

## ACTION studie

De ACTION-studie is een nieuw klinisch onderzoek dat gericht is op het vinden van een betere behandeling voor patiënten met een diffuus glioom met een H3 K27M mutatie. Het doel van dit gerandomiseerde onderzoek is om vast te stellen of het te onderzoeken middel ONC-201 in vergelijking met een placebo het behandelingsresultaat verbetert.

Voordat deelnemers aan het onderzoek kunnen deelnemen, wordt door middel van bloed en MRI onderzoek vastgesteld of ze voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria. De onderzoeksbehandeling start na afloop van de radiotherapie, die zowel met als zonder temozolomide gegeven mag zijn. Onderaan bevindt zich een schema met de verschillende inclusie en exclusie criteria.

Tijdens de randomisatie worden de proefpersonen verdeeld over drie behandelingsgroepen. De patiënten moeten de studie medicatie wekelijks op de eerste twee dagen van die week innemen. De eerste groep ontvangt ONC-201 op beide onderzoeksdagen, de tweede groep ontvangt ONC-201 op één dag en een placebo op de andere dag, en de derde groep ontvangt een placebo op beide dagen. Het is een dubbelblind onderzoek, wat inhoudt dat zowel de onderzoeker (arts) als patiënt niet weet in welke groep de patiënt is ingedeeld. Het onderzoeksmiddel wordt geleverd in de vorm van capsules.

Inclusie criteria	Exclusie criteria
1. In staat zijn de onderzoeksprocedures te begrijpen en in te stemmen met deelname aan het onderzoek door schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.	1. Primaire tumor gelokaliseerd in het ruggenmerg.
2. Lichaamsgewicht $\geq 10$ kg op het moment van randomisatie.	2. Primaire tumor gelokaliseerd in de hersenstam (Diffuse intrinsieke pontine glioma (DIPG), gedefinieerd als tumoren met een pontine centrum en diffuse betrokkenheid van de pons)).
3. Nieuw gediagnostiseerd diffuus glioom, K27M mutant	3. Bewijs van leptomeningeale verspreiding
4. Ten minste één MRI van de hersenen inclusief T1 opnamen na contrast toediening verkregen voorafgaand aan het starten van de radiotherapie	4. Andere bekende maligniteiten
5. Ten minste één MRI van de hersenen (indien mogelijk, maar geen vereiste: inclusief T1 opnamen na contrast toediening), verkregen 2 tot 6 weken na voltooiing van de eerstelijnsradiotherapie.	5. Nieuwe laesie(s) buiten het stralingsveld.
6. Voltooid eersteelijnsradiotherapie binnen 2 tot 6 weken voorafgaand aan randomisatie. Frontlijnradiotherapie wordt gedefinieerd als een dosis van 54 tot 60 Gy bij 1.8 tot 2.2 Gy/fractie óf een dosis van 40 Gy bij 2.67 Gy/fractie. Radiotherapie moet zijn gestart binnen 12 weken na de initiële diagnose van H3 K27M- mutant diffuus glioom.	6. Whole Brain Radiotherapie
7. Karnofsky-prestatiestatus of Lansky-prestatiestatus $\geq 70$ op het moment van randomisatie.	7. Bestraling dmv protonen therapie

<p>8. Stabiele of afnemende dosis corticosteroïden en anti-epileptica gedurende 7 dagen voorafgaand aan randomisatie, indien van toepassing. Een stabiele dosis steroïden wordt gedefinieerd als een verhoging van <math>\leq 2</math> mg/dag (gebaseerd op de dosis dexamethason of een equivalente dosis van een alternatief steroïde).</p>	<p>8. Eerder gebruik van de volgende behandelingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Eerder gebruik van ONC-201 of ONC-206, ongeacht de setting</li> <li>b. behandeling met Bevacizumab (in de periode vanaf initiële diagnose)</li> <li>c. Temozolomide in de 3 weken voorafgaand aan de randomisatie</li> <li>d. andere anti-tumor behandelingen op het moment van randomisatie</li> <li>e. DRD2-antagonist in de 2 weken voorafgaand aan de randomisatie.</li> <li>f. andere onderzoeksmedicatie in de 4 weken voorafgaand aan de randomisatie</li> <li>g. CYP3A4/5-remmers in de 3 dagen voorafgaand aan de randomisatie</li> <li>h. CYP3A4/5-inductors in de 3 dagen voorafgaand aan de randomisatie (o.a. anti-epileptica)</li> </ul>
	<p>9. Lab waarden binnen 2 weken van randomisatie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Absoluut aantal neutrofielen <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> of bloedplaatjes <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>b. Totaal bilirubine <math>&gt; 1,5</math> x bovengrens van normaal (ULN) (deelnemers met het syndroom van Gilbert kunnen worden opgenomen met totaal bilirubine <math>&gt; 1,5</math> x ULN als het directe bilirubine <math>\leq 1,5</math> x ULN is).</li> <li>c. Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) <math>&gt; 2.5 \times</math> ULN.</li> <li>d. Creatinine clearance <math>\leq 60</math> mL/min as calculated by the Cockcroft Gault equation (or estimated glomerular filtration rate <math>&lt; 60</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> </ul>
	<p>10. QTc <math>&gt; 480</math> msec</p>
	<p>11. Bekende overgevoeligheid voor eventuele hulpstoffen die in de medicatie van de onderzoeksinterventie worden gebruikt.</p>
	<p>12. Zwanger, borstvoeding gevend of van plan zwanger te worden tijdens de studieinterventie of binnen 3 maanden na de laatste dosis.</p>