

Titolo:	ACTION Study. Studio di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, per valutare efficacia e tollerabilità di ONC201 (dordaviprone) nei gliomi diffusi della linea mediana H3K27M mutati di nuova diagnosi (NCT05580562).
Patologia:	Gliomi della linea mediana di alto grado H3K27M mutati di nuova diagnosi
Tipo di Studio:	Randomizzato, in doppio cieco, contro placebo
Fase:	2
Principali criteri di inclusione:	- Comprensione delle procedure di studio e firma del consenso informato - Peso ≥ 10 kg al momento della randomizzazione - Nuova diagnosi di glioma diffuso della linea mediana H3K27M mutato. La mutazione di H3K27M può essere valutata tramite immunoistochimica (IHC) o con analisi di next generation sequencing (NGS). <i>E' necessario fornire al centro ≥ 10 slides FFPE (formalin-fixed paraffin embedded) del campione chirurgico</i> - Almeno le immagini di una RM encefalo con mdc (post-intervento e pre-radioterapia) eseguita entro 2-6 settimane dalla chirurgia. Le sequenze minime necessarie devono essere: T1 basale (assiale e sagittale), T1 con Gad (assiale), T2 (assiale), FLAIR (assiale), DWI. La RM deve essere necessariamente post-intervento se il/la paziente riceve una resezione totale. La RM invece può essere pre- oppure post-intervento in caso di biopsia - Eseguire una RM encefalo con mdc tra le 2-6 settimane il completamento della radioterapia. Le sequenze minime necessarie devono essere: T1 basale (assiale e sagittale), T1 con Gad (assiale), T2 (assiale), FLAIR (assiale), DWI. - Radioterapia conformazionale 54-60 Gy con frazionamento 1,8-2,2 Gy. E' concesso l'impiego di schema ipofrazionato (a giudizio del Curante). La radioterapia deve iniziare entro 8 settimane dalla più recente chirurgia - KPS ≥ 70 - Posologia stabile o in riduzione degli steroidi (≤ 2mg/die) e della terapia antiepilettica

Principali criteri di esclusione:	- Tumore spinale primario - Glioma pontino intrinseco diffuso (DIPG), definito come tumori con epicentro pontino e - coinvolgimento diffuso del ponte - Evidenza di diffusione leptomeningea della malattia o di disseminazione liquorale - Qualsiasi tumore maligno concomitante noto - Nuove lesioni al di fuori del campo di radiazione - Ha ricevuto radioterapia precedente radioterapia per malattia intracranica - Ha ricevuto protonterapia per il glioma - Utilizzo di uno qualsiasi dei seguenti trattamenti entro i periodi di tempo specificati prima - randomizzazione: ○ ONC201 o ONC206 in qualsiasi momento ○ Bevacizumab sistemico (inclusi biosimilari) in qualsiasi momento dalla diagnosi iniziale di glioma H3K27M mutato ○ Temozolomide nelle ultime 3 settimane ○ Tumor-treating fields (TTF device) in qualsiasi momento ○ Antagonista DRD2 nelle ultime 2 settimane ○ Qualsiasi terapia sperimentale nelle ultime 4 settimane ○ Inibitori del CYP3A4 entro 3 giorni ○ Potenti induttori del CYP3A4 (include farmaci antiepilettici induttori enzimatici entro 2 settimane ○ Risultati dei test di laboratorio che soddisfano uno dei seguenti parametri nelle 2 settimane precedenti randomizzazione: ▪ Conta assoluta dei neutrofili $< 1,0 \times 10^9/L$ o piastrine $< 75 \times 10^9/L$. ▪ Bilirubina totale $> 1,5 \times ULN$ (possono essere inclusi i partecipanti con sindrome di Gilbert) con bilirubina totale $> 1,5 \times ULN$ se la bilirubina diretta è $\leq 1,5 \times ULN$). ▪ Aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) $> 2,5 \times ULN$.

	▪ Clearance della creatinina ≤ 60 ml/min calcolata mediante l'equazione di Cockcroft Gault (o velocità di filtrazione glomerulare stimata < 60 ml/min/1,73 m²) ▪ QTc > 480 msec (basato sulla media di elettrocardiogrammi triplicati [ECG]) durante screening (vedere la Sezione 8.3.3 per dettagli sulle formule di correzione QTc). ▪ Ipersensibilità nota a qualsiasi eccipiente utilizzato nella formulazione dell'intervento in studio ▪ Gravidanza, allattamento o pianificazione di una gravidanza durante lo studio ▪ intervento o entro 3 mesi dall'ultima dose. Partecipanti in età fertile deve avere un test di gravidanza su siero negativo entro 72 ore prima di ricevere la prima dose dell'intervento di studio ▪ Malattia intercorrente incontrollata inclusa, ma non limitata a, infezione in corso o attiva che richiedono terapia sistemica o malattie psichiatriche/situazioni sociali che potrebbero limitare rispetto dei requisiti di studio. ▪ Qualsiasi altra condizione (ad esempio medica, psichiatrica o sociale) che, a giudizio dello sperimentatore, potrebbero interferire con la sicurezza dei partecipanti o con la capacità di completare lo studio secondo il protocollo
Sede e contatti	SSD Neuro-oncologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza – presidio Molinette - Dr.ssa Alessia Pellerino (alessia.pellerino85@gmail.com – alessia.pellerino@unito.it - apellerino@cittadellasalute.to.it) - Dr. Francesco Bruno (f.bruno@unito.it)

	- Dr. Edoardo Pronello (pronello.edoardo@gmail.com) - Prof.ssa Roberta Rudà (roberta.ruda@unito.it)
--	--