

# BrEAsT cancer

RESEARCH  
AND UPDATES  
ON FIGHTING  
BREAST CANCER

 NOVARTIS

**Studio COMPLEMENT-1:  
Sicurezza ed efficacia  
di KISQALI® + ET  
nella reale pratica clinica<sup>1</sup>**

# KISQALI® IN COMBINAZIONE CON DIVERSI PARTNER ORMONALI

Il trattamento con inibitori delle CDK4/6 in aggiunta alla terapia endocrina (ET) è ormai considerato la terapia standard per diversi tipi di pazienti con aBC HR+/HER2-, grazie al rilevante aumento della sopravvivenza globale (OS) e della sopravvivenza libera da progressione (PFS).<sup>2</sup>



**KISQALI® + ET**  
ha dimostrato un **beneficio clinico superiore alla monoterapia** nelle pazienti in premenopausa e in postmenopausa con aBC HR+/HER2- trattate in numerosi studi clinici.<sup>1</sup>

*aBC: tumore della mammella avanzato; HER2: recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; HR: recettori ormonali*

Le donne in premenopausa e quelle con metastasi viscerali o al sistema nervoso centrale (SNC) sono ritenute quelle con peggior prognosi e pertanto potrebbero essere candidate con più probabilità alla chemioterapia in prima linea, invece della terapia ormonale.<sup>1</sup>

I gruppi di pazienti con prognosi peggiore sono spesso escluse dagli studi clinici, e questo limita il numero di evidenze a disposizione sul regime terapeutico ottimale in queste tipologie di pazienti.<sup>3</sup>



Le LINEE GUIDA ESMO 2021 raccomandano l'uso della chemioterapia in prima linea solo in pazienti con una rapida progressione clinica, una crisi viscerale che determina una prognosi infausta, oppure laddove ci sia la necessità di un maggior controllo dei sintomi e/o della malattia.<sup>4</sup>

*SNC: sistema nervoso centrale*



**Obiettivo:** valutare l'efficacia e la sicurezza di KISQALI® in combinazione con letrozolo, in una popolazione ampia e più rappresentativa dei pazienti osservati nella normale pratica clinica.<sup>1</sup>

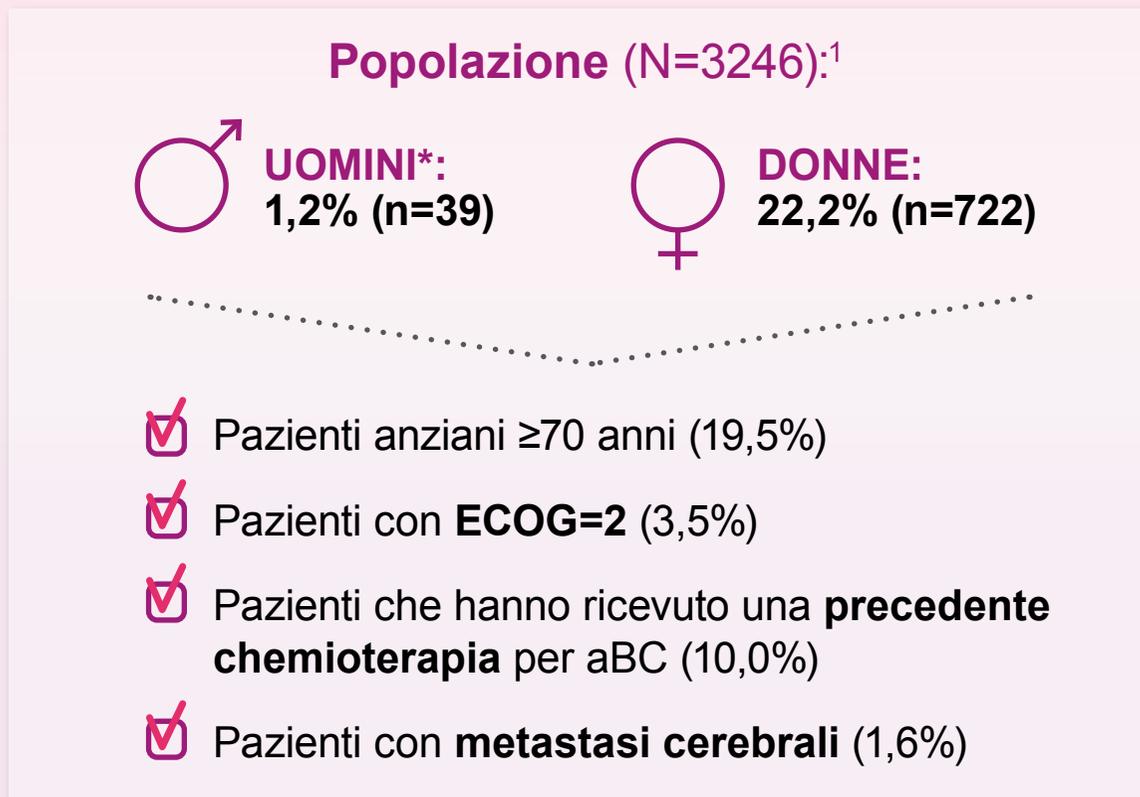
CompLEEment-1 è studio di fase IIIb multicentrico a singolo braccio di trattamento:<sup>1</sup>

- ✓ KISQALI® (600 mg/giorno, ciclo di 3 settimane) + Letrozolo (2,5 mg/giorno)
- ✓ Pazienti potevano essere in trattamento anche con goserelina o leuprolide (giorno 1 e giorno 28)

- ✓ Donne in qualsiasi stato menopausale e uomini con tumore alla mammella HR+/HER2-, trattati con ≤1 linea di CT e nessuna linea di ET per malattia avanzata
- ✓ Durata media del follow-up: 25,4 mesi<sup>1</sup>
- ✓ Durata media del trattamento: 17,5 mesi<sup>1</sup>

UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI HR+/HER2- (NON PRECEDENTEMENTE TRATTATA CON ET) CHE RAPPRESENTA PIÙ DA VICINO LA PRATICA CLINICA<sup>1</sup>

 Figura originale in Appendix



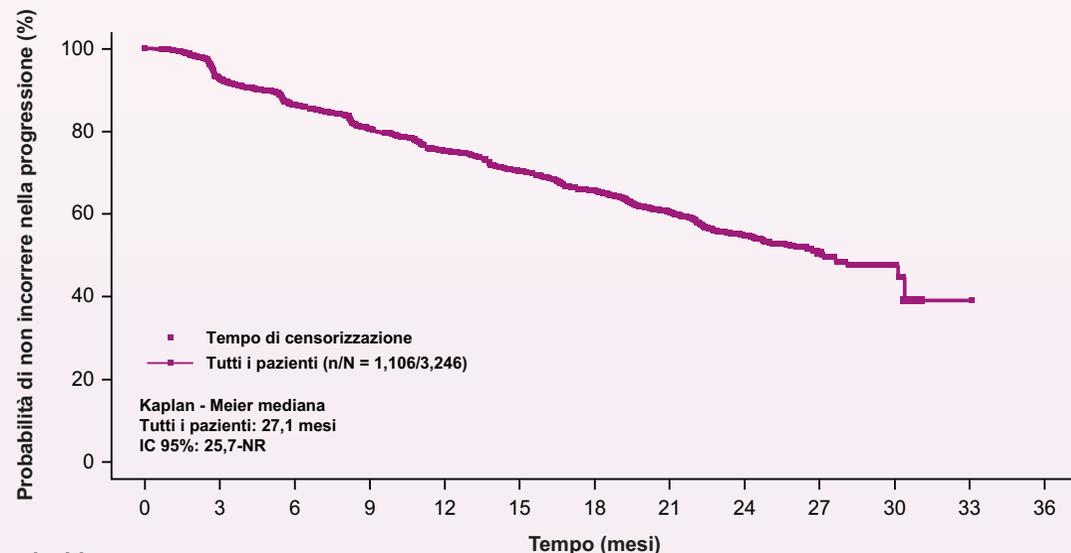
Elaborato da Tab. 1 Rif. 1

\*KISQALI non ha indicazioni sulla popolazione maschile. Vedere sotto le indicazioni di prodotto

aBC: tumore della mammella avanzato; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ET: terapia endocrina; HER2: recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; HR: recettori ormonali

**Tempo medio alla progressione: 27,1 mesi (IC 95%: 25,7-nr)**  
**Probabilità che non si verifichi l'evento a 24 mesi: 54,7% (IC 95%: 52,5-56,8)**

## TEMPO ALLA PROGRESSIONE **COMPLEMENT-1**



N. a rischio

Tempo (mesi)

Pazienti

3,246 2,594 2,265 2,044 1,848 1,673 1,500 991 460 116 19 1 0

NELLO STUDIO COMPLEMENT-1  
 LA PFS MEDIANA È DI 26,7 MESI  
 ED È NUMERICAMENTE SIMILE  
 A QUELLA MISURATA  
 NEGLI STUDI MONALEESA 2 E 7.  
**L'EFFICACIA DI KISQALI®**  
 MISURATA NEGLI STUDI CLINICI È  
**RAGGIUNGIBILE NELLA PRATICA  
 CLINICA.<sup>1</sup>**

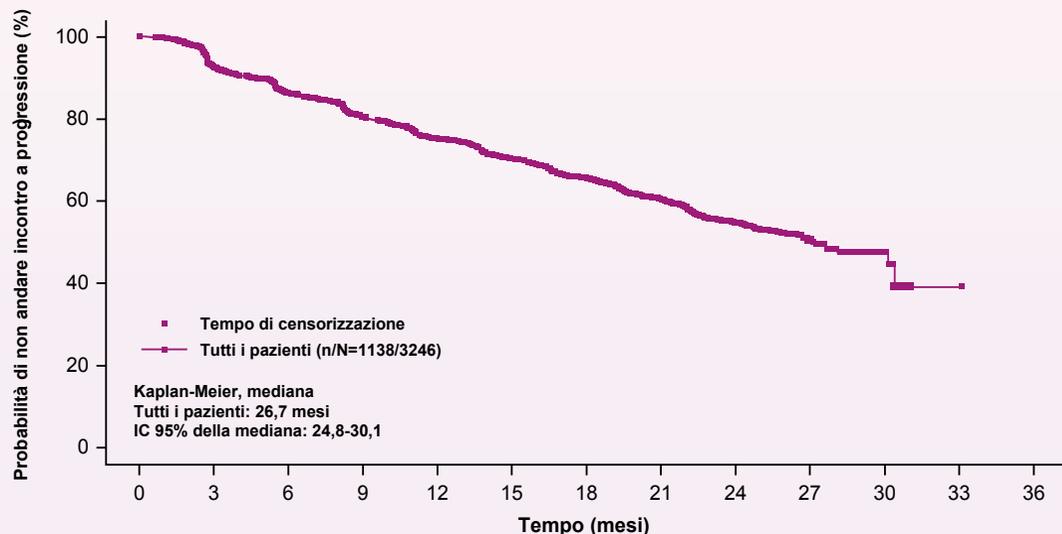
Figura  
 originale  
 in Appendix

Figura elaborata da Fig. 1 Rif. 1

NR: non raggiunto; PFS: sopravvivenza libera da progressione

## ANALISI ESPLORATIVA: PFS<sup>1</sup>

### PFS COMPLEMENT-1



#### Numero dei pazienti a rischio

Tempo (mesi)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Tutti i pazienti	3,246	2,594	2,265	2,044	1,848	1,673	1,500	991	460	116	19	1	0

NELLO STUDIO  
 COMPLEMENT-1 LA PFS  
 MEDIANA È DI 26,7 MESI  
 ED È NUMERICAMENTE  
 SIMILE A QUELLA  
 MISURATA NEGLI STUDI  
 MONALEESA 2 E 7<sup>1</sup>

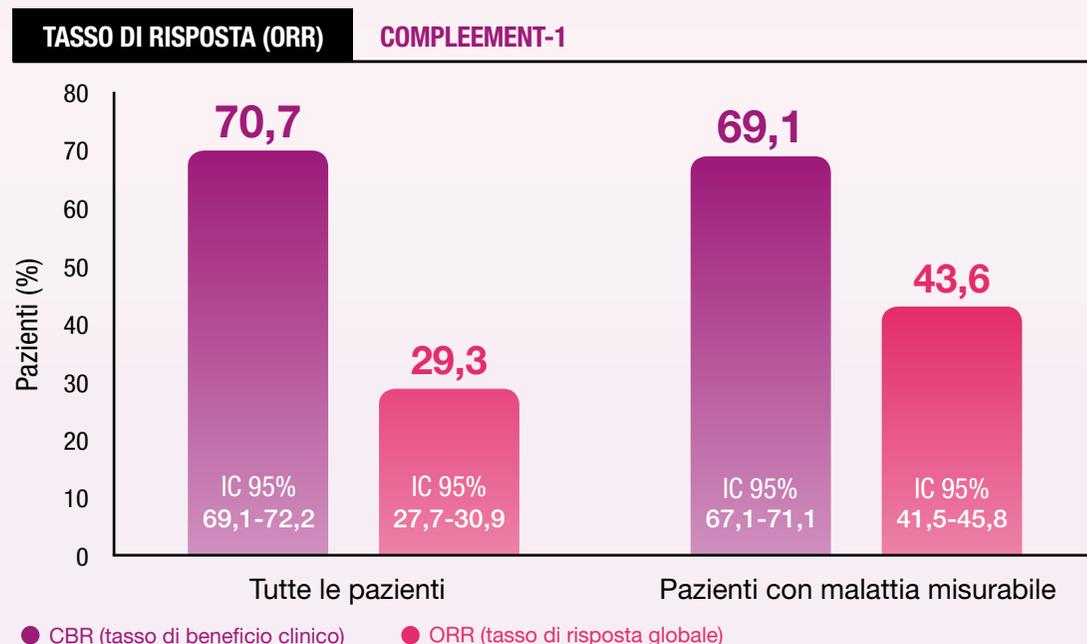

 Figura  
 originale  
 in Appendix

Figura elaborata da Immagine Supplement Online 4 Rif. 1

PFS: sopravvivenza libera da progressione

Tempo medio alla progressione: **27,1 mesi** (IC 95%: 25,7-nr)

Probabilità che non si verifichi l'evento a 24 mesi: **24,7%** (IC 95%: 52,5-56,8)



La ORR include le percentuali di pazienti con CR e PR; la CBR include le percentuali di pazienti con CR, PR, e la percentuale di pazienti con malattia stabile sommata a quella di pazienti senza CR ne progressione di malattia alla settimana  $\geq 24$ .

I DATI DI EFFICACIA E SICUREZZA DI KISQALI® NELLO STUDIO COMPLEEMENT-1 SONO PARAGONABILI A QUELLI OSSERVATI NEGLI STUDI MONALEESA, E **SUPPORTANO L'USO DI KISQALI® + LET NEL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA<sup>1</sup>**

Figura originale in Appendix

Figura elaborata da tab 4 di Rif. 1

**SOTTOANALISI IN GRUPPI DI PAZIENTI DI SPECIALE INTERESSE CLINICO<sup>3</sup>**

- ✓ Pazienti trattati precedentemente con chemioterapia per malattia avanzata – PC - (n=194);
- ✓ ECOG PS=2 - ECOG2 (n=112)
- ✓ Pazienti con metastasi viscerali e PC (n=146)
- ✓ Pazienti con metastasi viscerali e ECOG2 (n=77)\*
- ✓ Pazienti con metastasi cerebrali (n=51)

	Tempo medio alla progressione (IC 95%)	ORR	CBR
<b>Precedente chemioterapia</b>	18,4 (13,2-21,3)	35,5%	64,2%
<b>ECOG2</b>	19,5 (13,5-NE)	33,8%	52,8%
<b>Metastasi viscerali e precedente chemioterapia</b>	13,7 (9,0-19,5)	34,4%	60,7%
<b>Metastasi viscerali e ECOG2</b>	18,8 (11,0-24,5)	37,3%	57,6%

 Figura originale in Appendix

**I RISULTATI DELLA SOTTOANALISI SU PAZIENTI CON UNA MALATTIA PIÙ AGGRESSIVA E UNA PROGNOSI SFAVOREVOLE SUPPORTANO L'USO INIZIALE DEGLI INIBITORI DELLE CDK4/6 E L'UTILIZZO DELLA CHEMIOTERAPIA SOLO NEI PAZIENTI CON CRISI VISCERALE<sup>3</sup>**

Elaborazione da Fig. 2 e Fig. 3 Rif. 3

\* L'efficacia e la sicurezza di ribociclib non sono state studiate nelle pazienti con malattia viscerale critica.<sup>5</sup> Kisqali® può essere prescritto in pazienti con ECOG da 0 a 2.<sup>6</sup>

CBR: tasso di beneficio clinico; ECOG PS: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status; NE: non valutabile; ORR: tasso di risposta globale; PC: precedente chemioterapia

## STUDIO COMPLEMENT-1: PAZIENTI CON METASTASI CEREBRALI



- ✓ Fino al 30% dei pazienti con diagnosi di aBC può presentare metastasi al SNC\*
- ✓ La presenza di metastasi al SNC è un fattore prognostico sfavorevole e limita le opzioni terapeutiche a causa della barriera ematoencefalica<sup>3</sup>

### STUDIO COMPLEMENT-1

Analisi del sottogruppo di 51 pazienti con metastasi nel SNC.\*\*



I RISULTATI DELLA SOTTO-ANALISI SU PAZIENTI CON UNA MALATTIA PIÙ AGGRESSIVA E UNA RIDOTTA PROGNOSI SUPPORTANO L'USO INIZIALE DEGLI INIBITORI DELLE CDK4/6 E L'UTILIZZO DELLA CHEMIOTERAPIA SOLO NEI PAZIENTI CON CRISI VISCERALE<sup>3</sup>

Figura originale in Appendix

Rielaborazione da Fig. 2 e 3, e dati testuali di Rif. 3

\* L'efficacia e la sicurezza di ribociclib non sono state studiate nelle pazienti con malattia viscerale critica.<sup>5</sup> Kisqali® può essere prescritto se le metastasi cerebrali sono clinicamente stabili da almeno 4 settimane.<sup>6</sup>

\*\* CARATTERISTICHE DEL SOTTOGRUPPO

Donne in qualsiasi stato menopausale e uomini con tumore alla mammella HR+ /HER2-, trattati con ≤1 linea di CT e nessuna linea di ET per malattia avanzata.

Trattamento con KISQAL® in combinazione con LET. Durata mediana del trattamento: 16,8 mesi.

aBC: tumore della mammella avanzato; CBR: tasso di beneficio clinico; NR: non raggiunto; ORR: tasso di risposta globale; SNC: sistema nervoso centrale

## STUDIO COMPLEEMENT-1: COORTE ITALIANA



### Lo studio ha arruolato in Italia 554 pazienti:<sup>7</sup>

- Eta media 58 anni
  - 1,1% uomini
  - 29,1% donne in premenopausa
  - 69,3% donne in postmenopausa
- Il 2,3% dei pazienti presenta una metastasi nel SNC e il 4,5% interessamento della pelle.

#### Efficacia:<sup>7</sup>

- ORR: 20,4% (IC 95%: 17,1%-24%)
- CBR: 69,7% (IC 95%: 65,7%-73,5%)

LA COORTE ITALIANA È LA PIÙ AMPIA POPOLAZIONE ORMONOSENSIBILE MAI INCLUSA IN UNO STUDIO CON INIBITORI DELLE CDK4/6: SONO STATI INCLUSI ANCHE PAZIENTI UOMINI (N=6) E CON METASTASI CEREBRALI (N=13)<sup>7</sup>

#### Sicurezza - eventi avversi più comuni:<sup>7</sup>

- Neutropenia (69,7%)
- Nausea (29,6%)
- Leucopenia (28,7%)

I RISULTATI DELLA COORTE ITALIANA CONFERMANO CHE IL PROFILO DI SICUREZZA DI KISQALI® + LET COME TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA PER I PAZIENTI CON aBC HR+/HER2- È NOTO E GESTIBILE<sup>7</sup>

**KISQALI® HA DIMOSTRATO IMPORTANTI BENEFICI CLINICI, IN SOTTOGRUPPI DI PAZIENTI DI INTERESSE CLINICO SPESSO SOTTORAPPRESENTATI NEGLI STUDI CLINICI<sup>3</sup>**

*aBC: tumore della mammella avanzato; CBR: tasso di beneficio clinico; HER2: recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; HR: recettori ormonali; LET: letrozolo; ORR: tasso di risposta globale; SNC: sistema nervoso centrale*



- Il programma degli studi MONALEESA ha evidenziato il beneficio del trattamento e il **profilo di sicurezza gestibile con ribociclib** in combinazione con AI o fulvestrant.<sup>8</sup>
- I dati di efficacia e sicurezza di KISQALI® nello studio Complement-1 **sono paragonabili a quelli osservati negli studi MonaLEESA, e supportano l'uso di KISQALI® + LET nel trattamento di prima linea**<sup>1</sup>

## STUDIO COMPLEMENT-1

### Eventi avversi più comuni (≥20%)<sup>1</sup>

- Neutropenia (74,5%)
- Nausea (35,9%)
- Leucopenia (27,3%)
- Fatigue (23,4%)
- Diarrea (21,3%)
- Artralgia (20,9%)
- Vomito (20%)

### Eventi avversi di grado 3-4 (>5%)<sup>1</sup>

- neutropenia e leucopenia (57,2% e 10,6%)
- aumento degli enzimi ALT (7,7%) e AST (5,7%)
- Alterazione intervallo QTcF (>60ms) nel 5,9%

### Eventi avversi più comuni nelle pazienti con metastasi nel SNC<sup>3</sup>

- Neutropenia (66,7%)
- Nausea (27,5%)
- Leucopenia (23,5%)

**I RISULTATI DI SICUREZZA NELLA SOTTO-ANALISI SU SPECIFICI SOTTOGRUPPI CON PEGGIORE PROGNOSI SONO STATI COERENTI CON QUELLI DELLA POPOLAZIONE GENERALE DELLO STUDIO COMPLEMENT-1: NON SONO STATI RILEVATI NUOVI SEGNALI DI SICUREZZA.<sup>3</sup>**

Elaborazione da Tab 3, Rif. 3

AI: inibitore dell'aromatasi; ALT: alanina aminotransferasi; AST: aspartato aminotransferasi; LET: letrozolo; QTcF: intervallo del QT corretto; SNC: sistema nervoso centrale

 Tabella originale in Appendix

KISQALI® È UN INIBITORE SELETTIVO DELLE CDK4/6 APPROVATO PER IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO AVANZATO O METASTATICO HR+/HER2-<sup>5</sup>

Le analisi sullo studio **CompLEEment-1** hanno dimostrato **efficacia e sicurezza** in un'ampia ed eterogenea coorte di pazienti<sup>1</sup>

I risultati relativi ai pazienti con **metastasi cerebrali** dello studio **CompLEEment-1** supportano l'uso di **KISQALI® + LET** in questo sottogruppo<sup>3</sup>

**KISQALI®** ha dimostrato, in sottogruppi di pazienti di interesse clinico spesso sottorappresentati negli studi clinici, importanti benefici clinici e ha confermato il valore di **KISQALI®** in questi pazienti<sup>3</sup>

**I risultati di sicurezza** nella sotto-analisi su specifici sottogruppi con peggiore prognosi **sono stati coerenti con quelli della popolazione generale dello studio Complement-1.**<sup>3</sup>

*HER2: recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; HR: recettori ormonali; LET: letrozolo*

1. De Laurentiis M et al., Breast Cancer Res Treat. 2021;189(3):689-699.
2. Prat A et al., J Clin Oncol. 2021;39(13):1458-1467.
3. Cottu P et al., The Breast. 2022; 62:75–83.
4. Cardoso F et al., Annals of Oncology. 2020; 31(12):1623-1649.
5. KISQALI® Riassunto delle caratteristiche di prodotto.
6. KISQALI® Nota AIFA.
7. De Laurentiis M et al., Annals of Oncology. 2019; 30(5):104-v142.
8. Yardley AD, Future Oncol. 2019; 15(23): 2673–2686.

**Indicazioni terapeutiche:** KISQALI®, in associazione a un inibitore dell'aromatasi o a fulvestrant, è indicato nelle donne con cancro della mammella in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), come terapia iniziale a base endocrina o in donne che hanno in precedenza ricevuto una terapia endocrina. In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).<sup>8</sup>

AIC	CONFEZIONE	Prezzo al pubblico (IVA 10%)*	Prezzo Ex-Factory*	Regime di fornitura	Classe
045618055	KISQALI® 200 mg compresse rivestite con film uso orale - blisters PCTFE/PVC - 63 compresse	€ 7.920,01	€ 4.798,84	RNRL	H
045618030	KISQALI® 200 mg compresse rivestite con film uso orale - blisters PCTFE/PVC - 42 compresse	€ 5.280,01	€ 3.199,23	RNRL	H

\*Al lordo delle riduzioni temporanee di legge alla data del deposito AIFA



**Table 1** Demographic and baseline characteristics of the ComPLEEment-1 study population

Demographic variable	All patients (N = 3,246)
Age (years), median (range)	58.0 (20-92)
Age category (years), n (%)	
< 65	2,173 (66.9)
65 to < 70	440 (13.6)
70 to < 75	324 (10.0)
≥ 75	309 (9.5)
Gender, n (%)	
Male	39 (1.2)
Female, premenopausal	722 (22.2)
Female, postmenopausal	2,485 (76.6)
Race, n (%)	
Caucasian	2,553 (78.7)
Asian	227 (7.0)
Black	29 (0.9)
Native American	18 (0.6)
Pacific Islander	1 (0.03)
Other or unknown	418 (12.9)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	26.8 (5.6)
ECOG performance status, n (%)	
0	1,964 (60.5)
1	1,161 (35.8)
2	112 (3.5)
Missing	9 (0.3)
Hormone receptor status, n (%)	
Estrogen receptor-positive	3,231 (99.5)
Estrogen receptor-negative	15 (0.5)
Progesterone receptor-positive	2,608 (80.3)
Progesterone receptor-negative	574 (17.7)
Progesterone receptor unknown	64 (2.0)
HER2 receptor status, n (%)	
Negative	3,244 (99.9)
Positive <sup>a</sup>	2 (0.1)
Histological grade, n (%)	
Well differentiated	297 (9.1)
Moderately differentiated	1,306 (40.2)
Poorly differentiated	626 (19.3)
Undifferentiated	30 (0.9)
Unknown or missing	987 (30.4)
Prior (neo) adjuvant ET, n (%)	
Fulvestrant	4 (0.1)
Tamoxifen	1,153 (35.5)
Toremifene	3 (0.1)
Anastrozole	322 (9.9)
Exemestane	143 (4.4)
Letrozole	626 (19.3)
Disease-free interval, n (%)	
<i>De novo</i> <sup>b</sup>	1,041 (32.1)
Non- <i>de novo</i> <sup>c</sup>	2,201 (67.8)
≤ 24 months	382 (11.8)

**Table 1** (continued)

Demographic variable	All patients (N = 3,246)
> 24 months	1,819 (56.0)
Missing	4 (0.1)
Metastatic sites, n (%)	
0	15 (0.5)
1	903 (27.8)
2	923 (28.4)
3	644 (19.8)
4	375 (11.6)
≥ 5	386 (11.9)
Site of metastases, n (%)	
Bone	2,409 (74.2)
Bone only	704 (21.7)
Breast	183 (5.6)
CNS	51 (1.6)
Visceral	1,992 (61.4)
Liver	862 (26.6)
Lung	1,416 (43.6)
Other	295 (9.1)
Skin	110 (3.4)
Lymph nodes	1,250 (38.5)
Other	163 (5.0)
Chemotherapy for advanced disease, n (%)	324 (10.0)

CNS central nervous system, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, ET endocrine therapy, HER2 human epidermal growth factor receptor-2, SD standard deviation

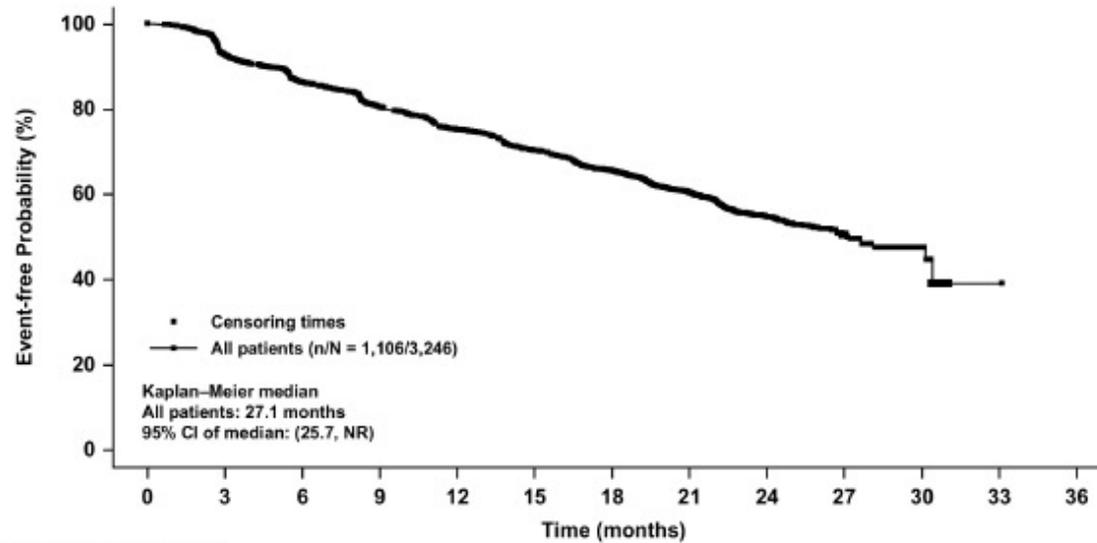
<sup>a</sup>After HER2+ status was confirmed, both patients were discontinued due to protocol deviation

<sup>b</sup>*De novo* includes patients with no date of first recurrence/progression or with a first recurrence/progression within 90 days of initial diagnosis without prior antineoplastic medication

<sup>c</sup>Non-*de novo* disease was calculated as the time from initial diagnosis to first recurrence/progression, categorized as ≤ 12 months, > 12 to ≤ 24 months, and ≥ 24 months

Values for all grade and grade ≥ 3 AEs, respectively, were as follows: 217 patients (6.7%) and 33 patients (1.0%) experienced QTcF prolongation, 526 patients (16.2%) and 249 patients (7.7%) experienced increased ALT, and 459 patients (14.1%) and 184 patients (5.7%) experienced increased AST (neutropenia values have already been stated) (See Online Resource 14). A > 60 ms increase from baseline in QTcF interval was observed in 189 (5.9%) patients, whereas a new QTcF of > 480 to ≤ 500 ms and > 500 ms was observed in 59 (1.8%) and 42 (1.3%) patients, respectively.

There were 1,716 (52.9%) patients and 597 (18.4%) patients who, because of neutropenia, required a ribociclib dose interruption or reduction, respectively. Otherwise, dose interruptions or reductions due to AEs were rare. The numbers of patients who experienced permanent drug discontinuation because of neutropenia, ALT increased,

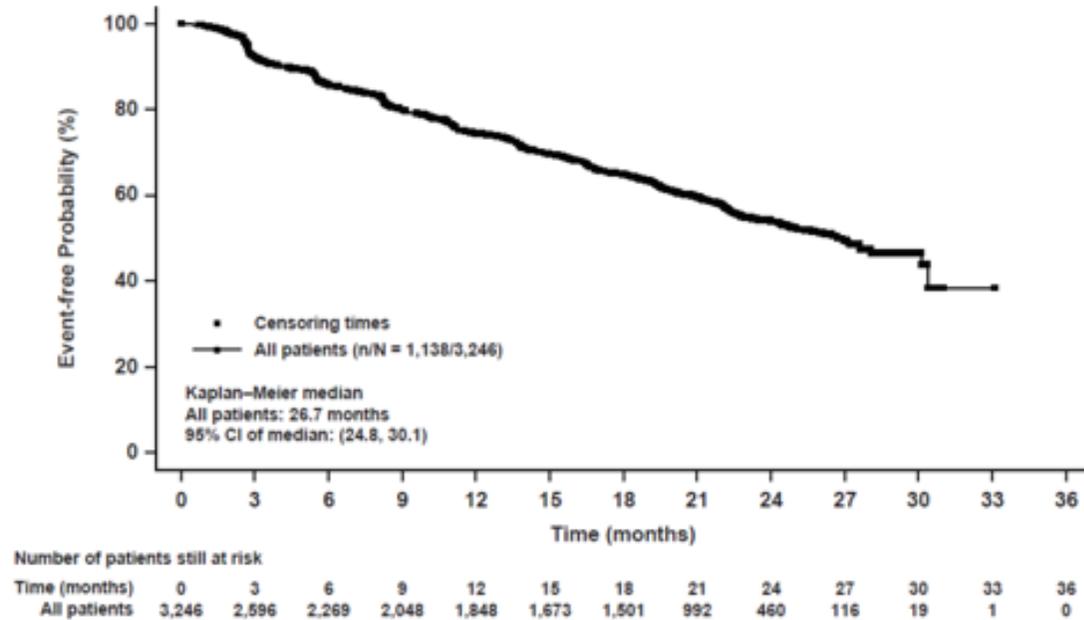


Number of patients still at risk													
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
All patients	3,246	2,594	2,265	2,044	1,848	1,673	1,500	991	460	116	19	1	0

Fig. 1 Kaplan-Meier plot of time to progression per local investigator assessment (full analysis set). *CI* confidence interval, *NR* not reached



**Online Resource 4.** Kaplan–Meier plot of progression-free survival as per local investigator’s assessment (full analysis set)



CI, confidence interval.



**Table 4** Efficacy results as per local investigator assessment (full analysis set)

All patients, <i>n</i> (%)	<i>N</i> = 3,246
<b>Best overall response</b>	
CR	99 (3.0)
PR	851 (26.2)
Non-CR/Non-PD <sup>a</sup>	952 (29.3)
SD	813 (25.0)
PD	178 (5.5)
Unknown	353 (10.9)
ORR: CR + PR [95% CI]	950 (29.3) [27.7–30.9]
CBR: CR + PR + (SD + non-CR/non-PD ≥ 24 weeks) [95% CI]	2,294 (70.7) [69.1–72.2]
<b>All patients, months (95% CI)</b>	
Median PFS	26.7 (24.8–30.1)
<b>Patients with measurable disease at baseline, <i>n</i> (%)</b>	
<b>Best overall response<sup>b</sup></b>	
CR	56 (2.7)
PR	851 (40.9)
SD	810 (39.0)
PD	134 (6.4)
Unknown	228 (11.0)
ORR: CR + PR [95% CI] <sup>b</sup>	907 (43.6) [41.5–45.8]
CBR: CR + PR + (SD + non-CR/non-PD ≥ 24 weeks) [95% CI] <sup>a,b</sup>	1,437 (69.1) [67.1–71.1]

Response classifications are defined in Online Resource 2

CBR clinical benefit rate, CI confidence interval, CR complete response, ORR overall response rate, PD progressive disease, PFS progression-free survival, PR partial response, SD stable disease

<sup>a</sup>Used instead of “Unknown” wherever possible (i.e., in situations where, based on available information, expert judgment could be used to identify equivocal progression [i.e., PD] or definitively rule this out)

<sup>b</sup>Percentages are based on population of patients with measurable disease at baseline

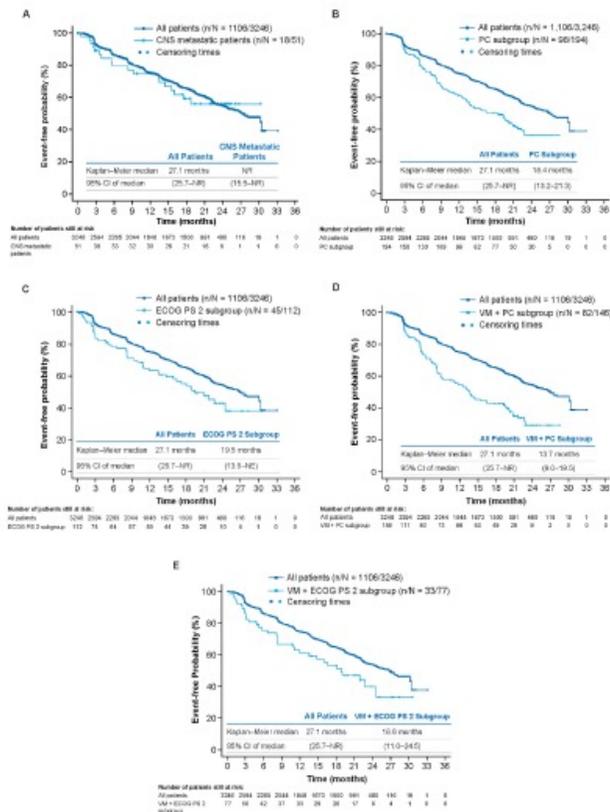
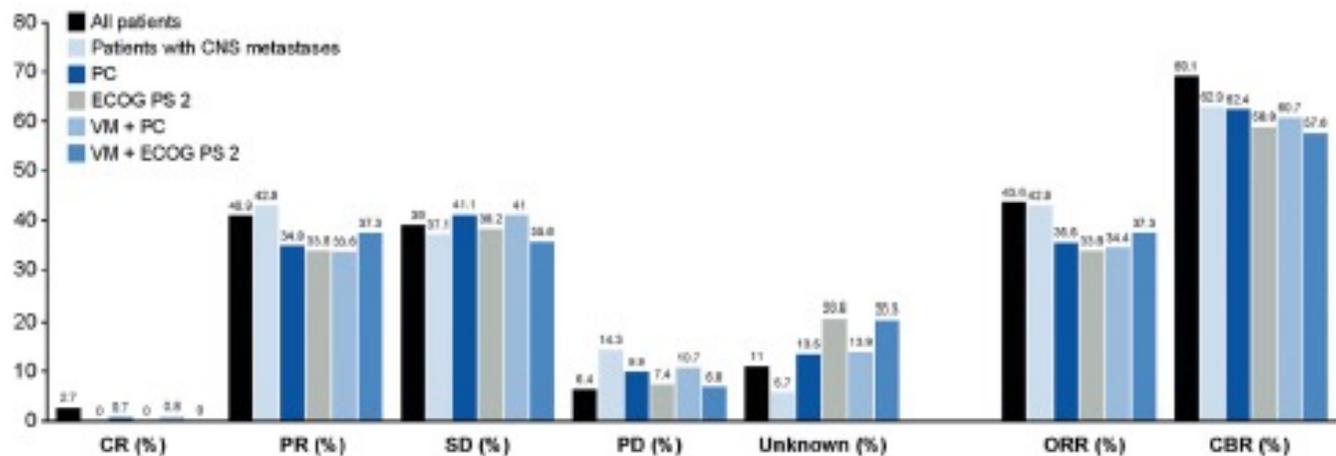


Fig. 2. Kaplan-Meier plot of time to progression (full analysis set). (A) Patients with CNS metastasis. (B) Patients who had received prior chemotherapy. (C) Patients with ECOG PS 2. (D) Patients with visceral metastases and who had received prior chemotherapy. (E) Patients with visceral metastases and ECOG PS 2. CI, confidence interval; CNS, central nervous system; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NE, not evaluable; NR, not reached; PC, prior chemotherapy; VM, visceral metastases.



**Fig. 3.** Best ORR and CBR (patients with measurable disease at baseline). ORR was calculated by CR + PR; CBR was calculated by CR + PR + (SD  $\geq$  24 weeks). CBR, clinical benefit rate; CNS, central nervous system; CR, complete response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ORR, overall response rate; PC, prior chemotherapy; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; VM, visceral metastases.



**Table 3**  
Overview of AEs (safety analysis set).

All Grades	All patients (N = 3246)	CNS metastasis (n = 51)	Prior chemotherapy (n = 194)	ECOG PS 2 (n = 112)	VM + prior chemotherapy (n = 146)	VM + ECOG PS 2 (n = 77)
AEs, n (%)	3203 (98.7)	49 (96.1)	186 (95.9)	111 (99.1)	138 (94.5)	77 (100)
Treatment-related	3091 (95.2)	48 (94.1)	179 (92.3)	102 (91.1)	132 (90.4)	69 (89.6)
SAEs, n (%)	702 (21.6)	8 (15.7)	36 (18.6)	51 (45.5)	30 (20.5)	34 (44.2)
Treatment-related	203 (6.3)	2 (3.9)	11 (5.7)	15 (13.4)	10 (6.8)	10 (13.0)
Fatal SAEs	62 (1.9)	2 (3.9)	4 (2.1)	7 (6.3)	4 (2.7)	6 (7.8)
Treatment-related	14 (0.4)	1 (2.0)	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
AEs leading to discontinuation, n (%)	528 (16.3)	7 (13.7)	25 (12.9)	15 (13.4)	18 (12.3)	10 (13.0)
Treatment-related	418 (12.9)	4 (7.8)	19 (9.8)	10 (8.9)	13 (8.9)	7 (9.1)
AEs leading to dose adjustment or interruption, n (%)	2434 (75.0)	37 (72.5)	141 (72.7)	87 (77.7)	107 (73.3)	57 (74.0)
Treatment-related	2235 (68.9)	33 (64.7)	131 (67.5)	76 (67.9)	98 (67.1)	50 (64.9)
AEs requiring additional therapy, n (%)	2624 (80.8)	41 (80.4)	146 (75.3)	102 (91.1)	106 (72.6)	72 (93.5)
Treatment-related	1613 (49.7)	21 (41.2)	88 (45.4)	67 (59.8)	68 (46.6)	46 (59.7)
Most common TRAEs (≥20% in any subgroup), n (%)						
Neutropenia	2417 (74.5)	34 (66.7)	145 (74.7)	71 (63.4)	106 (72.6)	48 (62.3)
Nausea	1166 (35.9)	14 (27.5)	51 (26.3)	41 (36.6)	38 (26.0)	32 (41.6)
Leukopenia	887 (27.3)	12 (23.5)	59 (30.4)	30 (26.8)	43 (29.5)	20 (26.0)
Anemia	605 (18.6)	8 (15.7)	32 (16.5)	32 (28.6)	21 (14.4)	21 (27.3)
Vomiting	649 (20.0)	8 (15.7)	26 (13.4)	28 (25.0)	21 (14.4)	19 (24.7)
Alopecia	638 (19.7)	7 (13.7)	10 (5.2)	21 (18.8)	8 (5.5)	17 (22.1)
Grade ≥3	All patients (N = 3246)	CNS metastasis (n = 51)	Prior chemotherapy (n = 194)	ECOG PS 2 (n = 112)	VM + prior chemotherapy (n = 146)	VM + ECOG PS 2 (n = 77)
AEs, n (%)	2461 (75.8)	38 (74.5)	138 (71.1)	96 (85.7)	102 (69.9)	65 (84.4)
Treatment related	2192 (67.5)	33 (64.7)	126 (64.9)	71 (63.4)	92 (63.0)	45 (58.4)
SAEs, n (%)	590 (18.2)	6 (11.8)	30 (15.5)	45 (40.2)	26 (17.8)	30 (39.0)
Treatment-related	178 (5.5)	2 (3.9)	11 (5.7)	13 (11.6)	10 (6.8)	8 (10.4)
Fatal SAEs	61 (1.9)	2 (3.9)	4 (2.1)	7 (6.3)	4 (2.7)	6 (7.8)
Treatment related	14 (0.4)	1 (2.0)	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
AEs leading to discontinuation, n (%)	310 (9.6)	5 (9.8)	16 (8.2)	11 (9.8)	11 (7.5)	6 (7.8)
Treatment-related	237 (7.3)	4 (7.8)	14 (7.2)	8 (7.1)	9 (6.2)	5 (6.5)
AEs leading to dose adjustment or interruption, n (%)	2095 (64.5)	31 (60.8)	119 (61.3)	77 (68.8)	89 (61.0)	49 (63.6)
Treatment-related	1964 (60.5)	29 (56.9)	114 (58.8)	66 (58.9)	84 (57.5)	42 (54.5)
AEs requiring additional therapy, n (%)	844 (26.0)	7 (13.7)	44 (22.7)	51 (45.5)	34 (23.3)	32 (41.6)
Treatment-related	392 (12.1)	3 (5.9)	27 (13.9)	21 (18.8)	22 (15.1)	11 (14.3)
Most common TRAEs (≥3% in any subgroup), n (%)						
Neutropenia <sup>a</sup>	1856 (57.2)	26 (51.0)	104 (53.6)	57 (50.9)	77 (52.7)	35 (45.5)
Leukopenia <sup>b</sup>	345 (10.6)	5 (9.8)	25 (12.9)	12 (10.7)	17 (11.6)	8 (10.4)
ALT increased	249 (7.7)	3 (5.9)	12 (6.2)	4 (3.6)	8 (5.5)	3 (3.9)
AST increased	184 (5.7)	2 (3.9)	7 (3.6)	0	5 (3.4)	2 (2.6)
GGT increased	0	2 (3.9)	0	0	0	0
Fatigue	49 (1.5)	0	2 (1.0)	4 (3.6)	1 (0.7)	2 (2.6)

AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CNS, central nervous system; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GGT, gamma-glutamyl transferase; SAE, serious adverse event; TRAE, treatment-related adverse event; VM, visceral metastases.

Numbers (n) represent counts of patients. A patient with multiple severity grades for an AE was only counted under the maximum grade.

<sup>a</sup> Includes “neutropenia” and “neutrophil count decreased.”

<sup>b</sup> Includes “leukopenia” and “white blood cell count decreased.”