



**a-MANTRA: Studio randomizzato, di fase II, per la valutazione dell'efficacia di Regorafenib vs Placebo in pazienti con adenocarcinoma gastrico o adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea, HER2-negativo localmente avanzato/metastatico non in progressione di malattia dopo chemioterapia di prima linea contenente fluoro pirimidine o fluorofolati in associazione a composti del platino.**

<b>Protocol Name</b>	a-MANTRA
<b>Protocol Code</b>	GOIRC-05-2016
<b>EudraCT Number:</b>	2016-003031-38
<b>Clinical Study Sponsor</b>	Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC) Via Gramsci, 14, 43126 Parma, Italy
<b>Coordinator Site:</b>	Oncology Unit IRCCS-Arcispedale S. Maria Nuova Viale Risorgimento, 80 42123 – Reggio Emilia - Italy
<b>Coordinating Principal Investigator :</b>	Carmine Pinto, MD
<b>Study Co-coordinators</b>	Maria Banzi MD Francesco Iachetta, MD
<b>Project Management</b>	Roberta Gnoni, BD
<b>Laboratory Coordinator</b>	Alessia Ciarocchi, PhD Cavazza Alberto, MD
<b>Statistical Analysis</b>	Luca Boni, MD
<b>Protocol Version</b>	V1, 29 September 2016

The information contained in this document, is the property of GOIRC, and therefore provided to you in confidence as an investigator, potential investigator or consultant, for review by you, your staff and an applicable Independent Ethics Committee. This information will not be disclosed to others without written authorization.

### SINOSI

<b>Titolo</b>	<b>Studio randomizzato, di fase II, per la valutazione dell'efficacia di Regorafenib vs Placebo in pazienti con adenocarcinoma gastrico o adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea, HER2-negativo localmente avanzato/metastatico non in progressione di malattia dopo chemioterapia di prima linea contenente fluoro pirimidine o fluorofolati in associazione a composti del platino.</b>
<b>Titolo breve</b>	<b>a-MANTRA</b>
<b>Fase dello studio</b>	II, randomizzato
<b>Obiettivi dello studio</b>	Primario: PFS-sopravvivenza libera da progressione di malattia Secondari: OS-sopravvivenza globale, tollerabilità, RR-tasso di risposte obiettive, qualità della vita
<b>Farmaco Sperimentale</b>	Regorafenib
<b>Dose</b>	160 mg /die (4 compresse)
<b>Via di somministrazione</b>	orale
<b>Schedula di trattamento</b>	3 settimana di trattamento-1 settimana di stop
<b>Durata del trattamento</b>	Fino a due anni oppure al verificarsi di uno dei seguenti eventi: Progressione di malattia Tossicità intollerabile Decesso Riduzione di dose di più di due livelli o interruzione del trattamento per più di un ciclo (4 settimane consecutive; massimo di 5 settimane tra le dosi di regorafenib) Ritiro del consenso Se, a giudizio dell'investigatore, la continuazione dello studio può essere pericolosa per la safety del paziente Mancata compliance con le procedure dello studio
<b>Farmaco di controllo</b>	Placebo
<b>Dose</b>	4 compresse/die
<b>Schedula di trattamento</b>	3 settimana di trattamento-1 settimana di stop

<p><b>Via di somministrazione</b></p> <p><b>Durata del trattamento</b></p>	<p>Orale</p> <p>Fino a due anni oppure al verificarsi di uno dei seguenti eventi:  Progressione di malattia  Tossicità intollerabile  Decesso  Riduzione di dose di più di due livelli o interruzione del trattamento per più di un ciclo (4 settimane consecutive; massimo di 5 settimane tra le dosi di regorafenib)  Ritiro del consenso  Se, a giudizio dell'investigatore, la continuazione dello studio può essere pericolosa per la safety del paziente  Mancata compliance con le procedure dello studio</p>
<p><b>Indicazione</b></p>	<p>Adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea, HER2-negativo localmente avanzato/metastatico non in progressione di malattia dopo chemioterapia di prima linea contenente fluoro pirimidina o fluorofolati in associazione a composti del platino.</p>
<p><b>Principali criteri di inclusione</b></p>	<p>Maschi e femmine di età <math>\geq</math> 18 anni  Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0-1  Diagnosi istologica di adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea  Negatività di HER2 (IHC 0, IHC 1+, IHC + FISH -)  Pazienti non in progressione di malattia dopo chemioterapia di prima linea contenente fluoro pirimidina o fluorofolati in associazione a composti del platino  Malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.1  Adeguata funzionalità midollare, epatica, renale  Consenso informato scritto prima dell'inizio di ogni procedura dello studio  Le donne in età fertile devono avere un test di gravidanza (eseguito 7 giorni prima l'inizio del trattamento) negativo.</p>
<p><b>Principali criteri di esclusione</b></p>	<p>Contemporanea assunzione di forti inibitori o forti induttori del citocromo PCYP3A4  Precedente assunzione (entro le 3 settimane dall'entrata in studio di modificatori della risposta (es G-CSF)  Precedente trattamento con regorafenib o altro inibitore di VEGFR  Precedente chemioterapia completata da più di 4 settimane prima della randomizzazione  Precedente o concomitante neoplasia eccetto</p>

	<p>carcinoma in situ della cervice trattato, tumore della pelle non-melanoma, tumore superficiale della vescica.</p> <p>Terapia antitumorale sistemica (terapia citotossica, terapia target, immunoterapia e/o ormonoterapia) nelle 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento in studio</p> <p>Tossicità &gt; grado 1 (NCI-CTCAE v 4.0) riconducibile a terapie/procedure precedenti, eccetto alopecia e/o neurotossicità oxaliplatino-indotta _ grado 2 ed emoglobina _ 9 g/dL.</p> <p>Chirurgia (inclusa biopsia a cielo aperto), trauma significativo entro le 4 settimane prima dell'inizio del trattamento in studio</p> <p>Gravidanza o allattamento.</p> <p>Uomini o donne in età fertile che non usino un'adeguata contraccezione (contraccettivi orali, spirale intrauterina o metodi di barriera unitamente a creme spermicide o sterilizzate chirurgicamente).</p> <p>Difficoltà o incapacità di deglutire pastiglie/comprese</p> <p>Pazienti con scompenso cardiaco in atto [New York Heart Association (NYHA) classe II-III-IV], o con angina instabile o progressiva o di nuova insorgenza nei 3 mesi precedenti la firma del consenso</p> <p>Pazienti che hanno avuto infarto del miocardio negli ultimi 6 mesi prima dell'inizio del trattamento dello studio</p> <p>Pazienti con aritmia cardiaca che richiede l'utilizzo di terapia anti-aritmica con eccezione di farmaci beta-bloccanti o digossina.</p> <p>Iperensione non controllata</p> <p>Storia di eventi trombotici o emorragici nei 6 mesi precedenti l'inizio del trattamento dello studio</p> <p>Pazienti con concomitante infezione di Grado &gt; 2</p> <p>Positività nota per HIV</p> <p>Pazienti con epatite B o C (attiva o cronica) che richieda trattamento con antivirali</p> <p>Pazienti con storia di eventi convulsivi che richiedano trattamento</p> <p>Pazienti con varici gastro-esofagee non trattate</p> <p>Pazienti con malattie causino malassorbimento intestinale</p> <p>Pazienti con storia o concomitante condizione clinica che porti a sanguinamento (inclusa emofilia lieve)</p> <p>Pazienti che abbiano avuto un evento emorragico o sanguinamento &gt; Grado 3 nelle 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento dello studio</p> <p>Pazienti con persistente proteinuria &gt; 3.5 g/24 ore misurata come rapporto proteine: creatinina in un campione di urina (&gt; Grado 3)</p> <p>Pazienti con insufficienza renale che richieda</p>
--	--

	<p>emodialisi o dialisi peritoneale.</p> <p>Pazienti con malattia interstiziale del polmone sintomatica al momento della firma del consenso informato</p> <p>Evidenza di altre malattie, disfunzioni metaboliche, anomalie fisiche o di laboratorio che creino un ragionevole sospetto di una malattia o condizione contro-indicata all'uso del farmaco sperimentale o che pongano il paziente ad alto rischio per complicanze correlate al trattamento</p> <p>Nota ipersensibilità a qualsiasi dei farmaci in studio o farmaci appartenenti alla stessa classe, o agli eccipienti utilizzati.</p>
<p><b>Disegno dello studio</b></p>	<p>Studio di fase II multicentrico, randomizzato in doppio-cieco, controllato con placebo.</p> <p>120 pazienti con risposta o stabilità di malattia dopo una prima linea di chemioterapia contenente derivati del platino e fluoropirimidine (fino a 6 cicli di cisplatino+ 5-fluorouracile o capecitabina, fino a 12 cicli di FOLFOX, fino a 8 cicli di XELOX) saranno randomizzati (rapporto 1:1) a ricevere uno dei seguenti trattamenti:</p> <p><b>Braccio A: Placebo 4 compresse una volta al giorno, giorni 1-21, ogni 4 settimane, fino a progressione o sviluppo di tossicità intollerabile</b></p> <p><b>Braccio B: Regorafenib 160 mg, 4 compresse una volta al giorno, giorni 1-21, ogni 4 settimane, fino a progressione o sviluppo di tossicità intollerabile</b></p> <p>I soggetti saranno stratificati come segue:  Sede: giunzione gastro-esofagea vs stomaco  Istotipo: intestinale vs diffuso  Estensione di malattia: malattia localmente avanzata vs metastatica  Invasione peritoneale: presenza di carcinomatosi peritoneale vs assenza</p>
<p><b>Metodi</b></p>	<p>118 pazienti e 88 eventi (progressione di malattia o decesso) saranno necessari per evidenziare un HR di 0.57 (corrispondente ad un aumento della mediana di sopravvivenza libera da progressione da 4 a 7 mesi) con un potere del 90% e un livello _ (test ad una coda) di 0.1.</p> <p>Sarà utilizzato un rapporto di randomizzazione 1:1. Verranno randomizzati 120 pazienti, tenendo in considerazione una piccola quota di drop-out.</p>
<p><b>Variabile primaria</b></p>	<p>Sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS).</p> <p>La rivalutazione della malattia mediante immagini radiologiche verrà effettuata al baseline, alle settimane 8, 16, 24, 32, quindi ogni 12 settimane; la</p>

	<p>risposta obiettiva e la progressione verrà stabilita secondo i criteri RECIST 1.1. La sopravvivenza libera da progressione verrà calcolata dalla data di randomizzazione alla data di progressione o decesso.</p>
<b>Piano di analisi statistica</b>	<p>Periodo di arruolamento: 24 mesi Inizio arruolamento (FPI): Novembre 2016 Termine arruolamento (LPI): Novembre 2018 Termine periodo di trattamento (LP off treatment): Marzo 2019 Termine periodo i follow-up (LP off study): Aprile 2019 Data prevista per l'analisi della risposta: Aprile 2019 Data prevista per l'analisi finale: Aprile 2020</p>