprzednio występująca gorączka neutropeniczna, wcześniejsza radioterapia, zaleca się rozważenie za pomocą czynników GCSF profilaktyki pierwotnej lub wtórnej tego powikłania według ogólnie przyjętych zasad [13, 14]. Stopnie nasilenia neutropenii według kryteriów CTCAE przedstawiono w tabeli 4.

## Podsumowanie

Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem jest skuteczną opcją terapeutyczną u chorych na raka gruczołowego płuca, u których progresję choroby stwierdza się w trakcie lub po chemioterapii opartej na pochodnych

**Tabela 3. Zalecany sposób postępowania w przypadku działań niepożądanych nintedanibu w odniesieniu do Charakterystyki Produktu Leczniczego [8]**

Działanie niepożądane/CTCAE	Zalecany sposób postępowania	
Biegunka G2 utrzymująca się przez > 7 dni pomimo stosowania leków przeciwbiegunkowych <b>LUB</b> Biegunka $\geq$ G3 niezależnie od czasu jej trwania	→ Czasowe wstrzymanie leczenia → Wznowienie leczenia w chwili ustąpienia objawów, złagodzenia do G1 lub do stanu początkowego	
Wymioty $\geq$ G2	↓ I redukcja dawki (2 × 200 mg → 2 × 150 mg) → Nawrót działania niepożądanego lub inne działanie niepożądane wymagające czasowego wstrzymania leczenia	
Nudności $\geq$ G3 pomimo leczenia przeciwwymiotnego	↓ II redukcja dawki (2 × 150 mg → 2 × 100 mg) → Nawrót działania niepożądanego lub inne działanie niepożądane wymagające czasowego wstrzymania leczenia	
Hematologiczne lub niehematologiczne działania niepożądane $\geq$ G3	↓ Zakończenie leczenia	
↑ AST i/lub ALT do > 2,5 × GGN i ↑ bilirubiny do $\geq$ 1,5 × GGN <b>LUB</b> ↑ AST i/lub ALT do > 5 × GGN	Ustalić alternatywną przyczynę (progresja choroby, nowe zmiany przerzutowe w wątrobie, inne leki, suplementy diety, alkohol, zakażenia wirusowe)	→ Czasowe wstrzymanie leczenia → Wznowienie leczenia w chwili normalizacji stężenia bilirubiny i powrotu aktywności AST i ALT do $\leq$ 2,5 × GGN ↓ I redukcja dawki (2 × 200 mg → 2 × 150 mg) → Nawrót działania niepożądanego lub inne działanie niepożądane wymagające czasowego wstrzymania leczenia ↓ II redukcja dawki (2 × 150 mg → 2 × 100 mg) → Nawrót działania niepożądanego lub inne działanie niepożądane wymagające czasowego wstrzymania leczenia ↓ Zakończenie leczenia
↑ AST i/lub ALT do > 3 × GGN i ↑ bilirubiny do $\geq$ 2 × GGN i ↑ ALP do < 2 × GGN		→ W przypadku braku alternatywnej przyczyny zakończyć leczenie nintedanibem

ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza zasadowa; ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) — wspólne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych; G (*grade*) — stopień toksyczności; GGN — górna granica normy

**Tabela 4. Neutropenia i gorączka neutropeniczna według kryteriów *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [11]**

Parametr	G1	G2	G3	G4	G5
Neutropenia	Neutrofile od < DGN do 1500/m <sup>3</sup>	Neutrofile od < 1500 do 1000/m <sup>3</sup>	Neutrofile od < 1000 do 500/m <sup>3</sup>	Neutrofile < 500/m <sup>3</sup>	–
Gorączka neutropeniczna	–	–	Neutrofile < 1000/m <sup>3</sup> z temperaturą > 38,3°C w pojedynczym pomiarze lub $\geq$ 38°C w 2 pomiarach w odstępie co najmniej godziny	Powikłanie zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja	Zgon chorego

DGN — dolna granica normy

platyny. Najczęstsze działania niepożądane nintedanibu obejmują biegunkę, nudności oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz. Powikłania te mają najczęściej łagodne lub umiarkowane nasilenie, są odwracalne i poddają się leczeniu objawowemu. Kluczowe znaczenie ma edukacja chorego w zakresie możliwych działań niepożądanych oraz sposobu radzenia sobie z nimi. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia możliwa jest dwukrotna redukcja dawki nintedanibu.

## Piśmiennictwo

- Hilberg F., Roth G., Krssak M. i wsp. BIBF1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008; 68: 4774–4782.
- Reck M., Kaiser R., Mellemegaard A. i wsp. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 143–155.
- Grohe C., Gleiber W., Haas S. i wsp. Nintedanib plus docetaxel after progression on immune checkpoint inhibitor therapy: insights from

- VARGADO, a prospective study in patients with lung adenocarcinoma. *Fut. Oncol.* 2019; 15: 2699–2706.
4. Corral J., Majem M., Rodriguez-Abreu D. i wsp. Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU program. *Clin. Transl. Oncol.* 2019; 21: 1270–1279.
  5. Capelletto E., Migliorino M., Morabito M. i wsp. Final results of the SENECA (SEcond line NintEdanib in non-small cell lung CAncer) trial. *Lung Cancer* 2019; 134: 210–217.
  6. Reck M., Mellemaard A., von Pawel J. Anti-angiogenic-specific adverse events in patients with non-small cell lung cancer treated with nintedanib plus docetaxel. *Lung Cancer* 2015; 90: 267–273.
  7. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>.
  8. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130020/anx\\_130020\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130020/anx_130020_pl.pdf).
  9. [http://chpl.com.pl/data\\_files/2011-10-05\\_lmodium\\_ChPL.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2011-10-05_lmodium_ChPL.pdf).
  10. <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=rea-sec+chpl&ie=UTF-8&oe=UTF-8>
  11. [www.ctep.cancer.gov](http://www.ctep.cancer.gov).
  12. [www.eortc.org](http://www.eortc.org).
  13. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_pl.pdf).
  14. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na 2019 rok; <http://onkologia.zalecenia.med.pl>.