

Supplementary Table S2. Treatment-related Adverse Events by CTCAE Grade and MedDRA System Organ Class and Preferred Term

	No CNS Metastases (N=15)				CNS Metastases (N=10)				All Patients (N=25)			
	Any grade		Grade ≥ 3		Any grade		Grade ≥ 3		Any grade		Grade ≥ 3	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients with ≥ 1 TRAE	15	(100)	5	(33)	10	(100)	2	(20)	25	(100)	7	(28)
System organ class												
Preferred term												
Blood and lymphatic system disorders	4	(27)	0	(0)	2	(20)	1	(10)	6	(24)	1	(4)
Thrombocytopenia	3	(20)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(12)	0	(0)
Anaemia	1	(7)	0	(0)	1	(10)	1	(10)	2	(8)	1	(4)
Neutropenia	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Cardiac disorders	1	(7)	0	(0)	1	(10)	1	(10)	2	(8)	1	(4)
Cardiac failure congestive	0	(0)	0	(0)	1	(10)	1	(10)	1	(4)	1	(4)
Sinus bradycardia	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Eye disorders	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Visual impairment	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Gastrointestinal disorders	8	(53)	0	(0)	6	(60)	0	(0)	14	(56)	0	(0)
Diarrhoea	6	(40)	0	(0)	3	(30)	0	(0)	9	(36)	0	(0)
Stomatitis	3	(20)	0	(0)	3	(30)	0	(0)	6	(24)	0	(0)
Gingival bleeding	3	(20)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	4	(16)	0	(0)
Vomiting	0	(0)	0	(0)	2	(20)	0	(0)	2	(8)	0	(0)
Anal fissure	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Anal hemorrhage	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Constipation	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Hemorrhoids	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Nausea	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Oesophagitis	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Transient lingual papillitis	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
General disorders and administration site conditions	9	(60)	0	(0)	6	(60)	0	(0)	15	(60)	0	(0)

	No CNS Metastases (N=15)				CNS Metastases (N=10)				All Patients (N=25)			
	Any grade		Grade ≥ 3		Any grade		Grade ≥ 3		Any grade		Grade ≥ 3	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Asthenia	1	(7)	0	(0)	2	(20)	0	(0)	3	(12)	0	(0)
Fatigue	3	(20)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(12)	0	(0)
Edema peripheral	2	(13)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	3	(12)	0	(0)
Mucosal inflammation	2	(13)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(8)	0	(0)
Edema	1	(7)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	2	(8)	0	(0)
Chills	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Face edema	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Mucosal dryness	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Xerosis	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Immune system disorders	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Hypersensitivity	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Infections and infestations	3	(20)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	4	(16)	0	(0)
Paronychia	2	(13)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	3	(12)	0	(0)
Folliculitis	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Injury, poisoning and procedural complications	3	(20)	0	(0)	1	(10)	1	(10)	4	(16)	1	(4)
Infusion related reaction	3	(20)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(12)	0	(0)
Subdural hemorrhage	0	(0)	0	(0)	1	(10)	1	(10)	1	(4)	1	(4)
Investigations	6	(40)	3	(20)	3	(30)	2	(20)	9	(36)	5	(20)
Platelet count decreased	4	(27)	2	(13)	2	(20)	2	(20)	6	(24)	4	(16)
Neutrophil count decreased	1	(7)	0	(0)	2	(20)	1	(10)	3	(12)	1	(4)
Blood creatine phosphokinase increased	2	(13)	1	(7)	0	(0)	0	(0)	2	(8)	1	(4)
Blood creatinine increased	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Prothrombin time prolonged	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Transaminases increased	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Metabolism and nutrition disorders	1	(7)	0	(0)	2	(20)	0	(0)	3	(12)	0	(0)
Decreased appetite	0	(0)	0	(0)	2	(20)	0	(0)	2	(8)	0	(0)
Hypophosphataemia	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Myalgia	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)

	No CNS Metastases (N=15)				CNS Metastases (N=10)				All Patients (N=25)			
	Any grade		Grade ≥ 3		Any grade		Grade ≥ 3		Any grade		Grade ≥ 3	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	1	(7)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	2	(8)	0	(0)
Hemangioma	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Pyogenic granuloma	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Nervous system disorders	1	(7)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	2	(8)	0	(0)
Headache	1	(7)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	2	(8)	0	(0)
Renal and urinary disorders	3	(20)	0	(0)	2	(20)	0	(0)	5	(20)	0	(0)
Proteinuria	3	(20)	0	(0)	2	(20)	0	(0)	5	(20)	0	(0)
Hematuria	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	(20)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	4	(16)	0	(0)
Epistaxis	3	(20)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(12)	0	(0)
Nasal congestion	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9	(60)	0	(0)	5	(50)	0	(0)	14	(56)	0	(0)
Rash	4	(27)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	5	(20)	0	(0)
Pruritus	3	(20)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	4	(16)	0	(0)
Petechiae	3	(20)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(12)	0	(0)
Dry skin	1	(7)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	2	(8)	0	(0)
Skin fissures	2	(13)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(8)	0	(0)
Dermatitis acneiform	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Nail dystrophy	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Onychoclasia	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Onycholysis	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Onychomadesis	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Skin exfoliation	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Skin irritation	1	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Skin lesion	0	(0)	0	(0)	1	(10)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Vascular disorders	7	(47)	2	(13)	5	(50)	0	(0)	12	(48)	2	(8)
Hypertension	7	(47)	2	(13)	5	(50)	0	(0)	12	(48)	2	(8)

Events shown by preferred term within system organ class, MedDRA Version 22, and graded based on NCI CTCAE Version 4.0 criteria.

CNS, central nervous system; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of patients in population; n, number of patients in specified category; NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; TRAE, treatment-related adverse event.