

Sinossi del protocollo

Numeri EudraCT/IND:	2010-022365-10/71.073
Numero di protocollo:	ARQ197-A-U302
Prodotto sperimentale:	ARQ 197
Ingrediente/i attivo/i /INN:	(3R,4R)-3-(5,6-Diidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]chinolina-1-giallo)-4-(1H-indolo-3-giallo)pirrolidina-2,5-dione
Titolo dello studio:	Studio di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato rispetto a placebo, di ARQ 197 più erlotinib rispetto a placebo più erlotinib in soggetti precedentemente trattati con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non squamoso (NSCLC) localmente avanzato o metastatico.
Fase dello studio:	Fase 3
Indicazioni della sperimentazione:	Carcinoma polmonare non a piccole cellule, non squamoso
Obiettivi dello studio:	<p>L'obiettivo primario dello studio è di valutare la sopravvivenza globale (OS) nella popolazione di soggetti intent-to-treat (ITT) definita da questo protocollo.</p> <p>Gli obiettivi chiave secondari sono di valutare la OS del recettore del fattore di crescita epidermica (<i>EGFR</i>) nella sottopopolazione wild type ; e la sopravvivenza senza progressione (PFS) nella popolazione ITT, e di caratterizzare ulteriormente la sicurezza di ARQ 197 in combinazione con erlotinib.</p> <p>Gli obiettivi esploratori aggiuntivi comprendono gli outcome riportati dal paziente (PROs), la farmacocinetica della popolazione, la farmacodinamica, la farmacogenomica e l'analisi delle misure di efficacia nei sottogruppi di soggetti predefiniti nel Piano di Analisi Statistica (SAP).</p>
Disegno dello studio:	Studio randomizzato, stratificato, in doppio cieco, controllato rispetto a placebo di ARQ 197 più erlotinib rispetto a placebo più erlotinib
Durata dello studio:	La durata totale attesa dello studio dal primo soggetto, prima visita, all'ultimo soggetto, ultimo contatto, è di circa 30 mesi.
Centri di studio e sede:	Circa 150 centri negli USA, in Canada, Europa (orientale ed occidentale), Russia, Australia, e America Latina.
Dimensioni del campione programmato:	L'endpoint primario di questa sperimentazione è la OS nella popolazione ITT. Considerando un'analisi ad interim programmata (allo scopo di interrompere lo studio in anticipo per efficacia positiva o per futilità) è stato programmato di assegnare in maniera casuale 988 soggetti in totale in un rapporto 1:1 a ricevere ARQ 197 più erlotinib o placebo più erlotinib, da cui derivano 898 soggetti valutabili, ipotizzando un tasso di abbandono del 9% (perdita al follow-up, ritiro anticipato senza evento, etc). L'analisi ad interim sarà effettuata quando verrà osservato il 50% del numero di eventi programmati (cioè, 368 decessi) usando la metodologia della funzione d'uso della famiglia Lan-DeMets ¹ con i parametri di O'Brien-Fleming. Ipotizzando che la OS mediana è 7 mesi per il placebo più il gruppo erlotinib, che il gruppo ARQ 197 più erlotinib aumenta la

OS mediana del 33% (cioè, hazard ratio di 0,75), che l'accumulazione dei soggetti è oltre 18 mesi e il periodo di trattamento massimo più follow-up per la OS è di 30 mesi, sono necessari 735 eventi in totale per ottenere un potere di almeno il 90% di individuare una differenza di miglioramento del 33% nella OS mediana con un livello di significatività a due code di 0,01 (0,005 per una coda). Il calcolo delle dimensioni del campione viene effettuato usando il test basato sugli Studi di superiorità: Test a due campioni – Log-rank Test: Durata dell'accumulazione data e durata dello studio nella versione EAST 5.2.

Criteri di idoneità dei soggetti: Soggetti con NSCLC non squamoso confermato istologicamente o citologicamente, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico (stadio IIIB/IV) con malattia misurabile secondo i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) Versione 1.1 e progressione della malattia documentata dopo l'ultima terapia precedente. I soggetti devono avere ricevuto 1 o 2 linee precedenti di terapia sistemica antitumorale per malattia avanzata o metastatica, una della quale deve essere una doppietta a base di platino. I pazienti che hanno ricevuto solo la terapia adiuvante saranno idonei solo se la progressione della malattia si è verificata <6 mesi dopo il completamento della terapia adiuvante. Una terapia di mantenimento precedente è consentita e sarà considerata come la stessa linea di terapia quando viene continuata senza sospensione. I soggetti devono avere uno stato di performance di 0 o 1 secondo la scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), devono avere raggiunto la risoluzione di tutti gli effetti tossici della terapia precedente (ad eccezione dell'alopecia) del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Versione 4.0, Grado \leq 1, e devono dimostrare una adeguata funzionalità del midollo osseo, del fegato e dei reni.

Le metastasi del sistema nervoso centrale clinicamente instabili non sono ammesse. Non è ammessa alcuna terapia precedente con un inibitore dell'EGFR o con un inibitore della proteina di trasformazione della linea cellulare del sarcoma osteogenico umano (c-MET) c-MNNG (N-Metil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina). Non è consentita nessuna procedura chirurgica importante nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione. Non è consentito alcun trattamento sistemico anticancro per il NSCLC nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione. Non è consentita alcuna radioterapia per le lesioni bersaglio nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione. Non è consentita alcuna radioterapia palliativa nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione.

Forma del dosaggio, dose e via di somministrazione: I soggetti riceveranno uno dei 2 trattamenti:

ARQ 197 somministrato per bocca (PO), ai pasti, sotto forma di 3 compresse x 120 mg due volte al dì (cioè, una al mattino e una la sera);

	<p>più erlotinib 150 mg somministrato PO una volta al dì, almeno un'ora prima o almeno 2 ore dopo l'ingestione di cibo, o Placebo somministrato PO, ai pasti sotto forma di 3 compresse due volte al giorno (cioè, una volta al mattino e una la sera); più erlotinib 150 mg somministrato PO una volta al dì, almeno un'ora prima o almeno 2 ore dopo l'ingestione di cibo.</p>
Endpoint dello studio:	<p>L'endpoint di efficacia primario dello studio è la OS nella popolazione ITT. Gli endpoint di efficacia secondaria comprendono:</p> <ul style="list-style-type: none">• OS nei soggetti con NSCLC <i>EGFR</i> wild type (WT)• Sopravvivenza senza progressione (PFS) nella popolazione ITT <p>Gli endpoint di sicurezza chiave comprendono:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eventi avversi (AE)• Misurazioni di sicurezza di laboratorio e parametri vitali <p>Gli endpoint esplorativi comprendono:</p> <ul style="list-style-type: none">• OS e PFS nei seguenti sottogruppi: Gene omologo dell'oncogene virale del sarcoma del ratto V-Ki-ras 2 Kirsten (<i>KRAS</i>) tipo mutante; <i>MET</i> ibridizzazione con fluorescenza in situ (FISH) positiva (≥ 4); <i>MET</i> FISH positiva e <i>EGFR</i> wild type; <i>MET</i> FISH positiva e <i>KRAS</i> wild type; una linea di terapia precedente; 2 linee di terapia precedente; soggetti maschi; soggetti femmine; mai fumatori; attuali fumatori; ex fumatori; soggetti con ECOG al basale = 0; soggetti con ECOG al basale = 1; soggetti stadio IIIB; soggetti stadio IV; età dei soggetti ≥ 65 anni; età dei soggetti < 65 anni; soggetti con adenocarcinoma all'istologia; soggetti con altra istologia (non-adenocarcinoma); soggetti con metastasi del sistema nervoso centrale (CNS) ; e soggetti senza metastasi del CNS• PFS nella popolazione <i>EGFR</i> wild type• Tempo al deterioramento (definito come un decremento di almeno 2 punti dal basale) sull'indice Pulmonary Symptom Index (PSI) riferito dal paziente, una sottoscala dei

sintomi polmonari particolari del Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L)

- Tempo al deterioramento nel PSI basato su definizioni alternative di deterioramento che comprendono gran parte della gamma osservata di deterioramenti al PSI
- Funzione della distribuzione cumulativa del cambiamento nel FACT-L globale in punti temporali pre-specificati.
- Funzione della distribuzione cumulativa del cambiamento nella sottoscala del benessere emozionale (EWB) del FACT-L in punti temporali pre-specificati.
- Funzione della distribuzione cumulativa del cambiamento del PSI in punti temporali pre-specificati.
- Cambiamento nell'EuroQol 5-D riferito dal paziente (EQ-5D; una misura generica dello stato di salute standardizzato) solo in diversi stati della malattia
- Livelli di HGF circolante
- Farmacocinetica, farmacogenomica e parametri farmacodinamici potenziali della popolazione di ARQ 197 (l'analisi sarà riferita separatamente dal rapporto sul primo studio).

Analisi statistica:

La randomizzazione sarà stratificata per numero di terapie precedenti (1 rispetto a 2), genere (maschio rispetto a femmina), anamnesi di tabagismo (mai fumato rispetto a fumatore [compreso ex fumatore e attuale fumatore]), stato di mutazione dell'*EGFR* (mutante rispetto a non mutante), e stato di mutazione *KRAS* (mutante rispetto a non mutante).

Le statistiche di riepilogo saranno presentate per gruppo di trattamento. Per le variabili continue, saranno forniti il numero di osservazioni disponibili (n), media, deviazione standard, mediana e range. Per le variabili categoriche, verrà visualizzato il numero e la percentuale per ogni categoria.

Le analisi di efficacia saranno effettuate sul set di analisi ITT e sul set di analisi per protocollo. L'analisi di sicurezza sarà effettuata utilizzando il set di analisi di sicurezza. L'analisi dei biomarcatori si baserà sul set di analisi dei biomarcatori.

L'analisi delle valutazioni PRO si baserà sui set di analisi FACT-

L e EQ-5D.

L'analisi primaria dell'endpoint di efficacia primaria della OS si baserà sull'analisi ITT usando il test log-rank stratificato, rettificando per numero di terapie precedenti, genere e anamnesi di tabagismo.

Le analisi di efficacia saranno effettuate secondo il trattamento assegnato alla randomizzazione. Per le analisi di sicurezza, i soggetti saranno analizzati secondo il trattamento effettivamente ricevuto.

Efficacia: I confronti della OS tra i gruppi di trattamento saranno effettuati usando il test log-rank stratificato, rettificando per numero di terapie precedenti, genere e anamnesi di tabagismo in base al set di analisi ITT. La OS mediana sarà calcolata in base alle stime Kaplan-Meier e il corrispondente intervallo di confidenza (CI) del 99% sarà calcolato usando il metodo di Brookmeyer e Crowley². Queste statistiche saranno calcolate usando il PROC LIFETEST in software SAS. Inoltre, sarà realizzato il modello Cox di regressione proporzionale dei rischi non stratificato per ottenere la stima puntuale del rapporto trattamento/rischi e il CI del 99% a due code. Come analisi di supporto, sarà realizzato un modello Cox di regressione proporzionale dei rischi stratificato usando il numero di terapie precedenti, il genere, la anamnesi di tabagismo come fattori di stratificazione per ottenere la stima puntuale del rapporto trattamento/rischi e il CI del 99% a due code. Gli endpoint di efficacia secondaria comprendono la OS nella sottopopolazione *EGFR* wild type (WT) e la sopravvivenza senza progressione (PFS) nella popolazione ITT. In maniera simile all'endpoint di efficacia primaria, la statistica log-rank degli endpoint di efficacia secondaria sarà rettificata per numero di terapie precedenti, genere e anamnesi di tabagismo.

Sicurezza: Gli eventi avversi (AE) saranno codificati utilizzando il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) e sintetizzati per numero e percentuale di soggetti che riferiscono AE emergenti dal trattamento (TEAE). Gli AE/le tossicità riportate dal soggetto o notate dallo sperimentatore e dai risultati dei test di laboratorio (ematologia e ematochimica) saranno graduati secondo il NCI CTCAE, Versione 4.0, e saranno elencati e riassunti.

Biomarcatori: Saranno calcolate e fornite le statistiche descrittive per i valori dei biomarcatori (come l'HGF circolante) per tempo di misurazione programmato oltre che per cambiamento dal basale.

Farmacocinetica e farmacodinamica: Sarà analizzato il rapporto concentrazione plasmatica-tempo di ARQ 197 nei soggetti usando l'analisi farmacocinetica della popolazione (POPPK) che può includere dati riuniti da altri studi ARQ 197. Come parte di questa analisi, saranno anche esplorati i possibili fattori che possono influenzare ARQ 197, compreso il genotipo CYP 2C19, i farmaci concomitanti e i dati demografici dei

soggetti. Se possibile, sarà esplorato il rapporto esposizione-risposta per gli endpoint primari e secondari e anche per i biomarcatori applicabili utilizzando l'analisi farmacocinetica/farmacodinamica della popolazione (POPPK/PD). I risultati saranno forniti in rapporti farmacocinetici e farmacodinamici distinti dal rapporto dello studio clinico di questo studio.

Farmacogenomica: Sarà esplorata la relazione tra varianti genetiche comuni in CYP 2C19 (cioè, metabolizzatori rapidi rispetto a metabolizzatori lenti) su endpoint di sicurezza selezionati. Ulteriori dettagli di queste analisi saranno inclusi nella SAP. Inoltre, può essere esplorato il rapporto tra il genotipo CYP 2C19 e l'esposizione e la risposta come parte dell'analisi farmacocinetica/farmacodinamica della popolazione.

- 1 Lan, KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70:659—663.
- 2 Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. *Biometrics*. 1982;38:29–41.

Criteri di inclusione

Per essere ammessi nello studio i soggetti devono soddisfare tutti i criteri seguenti. Il soggetto idoneo:

1. Maschio o femmina di almeno 18 anni di età.
2. NSCLC non squamoso confermato istologicamente o citologicamente, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico (stadio IIIB/IV).
3. Malattia misurabile e progressione della malattia documentata dopo l'ultima terapia precedente secondo i criteri del Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), Versione 1.1.
4. Avere ricevuto una o due linee precedenti di terapia sistemica antitumorale per malattia avanzata o metastatica, una della quale deve essere una doppietta a base di platino. I pazienti che hanno ricevuto solo la terapia adiuvante saranno idonei solo se la progressione della malattia si è verificata <6 mesi dopo il completamento della terapia adiuvante. Una terapia di mantenimento precedente è consentita e sarà considerata come la stessa linea di terapia quando viene continuata senza sospensione dopo l'inizio di un regime di trattamento.
5. Performance status in base all'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) di 0 o 1.
6. Risoluzione di tutti gli effetti tossici della terapia precedente (compresa la radioterapia) in base al NCI CTCAE, Versione 4.0, Grado ≤ 1 (ad eccezione dell'alopecia). Il soggetto deve essersi ripreso da complicanze chirurgiche significative.
7. Dimostrare adeguata funzionalità del midollo spinale, del fegato e dei reni, definita come:
 - ALT, AST, e fosfatasi alcalina $\leq 2,5$ x limite superiore della norma (ULN) in soggetti senza metastasi epatiche e $\leq 5,0$ x ULN in soggetti con metastasi epatiche.
 - Bilirubina totale $\leq 1,5$ x ULN (≤ 4 x ULN totale e $\leq 1,5$ x ULN bilirubina diretta è accettabile per i soggetti con la sindrome di Gilbert).
 - ANC (conta dei neutrofili) $\geq 1,5 \times 10^9/l$.
 - Conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$.
 - Emoglobina $\geq 9,0$ g/dl (consentito supporto con trasfusione e/o fattore di crescita).
 - Creatinina sierica $\leq 1,5$ x ULN o clearance della creatinina ≥ 60 ml/min.
8. Deve avere campioni anatomopatologici da archiviare disponibili (10 vetrini non colorati, unbaked, non caricati, in paraffina) o blocco di tessuto adatto per l'analisi di *KRAS*, *EGFR*, e *c-MET*. (Lo stato *EGFR* e *KRAS* deve essere confermato da una analisi centrale prima della randomizzazione).

9. Se in età fertile (maschio o femmina), deve accettare di utilizzare misure di contraccezione a doppia barriera, la contraccezione orale, o di evitare i rapporti sessuali durante lo studio e per 90 giorni dopo l'ultima dose di farmaco sperimentale ricevuta.
10. Se femmina e in età fertile, deve avere un risultato negativo al test di gravidanza (sierico o urinario) nelle 72 ore precedenti l'inizio del trattamento in studio.
11. Deve avere firmato e datato un modulo di consenso informato (ICF) approvato dall'IEC o dall'IRB (compresa la autorizzazione HIPAA, se necessaria) prima di effettuare qualunque procedura o test specifici dello studio. I soggetti devono essere pienamente informati della loro malattia e della natura sperimentale del protocollo di studio (compresi i rischi prevedibili e i possibili effetti collaterali)

Criteri di esclusione

I soggetti che soddisfano anche uno dei seguenti criteri verranno esclusi dallo studio:

1. Terapia precedente con un inibitore EGFR e/o ARQ 197 (o altro inibitore c-MET noto).
2. Avere effettuato un trattamento sistemico anticancro per il NSCLC nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione.
3. Avere effettuato una radioterapia palliativa entro 2 settimane o radioterapia con intento curativo delle lesioni bersaglio entro 4 settimane dalla randomizzazione. (Le lesioni sottoposte a radioterapia nelle 4 settimane precedenti alla randomizzazione non possono essere usate come lesioni bersaglio).
4. Procedura chirurgica importante nelle 4 settimane precedenti alla randomizzazione.
5. Anamnesi di cardiopatia:
Insufficienza cardiaca congestizia definita come Classe da II a IV in base alla classificazione della New York Heart Association; coronaropatia attiva; bradicardia sintomatica diagnosticata in precedenza (sono ammessi i soggetti con bradicardia asintomatica e frequenza cardiaca al di sopra dei 50 bpm) o altra aritmia cardiaca definita come \geq Grado 2 secondo il NCI CTCAE, versione 4.0, o ipertensione incontrollata; infarto miocardico verificatosi nei 6 mesi precedenti all'ingresso nello studio (è ammesso l'infarto miocardico verificatosi > 6 mesi prima dell'ingresso nello studio).
6. Metastasi del CNS clinicamente instabile (per essere arruolati nello studio, i soggetti devono avere una malattia stabile confermata alla RM o alla TAC entro 4 settimane dalla randomizzazione e devono avere le metastasi del CNS ben controllate dagli steroidi, da antiepilettici o altri farmaci che alleviano i sintomi).
7. Esigenza di allattare al seno un bambino durante lo studio o nelle 12 settimane successive al completamento dello stesso.
8. Malattia gastrointestinale significativa che, a parere dello sperimentatore, potrebbe interferire con l'assorbimento di ARQ 197 e/o di erlotinib (ad es., morbo di Crohn, resezione dell'intestino tenue o crasso, sindrome da malassorbimento).
9. Incapacità o rifiuto di deglutire le dosi complete di ARQ 197 o erlotinib.

10. Qualunque controindicazione nota al trattamento con ARQ 197 o erlotinib, compresa l'ipersensibilità.
11. Anamnesi di tumore maligno diverso dal NSCLC nei 5 anni precedenti la randomizzazione, con l'eccezione del carcinoma endoepiteliale della cervice uterina adeguatamente trattato; del carcinoma alla prostata con un valore dell'antigene specifico della prostata di $<0,2$ ng/ml; o carcinoma basale o a cellule squamose della cute.
12. Infezione nota con virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) o virus dell'epatite C (HCV).
13. Qualunque altra condizione di comorbidità significativa che, a parere dello sperimentatore, interferirebbe con la partecipazione o con la collaborazione allo studio.

1.1. Programma degli eventi

	Screening	Randomizzazione	Ciclo 1		Ciclo 2		Cicli 3+ Ogni 4 settimane		Fine della visita di trattamento	Visite di follow up	
			Giorno 1	Giorno 15	Giorno 1	Giorno 15	Giorno 1	Giorno 15			
			Giorno -21 al Giorno -1	Giorno 1		±3 giorni	4 Settimane ±3 giorni	±3 giorni			±3 giorni
Consenso informato scritto ^a	X										
Risultati riportati dai pazienti: (FACT-L) ^b			X		X		X		X		
Risultati riportati dai pazienti: (EQ-5D) ^b			X		X		X		X		
Anamnesi medica e del tabagismo	X										
Esame obiettivo , Altezza e Peso ^c	X		X		X		X		X		
Performance Status ECOG	X		X		X		X		X		
Segni vitali ^d	X		X	X	X		X		X		
Ematologia ^e	X		X	X	X ^e	X ^e	X ^e	X ^e	X		
Test di coagulazione ^f	X								X		
Ematochimica ^g , Test di funzionalità epatica ^h , Elettroliti ⁱ	X		X	X	X		X		X		
Analisi urine ^j	X								X		
Test di gravidanza sierico o urinario (se del caso) ^k	X										
ECG a 12 derivazioni ^l	X								X		
Tessuto da archivio	X										
Biopsia del tumore ^m									X		
Campioni di sangue farmacocinetici ⁿ			X	X	X		X				
Test farmacogenomico			X								
Campione ematico per la misurazione dell'HGF	X						X ^o		X		
Misurazioni del tumore	X						X ^p		X	X ^q	
Soggetto attivato(A)/Deattivato(D)		A							D		
Trattamenti concomitanti	X		X	X	X		X		X		
Eventi avversi	X		X	X	X		X		X		
Dispensazione del farmaco			X		X		X				
Valutazione compliance				X	X		X		X		
Informazioni sulla sopravvivenza											X

a Prima di effettuare qualunque procedura correlata allo studio occorre ottenere il consenso informato scritto. Il consenso per la banca dei campioni

-
- farmacogenomica è opzionale.
- b Bisognerà fare tutto il possibile per raccogliere i questionari FACT-L and EQ-5D prima di qualsiasi procedura correlata allo studio nelle visite specifiche.
 - c L'altezza viene misurata solo alla visita di screening.
 - d Comprende temperatura, frequenza cardiaca e pressione del sangue.
 - e Comprende conta ematica completa (CBC), emoglobina, ematocrito, conta leucocitaria (WBC) con differenziale in 5 parti, conta eritrocitaria (RBC), e conta piastrinica. Le conte allo screening devono essere ottenute entro 5 giorni dalla randomizzazione. Durante il Ciclo 1, le analisi di ematologia saranno ripetute ogni settimana (Giorno 1, Giorno 8, Giorno 15, Giorno 21). Durante il Ciclo 2 e a seguire, le analisi di ematologia si ripeteranno ogni 2 settimane (Giorno 1, Giorno 15) nel corso dello studio.
 - f Solo allo screening e alla fine del trattamento; comprende il tempo di protrombina, il rapporto internazionale normalizzato e il tempo parziale di tromboplastina. Il fibrinogeno e i prodotti della degradazione della fibrina saranno analizzati solo allo screening.
 - g Comprende HCO₃, calcio, fosforo, magnesio, albumina, glucosio, creatinina sierica, acido urico, proteina totale e azotemia (BUN). (Ottenere i valori dello screening entro 5 giorni dalla randomizzazione.)
 - h Comprende AST, ALT, lattato deidrogenasi, fosfatasi alcalina e bilirubina totale e diretta. Allo screening, i risultati devono essere ottenuti entro 5 giorni dalla randomizzazione.
 - i Comprende sodio, potassio e cloruro. Allo screening, i campioni devono essere ottenuti entro 5 giorni dalla randomizzazione.
 - j Striscia reattiva e microscopia che comprende proteine, peso specifico, glucosio e sangue.
 - k Solo per soggetti femmina in età fertile. I test devono essere completati entro 3 giorni (72 ore) prima dell'inizio del trattamento.
 - l L'elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni deve essere registrato per tutti i soggetti entro 7 giorni dal Giorno 1, Ciclo 1, e alla fine della visita di trattamento. In qualunque visita in cui un soggetto mostri una frequenza cardiaca di ≤ 50 bpm o altre indicazioni cliniche per l'ECG, l'ECG sarà ripetuto.
 - m La biopsia tumorale alla fine della visita di trattamento è opzionale.
 - n I campioni farmacocinetici saranno raccolti al Ciclo 1, Giorni 1 (1–3 e 4–8 ore post-dose); Ciclo 1, Giorno 15 (pre- and post-dose); Ciclo 2, Giorno 1 (pre-dose); Ciclo 3, Giorno 1 (post-dose). Inoltre, se possibile, saranno prelevati 2 campioni (pre-e post-dose) dai soggetti mentre ricevono un inibitore/induttore concomitante CYP 2C19/CYP 3A4. Deve essere prelevato un campione farmacocinetico aggiuntivo da qualunque soggetto presenti una neutropenia di Grado ≥ 3 mentre riceve il trattamento. I dettagli sulla tempistica del campionamento sono in Sezione¹⁰. Le istruzioni per maneggiare e spedire i campioni di sangue si trovano nel Manuale di Laboratorio.
 - o Da prendersi al Ciclo 3 e ad ogni altro ciclo successivo (ogni 8 settimane, in coincidenza con la valutazione del tumore).
 - p Misurazione del tumore da condursi al Ciclo 3, Giorno 1 (± 3 giorni) e ad ogni altri ciclo di trattamento successivo (ogni 8 settimane, ± 3 giorni).
 - q Le misurazioni di follow-up devono essere effettuate in base al programma a meno che il soggetto non abbia iniziato una nuova terapia anti-cancro.