

**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**).

#### Bracci di trattamento

Randomizzazione 1:1:1

- ONC201 625 mg/die 2 volte/settimana (ONC201 giorno 1/ONC201 giorno 2)
- ONC201 625 mg/die 1 volta/settimana (ONC201 giorno 1/placebo giorno 2)
- Placebo 2 volte/settimana (placebo giorno 1/placebo giorno 2)

#### Endpoints primari

- Overall survival (OS)
- Progression-free survival (PFS) (secondo gli HGG-RANO criteria)

#### Endpoints secondari

- Tollerabilità
- Beneficio clinico
- Qualità della vita

#### Criteri di inclusione

- Comprensione delle procedure di studio e firma del consenso informato
- Peso  $\geq 10$  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). *E' necessario fornire al centro  $\geq 10$  slides FFPE (formalin-fixed paraffin embedded) del campione chirurgico*
- Almeno le immagini di una RM encefalo con mdc (post-intervento e pre-radioterapia) eseguita entro 2-6 settimane dalla chirurgica. 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  $\geq 70$
- Posologia stabile o in riduzione degli steroidi ( $\leq 2$ mg/die) e della terapia antiepilettica

#### 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  $\leq 60$  ml/min calcolata mediante l'equazione di Cockcroft Gault (o velocità di filtrazione glomerulare stimata  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
  - 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