- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.127 Tue, 15 Jul 2025, 23:04:08

Tossicità da nuovi farmaci: alpharadin e nintedanib

Claudia Caserta
Sonia Fatigoni

Struttura Complessa
Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Alpharadin è il primo radiofarmaco emittore di particella alfa ad essere stato approvato dall'FDA e dall'EMA per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note. Il radium-223 si lega selettivamente alle aree di aumentato turnover osseo, prevalentemente nelle metastasi ossee osteoblastiche dove causa un effetto antitumorale citotossico. Il trattamento è complessivamente ben tollerato: le tossicità più frequentemente osservate sono la soppressione midollare, in particolare trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, e le complicanze gastrointestinali, diarrea, nausea e vomito.

Nintedanib è un inibitore di tirosin-kinasi, che blocca i recettori di VEGF, FGF e PDGF e quindi tre distinte *pathway* proangiogeniche. Nintedanib è stato di recente approvato dall'EMA in associazione a docetaxel per il trattamento in seconda linea di tumori del polmone non microcitoma ad istologia adenocarcinoma localmente avanzati, metastatici (stadi IIIB/IV) o recidivati sulla base di uno studio di fase III che ha evidenziato, rispetto a docetaxel + placebo, un aumento della PFS e dell'OS. Il profilo di tossicità è buono, con gli eventi collaterali più frequenti (diarrea, aumento degli enzimi epatici ALT e AST) in genere facilmente gestibili con terapie di supporto e/o riduzioni di dose del farmaco. Sono in corso studi di fase II e III per valutarne il ruolo nel tumore del colon-retto, rene, epatocarcinoma, mesotelioma pleurico.

Parole chiave. *Alpharadin, carcinoma prostatico, nintedanib, tumore del polmone.*

SUMMARY

New drugs toxicity: alpharadin e nintedanib

Alpharadin is the first alpha emitter drug approved by FDA and EMA for treatment of progressive castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases and no known visceral metastases. Radium-223 selectively binds to areas of increased bone turnover in bone metastases, especially within the microenvironment of osteoblastic metastases, inducing a potent and highly localized cytotoxic effect in the target areas. Treatment is well tolerated with minimal myelotoxicities, thrombocytopenia, neutropenia, leucopenia, and gastrointestinal toxicities, diarrhea, nausea and vomiting.

Nintedanib is a tirosin-kinasi inhibitor that blocks the receptors of VEGF, FGF and PDGF, so it blocks three distinct proangiogenic pathways. Recently EMA approved nintedanib in combination with docetaxel for the second-line treatment of non small cell lung cancer with adenocarcinoma histology, locally advanced, metastatic (stage IIIB/IV) or recurrent. The approval is based on the results of a phase III randomized trial that evaluated nintedanib + docetaxel versus placebo + docetaxel with an increased PFS and OS with the combination. The safety profile is manageable; the most frequent side effects are diarrhea and an increase of liver enzymes ALT e AST, generally manageable with supportive treatment and/or dose reduction. Phase II and III studies are evaluating the possible role of nintedanib for the treatment of colorectal, renal cell, hepatocellular carcinoma and of malignant pleural mesothelioma.

Key words. *Alpharadin, prostate cancer, nintedanib, lung cancer.*

Alpharadin nel carcinoma della prostata

Introduzione

La terapia di deprivazione androgenica è da diversi decenni il trattamento iniziale standard per gli uomini affetti da adenocarcinoma della prostata metastatico e si ottiene mediante castrazione chirurgica o medica con l'impiego di agonisti o antagonisti del *luteinizing-hormone releasing hormone* (LH-RH). La combinazione di un antiandrogeno alla castrazione medica offre un modesto vantaggio rispetto alla terapia con il solo agonista dell'LH-RH, prolungando la sopravvivenza globale a 5 anni dal 2 al 5%[1]. Circa l'80% dei pazienti ha un'iniziale risposta alla terapia di deprivazione androgenica, ma dopo circa due-tre anni, tutti i pazienti manifestano una progressione di malattia, passando ad una condizione definita di "resistenza alla castrazione" che è inevitabilmente fatale nell'arco mediamente di 20-24 mesi. La definizione di carcinoma della prostata resistente alla castrazione è stata recentemente standardizzata: richiede livelli di testosterone inferiori a 50 ng/dl (1,7 nmol/L) ed evidenza di una progressione del PSA e/o radiologica[2]. Più del 90% dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione ha un'evidenza radiologica di metastasi ossee, che sono la causa più frequente di morte, di disabilità, peggioramento della qualità di vita e aumento dei costi delle terapie per questi pazienti.

Le opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione sono state per molti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.127 Tue, 15 Jul 2025, 23:04:08

anni soltanto i tentativi di manipolazione ormonale di seconda linea, che producono risposte in una piccola percentuale di pazienti e la chemioterapia con docetaxel, che ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza globale e un rilevante beneficio clinico sia nei pazienti sintomatici che in quelli asintomatici[3]. Più recentemente il nostro armamentario terapeutico si è arricchito: due farmaci orali, inibitori del *pathway* del recettore degli androgeni, abiraterone ed enzalutamide, hanno dimostrato di prolungare significativamente la sopravvivenza globale nel trattamento dei pazienti con carcinoma della prostata resistente alla castrazione, sia quando impiegati prima che dopo la chemioterapia con docetaxel[4-7]; il chemioterapico cabazitaxel ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza rispetto al mitoxantrone in pazienti in progressione dopo docetaxel[8]; il radium-223 ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza globale e il tempo al primo evento scheletrico sintomatico in pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione in progressione dopo chemioterapia con docetaxel o non idonei a ricevere il docetaxel[9].

Efficacia ed eventi avversi

Radium-223 (alpharadin) è stato il primo farmaco alfa emittente ad essere stato approvato dalle autorità regolatorie come trattamento antitumorale. Il radium-223 mima il calcio e si lega selettivamente alle aree di aumentato turnover osseo, prevalentemente nelle metastasi ossee osteoblastiche. Il target del radium-223 è il minerale osseo idrossiapatite, un componente essenziale e primario della matrice inorganica dell'osso, che aumenta nelle aree di osso neoformato. In una lesione metastatica osteoblastica, le cellule tumorali sono miste all'idrossiapatite. Legandosi al suo target, il radium-223 emette particelle alfa ad alta energia che causano un'alta frequenza di rotture della doppia elica del DNA delle cellule tumorali adiacenti, con conseguente effetto citotossico. Il raggio di azione delle particelle alfa emesse dal radium-223 è inferiore a 100 μm, e questo spiega la rarità di effetti tossici sui tessuti sani adiacenti e in particolare sul midollo osseo.

Negli studi di fase I e II che hanno coinvolto pazienti con metastasi ossee, il radium-223 ha dimostrato di avere un profilo di tossicità favorevole, con lievi o moderati eventi avversi ematologici e gastrointestinali e nessuna tossicità dose-limitante osservata, neanche alla dose di 200 kBq/kg. I dati di farmacocinetica, biodistribuzione e dosimetria sono stati ottenuti in tre studi di fase I. Il farmaco viene somministrato come iniezione endovenosa lenta (generalmente di circa 1 minuto), viene incorporato nell'osso e nelle metastasi ossee, ed eliminato nel tratto gastrointestinale.

I risultati degli studi di fase 2 hanno suggerito un possibile beneficio in sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione con metastasi ossee, una significativa riduzione del dolore osseo e un miglioramento dei biomarker correlati alla malattia (per esempio fosfatasi alcalina ossea e PSA)[10].

Per valutare l'efficacia del radium-223, è stato condotto lo studio ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients), uno studio di fase III, randomizzato, in doppio-cieco, multicentrico, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del radium-223 rispetto al placebo in pazienti con carcinoma della prostata resistente alla castrazione. I pazienti erano eleggibili per lo studio se avevano almeno due metastasi ossee, assenza di note metastasi viscerali e di metastasi linfonodali di dimensioni maggiori di 3 cm, se erano giudicati non idonei a ricevere chemioterapia con docetaxel o avevano avuto una progressione di malattia durante o dopo chemioterapia con docetaxel. L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale. Gli obiettivi secondari comprendevano il tempo al primo evento scheletrico sintomatico e vari endpoint di risposta biochimica (tempo alla progressione del PSA e della fosfatasi alcalina). 921 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 2:1 a ricevere sei infusioni di radium-223 alla dose di 50 kBq/kg ogni 4 settimane o placebo. Il 43% dei pazienti trattati con radium-223 non aveva ricevuto in precedenza docetaxel, il 41% stava ricevendo bifosfonati, il 57% accusava dolore di grado 2-3 sulla scala OMS. All'analisi finale dei dati, la sopravvivenza globale è stata di 14,9 mesi nel gruppo del radium-223 e 11,3 mesi nel gruppo del placebo (HR 0,70; p<0,001). Tutti gli obiettivi secondari dello studio sono risultati a favore del radium-233 rispetto al placebo. Durante il trattamento con radium-223 è stato riportato un più lento deterioramento della qualità della vita rispetto al gruppo del placebo, secondo la valutazione eseguita mediante i questionari specifici EQ-5D e FACT-P.

Il trattamento con radium-223 è stato complessivamente ben tollerato. Il numero di pazienti che hanno avuto eventi avversi dopo aver ricevuto la terapia farmacologica è stato più basso nel gruppo del radium-223 rispetto al gruppo del placebo per gli eventi di ogni grado (558 dei 600 pazienti [93%] verso 290 di 301 pazienti [96%]), per gli eventi avversi di grado 3 o 4 (339 pazienti [56%] verso 188 pazienti [62%]), per gli eventi avversi gravi (281 pazienti [47%] verso 181 pazienti [60%]). La percentuale di interruzione della terapia dovuta ad eventi avversi è stata del 16% (99 pazienti) nel gruppo del radium-223 rispetto al 21% (62 pazienti) nel gruppo del placebo. Gli effetti collaterali ematologici e non-ematologici che si sono manifestati in almeno il 5% dei pazienti in entrambi i gruppi sono mostrati nella tabella I. Gli eventi avversi di grado 3 o 4 sono stati molto rari e sono stati riportati solo nell'1-2% dei pazienti nel gruppo della terapia sperimentale. Comunque non ci sono state significative differenze nella frequenza degli eventi avversi di grado 3 o 4 tra i due gruppi.

Trombocitopenia di qualsiasi grado si è manifestata nel 12% dei pazienti trattati con radium-223 e nel 6% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Trombocitopenia di grado 3 e 4 è stata osservata nel 6,3% dei pazienti trattati con radium-223 e nel 2% con il placebo. Nel gruppo dei pazienti trattati con radium-223, la frequenza di trombocitopenia di grado 3 e 4 è risultata più bassa tra i pazienti che in precedenza non avevano ricevuto docetaxel (2,8% verso 8,9%). Neutropenia di qualsiasi grado è stata riportata nel 5% dei pazienti trattati con radium-223 e nell'1% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Neutropenia febbrile di grado 3 è stata riportata in un solo paziente (<1%) nel gruppo del radium-223 e in un paziente (<1%) nel gruppo del placebo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.127 Tue, 15 Jul 2025, 23:04:08

Tabella I. ***Eventi avversi più frequenti con radium-223.***

	Radium-223 (N=600)	*Placebo (N=301)*
Tossicità	*Tutti i gradi N (%)*	*Tutti i gradi N (%)*
Anemia	187 (31)	92 (31)
Trombocitopenia	69 (12)	17 (6)
Neutropenia	30 (5)	3 (1)
Stipsi	108 (18)	64 (21)
Diarrea	151 (25)	45 (15)
Nausea	213 (36)	104 (35)
Vomito	111 (18)	41 (14)
Astenia	35 (6)	18 (6)
Fatigue	154 (26)	77 (26)
Deterioramento dello stato generale	27 (4)	21 (7)
Ritenzione di liquidi	76 (13)	30 (10)
Piressia	38 (6)	19 (6)
Polmonite	18 (3)	16 (5)
Infezione urinaria	47 (8)	28 (9)
Perdita di peso	69 (12)	44 (15)
Anoressia	102 (17)	55 (18)
Dolore osseo	300 (50)	187 (62)
Debolezza muscolare	9 (2)	17 (6)
Frattura patologica	22 (4)	15 (5)
Vertigini	43 (7)	26 (9)
Compressione midollare spinale	25 (4)	23 (8)
Insonnia	27 (4)	21 (7)
Ematuria	30 (5)	15 (5)
Ritenzione urinaria	25 (4)	18 (6)
Dispnea	49 (8)	26 (9)

Complessivamente, la frequenza di neutropenia di grado 3 e 4 è risultata più bassa tra i pazienti che in precedenza non avevano ricevuto docetaxel rispetto a quelli che lo avevano ricevuto (0,8% verso 3,2%). Soltanto un paziente nel gruppo del radium-223 ha presentato un evento avverso ematologico di grado 5 considerato potenzialmente correlato al farmaco: una trombocitopenia in un paziente che è morto per una polmonite con grave ipossiemia, senza evidenza di sanguinamento.

In conclusione, la soppressione midollare è l'evento avverso più grave riportato durante il trattamento con radium-223. Pertanto, i parametri ematologici dei pazienti devono essere determinati al basale e prima di ogni dose di terapia. I pazienti con evidenza di riserva midollare ridotta, ad esempio dopo una precedente chemioterapia e/o radioterapia o pazienti con avanzate e diffuse infiltrazioni ossee, devono essere trattati con cautela.

La sicurezza del radium-223 in pazienti con malattie infiammatorie intestinali non è stata studiata. Considerando l'escrezione fecale del radium-223, le radiazioni potrebbero causare un aggravamento dell'infiammazione acuta intestinale. Non si ritiene altresì necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (>65 anni) o nei pazienti con insufficienza epatica e renale.

Nintedanib nel carcinoma polmonare

Nintedanib è un inibitore potente e specifico dei recettori di VEGF, FGF e PDGF; è in grado, inoltre, di legare con minore potenza anche altre chinasi, come RET, FLT3 e la famiglia Src. La sua azione antitumorale è dovuta al blocco della crescita delle cellule endoteliali, muscolari lisce e dei periciti mediata da VEGF, PDGF o FGF[11]; si è dimostrato efficace, inoltre, nel trattamento della fibrosi polmonare idiopatica.

Il farmaco è somministrato per via orale ed è eliminato con la bile, dopo essere stato metabolizzato per la maggior parte attraverso una via indipendente dal citocromo P450. Dagli studi di fase I-II è emerso un buon profilo di sicurezza e una potenziale efficacia in diverse neoplasie solide[12].

Di recente tale farmaco è stato autorizzato dalla FDA e dall'EMA per l'utilizzo in seconda linea negli adenocarcinomi polmonari localmente avanzati, metastatici o recidivati, in associazione a docetaxel, sulla base dei dati di uno studio pubblicato nel 2014, ed è in fase di studio anche in altri tumori, come colon-retto, rene, mesotelioma pleurico, epatocarcinoma[13].

Lo studio che ha portato all'autorizzazione nel polmone (LUME-Lung 1) è uno studio di fase III, randomizzato, doppio-cieco, controllato, che ha valutato su 1314 pazienti con carcinoma polmonare in progressione dopo una prima linea di terapia, la combinazione di docetaxel 75 mg/m^2 giorno 1 e nintedanib 200 mg x2/die per via orale giorni 2-21 ogni 3 settimane verso docetaxel + placebo[14].

Lo studio aveva come endpoint primario la PFS valutata ad un'analisi ad interim dopo 714 eventi; l'endpoint secondario era la OS valutata a 1121 eventi, in un ordine prestabilito: prima i pazienti con adenocarcinoma in progressione entro 9 mesi dall'inizio della prima linea, poi in tutti i pazienti con adenocarcinoma, infine in tutti i pazienti. La PFS è risultata di 3,4 mesi verso 2,7 mesi dopo un follow-up mediano di 7,1 mesi sul totale dei pazienti, senza differenze importanti per gli adenocarcinomi o i carcinomi squamosi; ad un follow-up mediano di 31,7 mesi, la OS è risultata di 10,9 mesi verso 7,9 mesi per il primo gruppo di pazienti, 12,6 verso 10,3 mesi per il secondo gruppo e 10,1 mesi verso 9,1 (non significativa) nel totale dei pazienti.

Per quanto riguarda il profilo di tossicità, il farmaco appare abbastanza maneggevole, con la maggior parte delle tossicità gestibile con terapie di supporto o riduzioni di dose. L'evento avverso più frequente nel braccio di combinazione è risultato essere la diarrea (42,3% verso 21,8%); altri eventi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.127 Tue, 15 Jul 2025, 23:04:08

frequenti erano: abbassamento dei neutrofili (37,1% verso 35,9%), fatigue (30,4% verso 26,9%), aumento delle ALT (28,5% verso 8,4%), riduzione dei globuli bianchi (24,5% verso 24,4%), nausea (24,2% verso 18%), aumento delle AST (22,5% verso 6,6%), riduzione dell'appetito (22,2% verso 15,6%), dispnea (19,0% verso 16,8%), vomito (16,9% verso 9,3%). Le tossicità di grado 3 che sono risultate più frequenti nel braccio della combinazione rispetto a docetaxel, sono risultate la diarrea (6,6% verso 2,6%), un aumento reversibile di ALT (7,8% verso 0,9%) e AST (3,4% verso 0,5%). Va sottolineato che 35 pazienti nel braccio con la combinazione e 25 nel braccio con docetaxel sono morti per eventi collaterali possibilmente non dovuti a progressione di malattia (sepsi, polmoniti, insufficienza respiratoria, embolia polmonare). Una riduzione di dose di nintedanib/placebo è stata richiesta nel 18,6% verso 6,3% dei casi per tossicità gastroenterica o alterazione di ALT e AST; quella del docetaxel nel 15,6% verso 11,9% nella maggioranza dei casi per tossicità ematologica. L'incidenza di eventi avversi in genere associati agli anti-angiogenetici (come ipertensione arteriosa, sanguinamenti, perforazioni gastrointestinali) è risultata simile fra i due gruppi.

Per la gestione della diarrea è raccomandato un trattamento sintomatico (idratazione e antidiarroici come la loperamide) fin dai primi segni; se ciò non è sufficiente, si può sospendere temporaneamente o ridurre il dosaggio di nintedanib. Anche per la gestione della nausea e del vomito sono consigliati farmaci di supporto come steroidi o 5HT3 antagonisti ed eventualmente la sospensione/riduzione del farmaco. Per la prevenzione della neutropenia febbrile risultata più frequente nel braccio di combinazione (7,4% verso 4,9%), si raccomanda il monitoraggio dell'emocromo. L'aumento delle transaminasi è in genere transitorio; nei casi di aumento di AST e/o ALT ≥ 2,5 x ULN (upper limit normal, limite superiore della norma) associato ad aumento della bilirubina totale ≥1,5 x ULN o in caso di aumento delle transaminasi > 5 x ULN, è richiesta una riduzione del farmaco; in caso di aumento di AST e/o ALT ≥ 3 x ULN associata ad aumento della bilirubina a ≥ 2 x ULN e ad ALP < 2 x ULN è raccomandata l'interruzione permanente del trattamento. La riduzione di dose prevede un primo scalino a 150 mg x2/die e un secondo scalino a 100 mg x2/die. Si segnala, infine, che il prodotto può dare allergie nei pazienti con ipersensibilità alla soia e alle arachidi, in quanto tra gli eccipienti c'è la lecitina di soia.

Recentemente è stata pubblicata anche un'analisi dei "self-report outcomes" (PROs) per i sintomi e la qualità di vita dei pazienti arruolati nello studio[15]. La valutazione veniva effettuata attraverso i 30 item del Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) dell'EORTC, i 13 item del supplemento specifico per il tumore del polmone (QLQ-LC13), e il questionario per malattia in genere Euro-QoL, comprendente i questionari EQ-5D e EQ-visual analogue scale (VAS). Sono stati valutati circa l'80% dei pazienti arruolati nello studio e circa il 70% ha compilato i questionari alla visita di fine trattamento.

L'analisi non ha evidenziato differenze significative nel tempo di deterioramento dello stato di salute globale/QoL, o in sintomi come tosse, dispnea e dolore; non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa nei questionari EQ-5D ed EQ-VAS. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma alcuni item sono risultati a vantaggio della combinazione rispetto al docetaxel (tempo di deterioramento della qualità di vita, tempo di deterioramento per disturbi gastrointestinali, comparsa di dolore a braccia e spalle).

All'ASCO 2013 è stato presentato uno studio (LUME-Lung 2) randomizzato, doppio-cieco, placebo-controllato[16] che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di nintedanib 200 mg x2/die per via orale giorni 2-21 più pemetrexed 500 mg/m^2 giorno 1 ogni 3 settimane verso placebo + pemetrexed in tumori polmonari non-microcitomi non-squamosi stadio IIIB/IV o recidivati: l'endpoint primario era la PFS. Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo l'arruolamento di 713 dei 1300 pazienti previsti, perché la prima analisi di futilità ha giudicato futile lo studio e l'endpoint primario probabilmente non raggiungibile. La PFS è risultata 4,4 mesi verso 3,6 mesi; la OS non era diversa fra i due gruppi. Non si sono evidenziati problemi particolari riguardo alla tossicità; gli eventi avversi di grado 3 risultati più frequenti nel braccio con la combinazione sono aumento di ALT (23% verso 7%), ALT (12% verso 2%) e diarrea (3% verso 1%); non c'erano differenze riguardo a ipertensione, sanguinamenti, trombosi, mucositi o neuropatie di grado 3.

In conclusione possiamo dire che nintedanib è un triplo inibitore di kinasi pro-angiogeniche, con un buon profilo di tossicità; la sua combinazione con docetaxel è un'opzione di trattamento nella seconda linea di pazienti con adenocarcinomi del polmone[17,18]; studi di fase II ne stanno valutando il ruolo nel carcinoma renale, nell'epatocarcinoma e nel mesotelioma pleurico e uno studio di fase III è in corso nel tumore del colon-retto[13]. •

Bibliografia

1. *Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and metaanalysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 2002; 95: 361-76.*
2. *Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008; 26: 1148-59.*
3. *Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1502-12.*
4. *de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1995-2005.*
5. *Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013; 368: 138-48.*
6. *Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012; 367: 1187-97.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.127 Tue, 15 Jul 2025, 23:04:08

7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 424-33.
8. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147-54.
9. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013; 369: 213-23.
10. Lewis B, Chalhoub E, Chalouhy C, Sartor O. Radium-223 in bone-metastatic prostate cancer: current data and future prospects. Oncology 2015; 29: 483-8.
11. Reck M, Heigener D, Reinmuth N. Nintedanib for the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer. Expert Rev Clin Pharmacol 2014; 7: 579-90.
12. Syrios J, Nintos G, Georgoulias V. Nintedanib in combination with docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2015; 15: 875-84.
13. Reck M, Mellemgaard A. Emerging treatments and combinations in the management of NSCLC: clinic potential of nintedanib. Biologics 2015; 9: 47-56.
14. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-celll lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15: 143-55.
15. Novello S, Kaiser R, Mellemgaard A, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of secon-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. Eur J Cancer 2015; 51: 317-26.
16. Hanna N, Kaiser R, Kim J-H, et al. LUME-Lung 2: a multicenter, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small lung cancer after failure of first line chemotherapy. J Clin Oncol 2013; 31 (Suppl) abstr. 8034.
17. Popat S, Mellemgaard A, Fahrbach K, et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. Future Oncol 2015; 11: 409-20.
18. Dhillon S. Nintedanib: a review of its use as second-line treatment in adults with advanced non-small cell lung cancer of adenocarcinoma histology. Target Oncol 2015; 10: 303-10.