

Samenvatting van de resultaten van het medisch-

Een onderzoek naar een nieuw geneesmiddel voor astma en chronische hoest: GDC-6599, een TRPA1-remmer

De volledige titel van het onderzoek vindt u aan het einde van de samenvatting.

Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een medisch-wetenschappelijk onderzoek (in dit document 'onderzoek' genoemd).

Deze samenvatting is geschreven voor:

- Het algemene publiek
- Mensen die hebben meegedaan aan het onderzoek

Deze samenvatting is gebaseerd op de informatie die op het moment van het schrijven bekend was.

Het onderzoek begon in september 2021 en eindigde in januari 2023. Deze samenvatting is geschreven nadat het onderzoek werd beëindigd.

Een enkel onderzoek kan ons niet alles vertellen wat we moeten weten over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel personen in verschillende onderzoeken nodig om alle benodigde informatie te achterhalen. De resultaten uit dit onderzoek kunnen verschillen van die van andere onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel.

- **Dit betekent dat u geen beslissingen mag nemen op basis van deze ene samenvatting.**
- **Praat altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.**

Hartelijk dank aan iedereen die heeft deelgenomen aan dit onderzoek

De mensen die hebben meegedaan aan dit onderzoek hebben onderzoekers geholpen antwoord te krijgen op belangrijke vragen over GDC-6599, een nieuw geneesmiddel voor astma en hoesten.

Inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over dit onderzoek
2. Wie deden mee aan dit onderzoek?
3. Wat is er tijdens het onderzoek gebeurd?
4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?
5. Wat waren de bijwerkingen?
6. Hoe heeft dit onderzoek de wetenschap geholpen?
7. Zijn er plannen voor andere onderzoeken?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Belangrijke informatie over dit onderzoek

- Dit onderzoek werd uitgevoerd om een nieuw geneesmiddel met de naam GDC-6599 te testen.
- In het onderzoek werden bijwerkingen bij verschillende doses gecontroleerd om te weten te komen welke doses veilig waren.
- Aan dit onderzoek deden eenentachtig gezonde mensen mee. Sommige kregen GDC-6599. Anderen kregen een nepgeneesmiddel (placebo) dat geen echt geneesmiddel bevatte.
- Onderzoekers wilden de bijwerkingen van het echte medicijn vergelijken met het nepmedicijn.
- De resultaten van het onderzoek toonden geen ernstige bijwerkingen. Dertien mensen hadden niet-ernstige bijwerkingen waarvan de artsen dachten dat ze door de behandelingen werden veroorzaakt.

1. Algemene informatie over dit onderzoek

Waarom werd dit onderzoek uitgevoerd?

Wat is astma?

Astma is een aandoening die de longen aantast en het ademen bemoeilijkt. De luchtwegen, de buisjes die lucht in en uit uw longen voeren, raken ontstoken of gezwollen. De verstopte luchtwegen kunnen erg gevoelig worden en reageren sterk op zaken als stof, pollen of rook. Er wordt extra slijm geproduceerd. Astma veroorzaakt symptomen zoals hoesten, een piepende ademhaling, kortademigheid en benauwdheid.

Huidige behandelingen voor astma

Onderzoekers hebben verschillende behandelingen ontwikkeld om astma onder controle te houden. Dit zijn onder andere:

- Inhalatiecorticosteroiden: medicijnen die worden ingeademd om ontstekingen in de luchtwegen te verminderen.
- Langwerkende bèta-agonisten: medicijnen die helpen om de luchtwegen langer open te houden.
- Andere regulerende medicijnen: andere medicijnen om astma te helpen beheersen.

De noodzaak van nieuwe behandelingen

Nieuwe behandelingen voor astma zijn nodig om mensen te helpen die niet goed reageren op bestaande behandelingen. Betere geneesmiddelen kunnen bijwerkingen verminderen en de kwaliteit van leven voor patiënten verbeteren.

GDC-6599, een nieuw geneesmiddel

GDC-6599 is een nieuw geneesmiddel tegen astma. Het is een "TRPA1-remmer", die werkt door het TRPA1-kanaal te blokkeren.

TRPA1-kanaal

Het TRPA1-kanaal is een receptor voor pijn, kou, jeuk en omgevingsirritaties die voorkomen in sommige soorten zenuwcellen in de luchtwegen en andere delen van het lichaam. Het kan ervoor zorgen dat de luchtwegen in de longen zich vernauwen en ontstoken raken. Dit leidt tot astmasymptomen zoals hoesten en ademhalingsproblemen. Door het TRPA1-kanaal te blokkeren, kan GDC-6599 helpen om deze astmasymptomen te verminderen.

Waarom werd dit onderzoek uitgevoerd?

Voordat GDC-6599 kan worden gebruikt door mensen met astma, moeten onderzoekers ervoor zorgen dat het veilig is. Dit onderzoek is opgezet om verschillende doses bij gezonde mensen te testen - om een veilige dosis te vinden - door te kijken naar bijwerkingen, hoe ernstig die waren en hoeveel mensen ze kregen. Onderzoekers stelden in dit onderzoek ook andere vragen over GDC-6599.

Wat was het geneesmiddel dat werd onderzocht?

GDC-6599 is een geneesmiddel dat bekend staat als een "kleine molecuulremmer", die het TRPA1-kanaal in ons lichaam kan blokkeren.

Het **TRPA1-kanaal** is als een klein poortje in onze cellen dat open en dicht kan gaan om bepaalde chemische stoffen in en uit te laten. Bij astma kan het TRPA1-kanaal een rol spelen bij het veroorzaken van ontstekingen en het gevoeliger maken van de luchtwegen in de longen.

Wanneer het TRPA1-kanaal is geactiveerd, kan dit leiden tot hoesten, piepende ademhaling en ademhalingsproblemen. Door het TRPA1-kanaal te blokkeren of te controleren, hopen onderzoekers deze astmasymptomen te verminderen en mensen te helpen gemakkelijker te ademen.

De opdrachtgever van dit onderzoek ontwikkelt GDC-6599 voor gebruik bij proefpersonen met astma en hoesten (refractaire chronische hoest en onverklaarde chronische hoest).

Wat wilden de onderzoekers achterhalen?

De hoofdvraag die de onderzoekers wilden beantwoorden, was:

1. Was GDC-6599 veilig voor mensen bij de verschillende doses die in dit onderzoek werden getest?

Onderzoekers beantwoordden die vraag door het volgende te doen:

- Op bijwerkingen controleren: er werd gekeken hoe snel en hoe vaak bijwerkingen voorkwamen. Ze gebruikten speciale regels (beoordelingsschaal) om erachter te komen hoe ernstig de bijwerkingen waren.
- Ze deden verschillende tests: er werd ook gekeken naar hoe vaak er problemen waren met belangrijke gezondheidstekens, zoals bloeddruk, laboratoriumtests en harttests (ECG).

Andere vragen die de onderzoekers wilden beantwoorden, waren:

2. Hoe beïnvloedde het nemen van verschillende doses de hoeveelheid GDC-6599 in het lichaam?
3. Hoe beïnvloedde voedsel de hoeveelheid GDC-6599 in het lichaam?
4. Was er een verschil wanneer GDC-6599 als tablet of als vloeistof werd ingenomen?
5. Was er enig effect van GDC-6599 op het TRPA1-kanaal?

Wat voor onderzoek was dit?

Dit was een placebogecontroleerd, gerandomiseerd, dubbelblind fase 1-veiligheidsonderzoek met oplopende doses. Dit onderzoek werd uitgevoerd met een kleine groep gezonde vrijwilligers. Het belangrijkste doel was te controleren of het nieuwe geneesmiddel veilig was, op basis van bijwerkingen. Onderzoekers begonnen met een lage dosis en verhoogden deze geleidelijk.

- **Placebo:** sommige vrijwilligers kregen een nepbehandeling bekend als een placebo. Het leek op een echt geneesmiddel, maar er zat geen geneesmiddel in. Hierdoor konden behandelingen met en zonder het echte geneesmiddel worden vergeleken.

- **Gerandomiseerd:** vrijwilligers werden per toeval toegewezen om de placebo of het medicijn te krijgen. Op deze manier was de opdracht eerlijk en onbevooroordeeld.
- **Dubbelblind:** de vrijwilligers noch de onderzoekers wisten wie het echte geneesmiddel kreeg en wie de placebo kreeg. Dit heeft er voor gezorgd dat de resultaten niet werden beïnvloed door de verwachtingen van wie dan ook.
- **Dosisescalatie:** de eerste groep kreeg de laagste dosis en onderzoekers keken naar bijwerkingen. Als de dosis veilig was, kreeg de volgende groep een iets hogere dosis. Dit proces werd herhaald. De behandeling werd stopgezet als een dosis onveilig werd of als er voldoende doses werden getest.
 - **Eenmalige oplopende dosis (single ascending dose, SAD):** het testen van een eenmalige dosis bij elke groep mensen, waarbij men laag begint en de dosis geleidelijk wordt verhoogd bij nieuwe groepen.
 - **SAD Food effect (SAD-FE):** het testen van een enkele dosis onder twee verschillende omstandigheden. Het innemen van de geneesmiddelen
 1. Na een nacht vasten
 2. Na een vetrijke maaltijd
 - **Meerdere oplopende doses (multiple ascending dose, MAD):** het testen van meerdere doses. Te beginnen met kleine hoeveelheden die over een aantal dagen worden ingenomen en de dosis geleidelijk te verhogen bij nieuwe groepen.
- **Veiligheidsonderzoek:** tijdens het onderzoek hielden de onderzoekers iedereen nauwlettend in de gaten om te zien of iemand slechte reacties of bijwerkingen heeft.

Wanneer en waar werd het onderzoek uitgevoerd?

Het onderzoek begon in september 2021 en eindigde in januari 2023. Deze samenvatting is geschreven nadat het onderzoek werd beëindigd.

Het onderzoek vond plaats in een onderzoekscentrum in Nederland.

2. Wie deden mee aan dit onderzoek?

Eenentachtig gezonde mensen tussen de 20 en 73 jaar namen deel aan dit onderzoek. Vijftig van hen waren vrouw (62%).

Mensen konden deelnemen aan het onderzoek als ze aan al het onderstaande voldeden::

- Ze waren tussen de 18 en 75 jaar oud
- Ze konden instructies begrijpen en volgen
- Ze voldeden aan de lengte-gewichtsverhouding (BMI 18-30 kg/m²)
- Ze hadden goede aderen voor bloedafname
- Ze toonden een verandering in de bloedstroom in de huid wanneer een irriterende vloeistof werd aangebracht op het gebied. Ze waren geslaagd voor het lichamenlijk onderzoek in de dokterspraktijk
- Mannen en vrouwen stemden ermee in om anticonceptie te gebruiken
- Mannen stemden ermee in geen sperma te doneren

Mensen konden niet deelnemen aan het onderzoek als ze voldeden aan een van het onderstaande::

- Vrouwen die zwanger waren of borstvoeding gaven
- Mensen die gemakkelijk blauwe plekken krijgen
- Mensen die geneesmiddelen gebruikten om bloedstolling te voorkomen
- Mensen met gezondheidsaandoeningen uit een lijst van aandoeningen die niet waren toegestaan
- Voorgeschiedenis van drugsmisbruik
- Huidige of voormalige roker
- Overmatig gebruik van alcohol
- Gebruik van medicijnen op recept of vrij verkrijgbare medicijnen die niet waren toegestaan
- Recente bloeddonatie van meer dan een halve liter

3. Wat is er tijdens het onderzoek gebeurd?

Screening

- Screening vond ongeveer 4 weken voor het begin van de behandeling plaats.
- Het onderzoekspersoneel stelde mensen die geïnteresseerd waren in deelname aan het onderzoek vragen over hun gezondheid en verzamelde bloed- en urinemonsters.
- Mensen konden aan het onderzoek meedoen als ze voldeden aan de regels voor deelname aan het onderzoek.

Onderzoekscentrum

- Dag -2 of Dag -1: mensen kwamen een of twee dagen voor aanvang van de behandeling voor een verblijf in het onderzoekscentrum.
- Dag 1: behandeling begon op dag 1.
- Dag 4: mensen in de SAD-groepen gingen op dag 4 naar huis.
- Dag 11: mensen in de SAD-FE- en MAD-groepen gingen op dag 11 naar huis.

Behandelingsgroepen

- In elke groep werden mensen willekeurig toegewezen om GDC-6599 of de placebo te ontvangen.
- Het was een dubbelblind onderzoek.
- De eerste groep kreeg de laagste dosis. Als onderzoekers dachten dat het veilig was om dat te doen, verhoogden ze de dosis in de volgende groep. Dit werd herhaald tot het onveilig werd om de dosis te verhogen of tot er voldoende doses werden getest.
- **SAD-groepen :**
 - Er waren zes groepen.
 - Iedereen kreeg een eenmalige behandeling.
- **SAD-FE-groep:**
 - Deze groep onderzocht het effect van voedsel op het geneesmiddel in het lichaam.
 - Elke persoon kreeg één behandeling die in twee verschillende periodes werd gegeven.
 - De periodes lagen ten minste zeven dagen uit elkaar, zodat de ene dosis uit het lichaam verdwenen was voordat de volgende dosis werd genomen.
 - In de eerste periode werd de dosis na een nacht vasten gegeven.
 - In de tweede periode werd de dosis na een vetrijke maaltijd gegeven.
- **MAD-groepen:**
 - Er waren drie MAD-groepen.
 - Elke persoon kreeg meerdere behandelingen.

Behandelingen

- SAD- en SAD-FE-groepen: een eenmalige dosis van de behandelingen werd via de mond toegediend.
- MKZ-groepen: behandelingen werden tweemaal daags via de mond toegediend, gedurende 8 dagen.
- De behandelingen waren in tablet- of vloeibare vorm.

Huid-challenge

- Mensen werden getest na de toediening om te achterhalen of GDC-6599 het TRPA1-kanaal activeerde.
- De test werd "Allyliso thiocyanaat (AITC) huid-challenge" genoemd.
- Een irriterende vloeistof werd op de huid aangebracht en dit gebied werd onderzocht. Om te kijken naar een reactie op de aangebrachte vloeistof, werd een speciale camera gebruikt om de bloedstroom in het gebied te bekijken en werd de proefpersoon gevraagd om hun gevoel van pijn en jeuk te beoordelen.
- Activering van de TRPA1-receptor zou de bloedstroom in het gebied verhogen en een gevoel van pijn en jeuk veroorzaken. Maar als GDC-6599 effectief zou zijn op het TRPA1-kanaal, dan zou er weinig of geen effect zijn op bloedstroom, pijn en jeuk.
-

Vervolg van het onderzoek

- Mensen in de SAD-groepen keerden rond dag 6, 8 en 15 terug naar het ziekenhuis voor een vervolgbezoek.
- Mensen in de SAD-FE-groep keerden 5, 7 en 14 dagen na hun laatste dosis GDC-6599 (rond dag 13, 15 en 22) terug naar het ziekenhuis voor een vervolgbezoek.
- Mensen in de MAD-groepen gingen 4 en 11 dagen na hun laatste dosis GDC-6599 (rond dag 15 en dag 22) naar het onderzoekscentrum voor een vervolgbezoek.
- Het onderzoekspersoneel verzamelde bloedmonsters, deed lichamelijke onderzoeken en stelde vragen over gezondheid en bijwerkingen.

4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Vraag 1: was GDC-6599 veilig voor mensen bij de verschillende doses die in dit onderzoek werden getest?

Er waren geen ernstige bijwerkingen en geen sterfgevallen. Er waren bijwerkingen die niet ernstig waren, die werden veroorzaakt door GDC-6599. Er waren geen bijwerkingen die leidden tot het stopzetten of onderbreken van de behandeling. Op basis van deze resultaten waren onderzoekers van mening dat GDC-6599 veilig was voor mensen om te gebruiken in de geteste doses. De bijwerkingen worden verderop in de volgende rubriek besproken.

Vraag 2: hoe beïnvloedde het nemen van verschillende doses de hoeveelheid GDC-6599 in het lichaam?

De hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam steeg in relatie tot de dosis, voor de lagere doses. Bij hogere doses nam het iets minder toe dan verwacht in relatie tot de dosis. Er was een kleine ophoping van het geneesmiddel in het lichaam wanneer het tweemaal daags werd ingenomen gedurende 8 dagen.

Vraag 3: hoe beïnvloedde voedsel de hoeveelheid GDC-6599 in het lichaam?

Wanneer GDC-6599 na het eten werd ingenomen, was de hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam hetzelfde als wanneer het na een nacht vasten werd ingenomen. Dat betekent dat voedsel niet veel impact had.

Vraag 4: was er een verschil wanneer GDC-6599 als tablet of als vloeistof werd ingenomen?

De manier waarop het lichaam met GDC-6599 omging was vergelijkbaar, of het nu als suspensie of als tablet werd ingenomen.

Vraag 5: was er enig effect van GDC-6599 op het TRPA-1-kanaal?

Wanneer de irriterende vloeistof werd aangebracht, werd er een verandering in de bloedstroom in de huid en een gevoel van pijn en jeuk gemeld door de deelnemers. Onderzoekers ontdekten dat het nemen van GDC-6599 deze bloedstroom, pijn en jeuk verminderde. Dat betekent dat GDC-6599 effectief was op het TRPA-1-kanaal.

In deze rubriek worden alleen de belangrijkste resultaten van dit onderzoek weergegeven. Informatie over alle andere resultaten kunt u vinden op de websites die aan het einde van deze samenvatting worden vermeld (zie rubriek 8).

5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn medische problemen (zoals duizeligheid) die zich voordeden tijdens het onderzoek.

- Als ze in dit onderzoek zijn waargenomen, worden ze in deze samenvatting beschreven omdat de onderzoeksarts denkt dat de bijwerkingen gerelateerd waren aan de behandelingen in het onderzoek.
- Niet iedereen in een onderzoek zal alle bijwerkingen hebben.
- Bijwerkingen kunnen mild tot zeer ernstig zijn en kunnen verschillen van persoon tot persoon.
- Het is belangrijk om te weten dat de bijwerkingen die we hieronder opnoemen bij dit ene onderzoek horen. Daarom kunnen de bijwerkingen die hier worden getoond verschillen van de bijwerkingen die in andere onderzoeken zijn gezien, of van de bijwerkingen die op de bijsluiter van het geneesmiddel staan.
- Ernstige en vaak voorkomende bijwerkingen worden vermeld in de volgende rubrieken als ze werden waargenomen in dit onderzoek.

Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt als 'ernstig' beschouwd als deze levensbedreigend is, zorg in het ziekenhuis vereist of blijvende problemen veroorzaakt.

Er waren geen ernstige bijwerkingen en geen sterfgevallen. Er waren geen bijwerkingen die leidden tot het stopzetten of onderbreken van de behandeling.

Meest voorkomende bijwerkingen

Tijdens dit onderzoek kregen sommige mensen bijwerkingen die niet ernstig waren, maar waarvan de onderzoeksartsen geloofden dat ze veroorzaakt werden door de onderzoeksbehandelingen.

Sommige personen hebben meer dan één bijwerking gehad. Van de 81 mensen hadden 13 mensen (16%) in totaal 23 bijwerkingen.

- SAD-groepen: drie (8 %) van de 39 mensen hadden drie bijwerkingen.
- SAD-FE-groep: één persoon (13 %) van de 8 had één bijwerking.
- MAD-groepen: negen (27 %) van de 34 mensen hadden 19 bijwerkingen.

Alle bijwerkingen verdwenen zonder behandeling. De meest voorkomende bijwerkingen (die bij twee of meer mensen tijdens het hele onderzoek voorkwamen) staan in de tabel hieronder.

| Behandeling | SAD groepen | | SAD-FE groep | | MAD groepen | |
|--|-------------|---------|--------------|---------|-------------|---------|
| | GDC-6599 | Placebo | GDC-6599 | Placebo | GDC-6599 | Placebo |
| Aantal mensen in behandelgroep | 29 | 10 | 6 | 2 | 28 | 6 |
| Aantal mensen met bijwerkingen | 2 | 1 | 1 | 0 | 7 | 2 |
| Meest voorkomende bijwerkingen: | | | | | | |
| Hoofdpijn | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Willen overgeven (misselijkheid) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Zich moe of zwak voelen (vermoeidheid) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Frequent urineren (pollakisurie) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

Andere bijwerkingen

U kunt informatie over andere bijwerkingen (die niet in de bovenstaande rubrieken staan) vinden op de websites die aan het einde van deze samenvatting staan - zie rubriek 8.

6. Hoe heeft dit onderzoek de wetenschap geholpen?

De hier getoonde informatie is afkomstig van één onderzoek met 81 gezonde vrijwilligers. Deze resultaten hielpen onderzoekers meer te weten te komen over GDC-6599 die voor het eerst aan mensen werd gegeven.

Een enkel onderzoek kan ons niet alles vertellen wat er te weten komt over de risico's en de voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel personen in verschillende onderzoeken nodig om alles te achterhalen wat we moeten weten. De resultaten uit dit onderzoek kunnen verschillen van die van andere onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel.

- **Dit betekent dat u geen beslissingen moet nemen op basis van alleen deze samenvatting.**
- **Praat altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.**

7. Zijn er plannen voor andere onderzoeken?

Ten tijde van het schrijven van deze samenvatting waren er geen andere onderzoeken naar GDC-6599 gepland.

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Op de onderstaande websites kunt u meer informatie vinden over dit onderzoek:

<https://forpatients.roche.com/en/trials/respiratory-disorder/asthma/a-study-of-a-new-medicine-for-asthma-and-cough--gdc-6599---a-trp.html#formedicalprofessionals>

<https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/52277>

Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb over dit onderzoek?

Als u na het lezen van deze samenvatting nog vragen heeft:

- Bezoek het "ForPatients" platform en vul het contactformulier in - <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Neem contact op met iemand bij uw plaatselijke filiaal van Roche.

Als u aan dit onderzoek hebt deelgenomen en vragen hebt over de resultaten:

- Spreek met de onderzoeker of het personeel van de onderzoekslocatie.

Als u vragen heeft over uw eigen behandeling:

- Bespreek dit met de arts die verantwoordelijk is voor uw behandeling.

Wie heeft dit onderzoek georganiseerd en betaald?

Dit onderzoek is georganiseerd en betaald door Genentech, Inc., South San Francisco, CA, VS. Genentech is onderdeel van F. Hoffmann-La Roche Ltd., met hoofdkantoor in Bazel in Zwitserland.

Volledige titel van het onderzoek en andere identificerende informatie

De volledige titel van dit onderzoek is:

een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, single-centeronderzoek in fase 1 dat is opgezet om de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamische effecten van enkelvoudige en meervoudige oplopende doses GDC-6599 en het effect van voedsel op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van GDC-6599 bij gezonde volwassen proefpersonen te beoordelen

- Het protocolnummer voor dit onderzoek is GA43010.
- Het EudraCT-nummer voor dit onderzoek is 2021-002464-48.
- Het 'Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek' in Nederland (CCMO) registratienummer is NL-OMON52277.