

Samenvatting van resultaten van een klinische

Een onderzoek om te kijken naar een nieuw geneesmiddel genaamd 'GDC-0134', voor de behandeling van patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS)

Zie het einde van de samenvatting voor de volledige titel van het onderzoek.

Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinische studie (in dit document een 'onderzoek' genoemd).

Deze samenvatting is geschreven voor:

- Leden van het publiek.
- Mensen die aan het onderzoek hebben deelgenomen, genaamd 'deelnemers'.

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

Het onderzoek begon in mei 2016 en eindigde in maart 2020. Deze samenvatting werd geschreven nadat het onderzoek was beëindigd.

Geen enkel onderzoek kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel mensen in veel onderzoeken nodig om alles te ontdekken wat we moeten weten. De resultaten van dit onderzoek kunnen verschillen van andere onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel.

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

Inhoud van de samenvatting

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

Hartelijk dank aan de mensen die aan dit onderzoek hebben deelgenomen

De deelnemers hebben onderzoekers geholpen om belangrijke vragen te beantwoorden over amyotrofische laterale sclerose (ALS) en een onderzoeksgeneesmiddel genaamd 'GDC-0134'.

Belangrijke informatie over dit onderzoek

- Dit onderzoek werd uitgevoerd om te ontdekken hoe veilig het was voor patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS) om behandeld te worden met een nieuw onderzoeksgeneesmiddel.
- Sommige patiënten kregen een geneesmiddel genaamd 'GDC-0134' terwijl anderen een placebo kregen die geen geneesmiddel had. Bij toeval werd besloten welke behandeling elke patiënt kreeg.
- Dit onderzoek omvatte 49 patiënten met ALS – in 3 landen.
- De belangrijkste bevinding was dat er risico bestaat bij het gebruik van dit geneesmiddel. Het is niet bekend of dit geneesmiddel enig voordeel biedt.
- Dit onderzoek bestond uit 3 delen. De 49 patiënten konden meedoen aan meer dan één deel van het onderzoek:
 - Zeventien patiënten werden behandeld in deel 1 en kregen één dosis geneesmiddel op maximaal 4 verschillende gelegenheden. Niemand had ernstige bijwerkingen veroorzaakt door het onderzoeksgeneesmiddel.
 - Dertig patiënten werden behandeld in deel 2 en kregen maximaal 4 weken geneesmiddel. Niemand had ernstige bijwerkingen veroorzaakt door het onderzoeksgeneesmiddel.
 - Tweeëndertig patiënten werden op lange termijn behandeld in deel 3 en kregen maximaal 48 weken geneesmiddel. Drie patiënten hadden ernstige bijwerkingen veroorzaakt door het onderzoeksgeneesmiddel.
- De sponsor besloot om dit geneesmiddel niet verder te bestuderen.

1. Algemene informatie over dit onderzoek

Waarom werd dit onderzoek uitgevoerd?

Amyotrofische laterale sclerose (**ALS**) is een ongeneeslijke ziekte. Het treft ongeveer 3 op de 100.000 volwassenen in de Verenigde Staten. Vaak zijn mensen tussen de 40 en 70 jaar oud wanneer ze voor het eerst worden gediagnosticeerd.

ALS is een ziekte waarbij er sprake is van falen (**degeneratie**) van zenuwen die de beweging in het lichaam regelen. Dit tast de ledematen, de spraak, het slikken en de ademhaling aan.

Patiënten met ALS kunnen evolueren naar een toestand waarin machines nodig kunnen zijn om te helpen bij de ademhaling. De meerderheid van de patiënten met ALS overlijdt binnen 3 tot 5 jaar na de diagnose.

Er waren slechts twee geneesmiddelen beschikbaar voor patiënten met ALS op het moment dat dit onderzoek werd gestart. In sommige landen was er slechts één geneesmiddel beschikbaar. Daarom was er behoefte aan de ontwikkeling van andere nieuwe geneesmiddelen die beter of veiliger zouden kunnen zijn.

GDC-0134 is getest in diermodellen. Op basis van de resultaten van dergelijke onderzoeken besloten onderzoekers dat GDC-0134 nuttig zou kunnen zijn als mogelijk nieuw geneesmiddel bij patiënten met ALS.

Dit onderzoek werd uitgevoerd om te bekijken of het veilig was voor patiënten met ALS om GDC-0134 in te nemen. Dit was de eerste keer dat GDC-0134 aan mensen werd gegeven.

Wat was het onderzoeksgeneesmiddel?

Onderzoekers hebben een eiwit geïdentificeerd in het lichaam dat betrokken is bij de degeneratie van zenuwen. Dit eiwit heet '**DLK**'.

- De degeneratie van zenuwen door DLK kan betrokken zijn bij verschillende ziekten, waaronder ALS.
- GDC-0134 blokkeert DLK. Het staat bekend als een '**DLK-remmer**'.
- GDC-0134 kan nuttig zijn voor patiënten met ALS.
- Onderzoekers wilden meer te weten komen over de effecten van GDC-0134 bij patiënten met ALS. Daarom **was GDC-0134 de focus van dit onderzoek**. Het onderzoek was opgezet om te kijken of het veilig is om GDC-0134 aan mensen toe te dienen.

Sommige patiënten kregen GDC-0134-behandeling terwijl anderen een **placebobehandeling** kregen.

- U zegt dit als 'plah-see-bo'.
- De placebo leek op GDC-0134 maar bevatte geen echt geneesmiddel. Dit betekent dat het geen effect had op het lichaam dat werd veroorzaakt door een geneesmiddel.

Door de effecten van de twee behandelingen (GDC-0134 en placebo) te vergelijken, wilden onderzoekers het echte effect (in dit geval veiligheidsproblemen) van het onderzoeksgeneesmiddel ontdekken.

Wat wilden onderzoekers ontdekken?

De belangrijkste vraag die onderzoekers wilden beantwoorden was:

1. Hoe veilig was het voor patiënten met ALS om GDC-0134 te krijgen?

Een andere vraag die onderzoekers wilden beantwoorden was:

2. Wat gebeurt er met GDC-0134 in het lichaam?

Wat voor soort onderzoek was dit?

Dit was een '**fase 1-onderzoek**'. Fase 1 betekent dat het een van de vroege onderzoeken was. Dit was zelfs de eerste keer dat patiënten werden behandeld met GDC-0134.

In één deel van het onderzoek kregen patiënten verschillende enkelvoudige doses, elk met een paar weken ertussen. De dosis begon bij een lage dosis die telkens bleef toenemen. Elke keer dat een patiënt een dosis kreeg, kan het GDC-0134 zijn geweest of kan het placebo zijn geweest. Dit stond bekend als een '**enkelvoudig oplopende dosis**' (deel 1).

In een ander deel van het onderzoek kregen verschillende groepen patiënten meerdere doses (eenmaal per dag gedurende ongeveer 28 dagen na elkaar). De groep met de laagste dosis begon eerst met de behandeling. Nadat de lagere dosis veilig bleek te zijn, kreeg een andere groep patiënten de volgende hogere dosis. In elke groep kan een patiënt GDC-0134 hebben gekregen of placebo hebben gekregen. Dit stond bekend als '**meervoudige oplopende doses**' (deel 2).

In het derde deel van het onderzoek kregen patiënten gedurende een langere periode meerdere doses. De langste tijd dat patiënten doses kregen was ongeveer 48 weken (iets minder dan één jaar). De doses veranderden gedurende deze periode. In dit deel kreeg elke patiënt GDC-0134. Dit stond bekend als 'openlabel-veiligheidsuitbreiding' (deel 3).

Deel 1 en 2 waren '**placebogecontroleerd**', wat betekent dat onderzoekers resultaten konden vergelijken voor patiënten die het geneesmiddel kregen met degenen die placebo kregen, wat een pil is zonder geneesmiddel.

Het onderzoek was **'gerandomiseerd'**. Dat betekent dat bij toeval besloten werd wie in deel 2 het echte geneesmiddel kreeg en wie placebo kreeg. Willekeurig kiezen maakt het waarschijnlijker dat de soorten mensen in beide groepen (bijvoorbeeld leeftijd, ras) een vergelijkbare mix zullen zijn. In deel 1 werd elke patiënt gerandomiseerd telkens wanneer hij of zij een nieuwe dosis kreeg, dus dezelfde patiënt kan op verschillende gelegenheden GDC-0134 en placebo hebben gekregen.

Deel 1 en 2 van het onderzoek waren **'dubbelblind'** omdat patiënten en hun artsen niet wisten wie het geneesmiddel kreeg en wie de placebo kreeg. Blindering van de behandeling is een manier om eventuele oneerlijkheid (vertekening) te verminderen wanneer patiënten en artsen melden wat er gebeurde nadat patiënten hun behandelingen kregen.

Wanneer en waar vond het onderzoek plaats?

Het onderzoek begon in mei 2016 en eindigde in maart 2020. Deze samenvatting werd geschreven nadat het onderzoek was beëindigd.

Het onderzoek vond plaats in 10 onderzoekscentra in 3 landen:

- Canada
- Nederland
- Verenigde Staten

2. Wie heeft aan dit onderzoek deelgenomen?

Er waren 49 unieke patiënten met ALS die deelnamen aan dit onderzoek. Dit was een 3-delig onderzoek. Patiënten konden meedoen aan meer dan één deel van het onderzoek. De resultaten worden gerapporteerd voor patiënten in elk deel van het onderzoek:

Deel 1 17 patiënten	Deel 2 30 patiënten	Deel 3 32 patiënten
Mannen: 11 (65%) Vrouwen: 5 (35%)	Mannen: 18 (60%) Vrouwen: 12 (40%)	Mannen: 22 (69%) Vrouwen: 10 (31%)
Leeftijdsbereik: 37 tot 74 jaar	Leeftijdsbereik: 37 tot 73 jaar	Leeftijdsbereik: 38 tot 76 jaar

Mensen konden aan het onderzoek deelnemen als het volgende van toepassing was:

- Ze waren ten minste 18 jaar oud.
- Ze waren mannen of vrouwen die ALS hadden. Het maakte niet uit of de diagnose mogelijk ALS, waarschijnlijk ALS of zeker ALS was.
- Ze moesten een bepaalde capaciteit van spierkracht hebben om te kunnen ademen – rechtop geforceerde vitale capaciteit van ten minste 50%.
- Ze moesten pillen kunnen innemen door ze door te slikken of de inhoud ervan in appelmoes te eten.
- Voor deel 1 en 2 moesten ze gedurende 8 uur voorafgaand aan de dosering en 2 uur na de dosering nuchter blijven.

Mensen konden niet aan het onderzoek deelnemen als het volgende van toepassing was:

- Ze hadden geen succesvolle gezichtstest of hadden andere medische aandoeningen van het oog.
- Ze hadden bepaalde andere ziekten die werden veroorzaakt door degeneratie van zenuwen.
- Ze hadden bepaalde medische aandoeningen.
- Ze gebruikten andere experimentele geneesmiddelen voor ALS. (Patiënten die goedgekeurde geneesmiddelen voor ALS namen, mochten deze geneesmiddelen blijven nemen zolang de dosis stabiel was gedurende een bepaalde periode voordat ze aan dit onderzoek begonnen).

3. Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

Er was een **vereiste voor vasten** voor deel 1, en dag 1 en 15 in deel 2. Patiënten namen hun behandelingen in in capsulevorm (GDC-0134 of placebo) na een nacht vasten van 8 uur. Ze mochten gedurende 2 uur na inname van het geneesmiddel geen voedsel eten.

Op de andere dagen in deel 2 en gedurende deel 3 namen patiënten hun behandelingen in zonder rekening te houden met voedsel.

Deel 1

Patiënten kwamen in één van twee groepen (A en B) terecht. Binnen elke groep kreeg dezelfde patiënt een behandeling met één dosis. Na ten minste 2 weken kregen ze een andere behandeling met een hogere dosis. Ze kunnen GDC-0134 of placebo hebben gekregen bij elk nieuw dosisniveau. Dit werd als volgt herhaald:

Groep A: 20 mg → 40 mg → 80 mg → 160 mg.

Groep B: 320 mg → 640 mg.

Placebo – Op elk dosisniveau werden twee patiënten binnen de groep willekeurig toegewezen aan placebobehandeling terwijl de rest van de groep GDC-0134 kreeg.

Deel 2

Patiënten kwamen in verschillende dosisgroepen terecht en werden gedurende 28 dagen behandeld. De behandelingen (placebo of GDC-0134) werden – door een computer – willekeurig aan elke patiënt toegewezen. De dosisgroepen worden weergegeven in de onderstaande tabel.

Deel 3

Iedereen kreeg GDC-0134 en ze wisten wat ze kregen – het was ‘**open-label**’. Dit deel van het onderzoek werd uitgevoerd om te ontdekken hoe veilig het onderzoeksmiddel was bij toediening op lange termijn – tot 48 weken. Behandelingen werden eenmaal daags of tweemaal daags (600 mg x 2) gegeven. Patiënten kunnen verschillende dosisniveaus hebben gekregen op verschillende tijdstippen.

Andere details voor verschillende delen van het onderzoek:

Deel 1 Behandeling met enkelvoudige oplopende dosis Totaal aantal patiënten = 17	Deel 2 Behandeling met meervoudige oplopende dosis Totaal aantal patiënten = 30	Deel 3 Openlabel- veiligheidsuitbreiding Totaal aantal patiënten = 32
Groep A – 9 patiënten. Doses: 20 mg, 40 mg, 80 mg en 160 mg. (GDC-0134 of placebo) Groep B – 8 patiënten. Doses: 320 mg en 640 mg. (GDC-0134 of placebo)	100 mg - 8 patiënten kregen GDC-0134, 2 kregen placebo 200 mg - 4 patiënten kregen GDC-0134, 1 kreeg placebo 400 mg - 4 patiënten kregen GDC-0134, 1 kreeg placebo 800 mg - 4 patiënten kregen GDC-0134, 1 kreeg placebo 1200 mg - 4 patiënten kregen GDC-0134, 1 kreeg placebo	De toegewezen dosisniveaus kunnen gedurende de 48 weken durende behandelingsperiode gevarieerd hebben voor een persoon. Er waren 4 dosisniveaus. Het laagst toegewezen dosisniveau was 400 mg eenmaal daags ingenomen. Het hoogst toegewezen dosisniveau was 1200 mg eenmaal daags ingenomen en 600 mg tweemaal daags ingenomen.

Patiënten werden onderzocht en kregen medische tests gedurende het onderzoek. Ze werden behandeld voor bijwerkingen wanneer dit nodig was. Er werden bloedmonsters afgenomen op verschillende tijdstippen vóór en na de behandelingen. Toen het onderzoek eindigde, werd patiënten gevraagd om terug te komen naar hun onderzoekscentrum voor meer tests om hun algehele gezondheid te controleren.

4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Vraag 1: Hoe veilig was het voor patiënten met ALS om GDC-0134 te krijgen?

Bijwerkingen werden duidelijk in deel 3.

De meest voorkomende bijwerking was een gevoel of sensatie dat/die ongewoon of pijnlijk was. Dit omvatte een brandend gevoel of een tintelende/gevoelloze sensatie in het lichaam. Sommige patiënten in deel 3 van het onderzoek stopten met de dosering, pauzeerden de dosering of veranderden (verminderden) de dosering GDC-0134 vanwege bijwerkingen.

In deel 3 traden ernstige bijwerkingen op bij 3 patiënten waarvan werd aangenomen dat ze verband hielden met GDC-0134. Een van deze ernstige bijwerkingen – schade aan de zenuw in het oog (ischemische opticusneuropathie) – veroorzaakte permanente blindheid. Andere ernstige en niet-ernstige bijwerkingen werden waargenomen en worden hieronder beschreven.

Onderzoekers besloten dat de bijwerkingen van GDC-0134 het onveilig maakten om dit onderzoeksgeneesmiddel te blijven onderzoeken voor patiënten met ALS.

Vraag 2: Wat gebeurde er met GDC-0134 in het lichaam?

GDC-0134 werd snel in het lichaam opgenomen na inname in capsulevorm. De concentratie in het lichaam nam toe naarmate het dosisniveau van de capsule werd verhoogd.

Deze paragraaf toont alleen de belangrijkste resultaten van dit onderzoek. U kunt informatie over alle andere resultaten vinden op de websites aan het einde van deze samenvatting (zie paragraaf 8).

5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn medische problemen (zoals zich duizelig voelen) die tijdens het onderzoek optraden.

- Ze worden in deze samenvatting beschreven omdat de onderzoeksarts van mening is dat de bijwerkingen verband hielden met de behandelingen in het onderzoek.
- Niet alle patiënten in dit onderzoek hadden alle bijwerkingen.
- Bijwerkingen kunnen licht tot zeer ernstig zijn en kunnen van persoon tot persoon verschillen.
- Het is belangrijk om te weten dat de hier gemelde bijwerkingen uit dit enkele onderzoek komen. Daarom kunnen de hier getoonde bijwerkingen verschillen van de bijwerkingen die in andere onderzoeken zijn waargenomen, of die op de bijsluiter staan.
- Ernstige en vaak voorkomende bijwerkingen worden in de volgende paragrafen vermeld.

Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt als 'ernstig' beschouwd als deze levensbedreigend is, ziekenhuiszorg nodig heeft of blijvende problemen veroorzaakt.

Aantallen en soorten **ernstige bijwerkingen** waarvan wordt gedacht dat ze veroorzaakt worden door het onderzoeksgeneesmiddel:

	Deel 1	Deel 2	Deel 3
Patiënten met ernstige bijwerkingen	Geen	Geen	3 patiënten, 9%
Lijst van ernstige bijwerkingen			Schade aan de zenuw in het oog die leidt tot blindheid (optische ischemische neuropathie)
			Ongemakkelijk gevoel in het lichaam (dysesthesie)
			Huiduitslag en afwijkende resultaten van bloedonderzoek (huiduitslag erythematodes, proteïnurie en trombocytopenie)

Niemand overleed als gevolg van een ernstige bijwerking van het onderzoeksgeneesmiddel.

Van de 3 patiënten die ernstige bijwerkingen hadden, stopten er 2 met de behandeling.

Meest voorkomende bijwerkingen

Sommige patiënten hadden bijwerkingen die niet ernstig waren, maar waarvan werd gedacht dat ze werden veroorzaakt door het onderzoeksgeneesmiddel.

In deel 1 trad geen van de bijwerkingen op bij meer dan één persoon – dus er waren geen ‘meest voorkomende bijwerkingen’. In deel 2 gebruikten 3 van de 11 patiënten die ‘gerelateerde’ bijwerkingen meldden placebo toen die bijwerking optrad.

Meest voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij 3 of meer patiënten):

	Deel 1	Deel 2	Deel 3
Patiënten met bijwerkingen	4 patiënten, 24%	11 patiënten, 37%	20 patiënten, 63%
Aantal bijwerkingen	8	25	87
Globaal gemelde meest voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 3 of meer patiënten)		Zich moe voelen – vermoeidheid (4 patiënten, 13%)	Constipatie (5 patiënten, 16%) Duizeligheid (5 patiënten, 16%) Zich moe voelen – vermoeidheid (5 patiënten, 16%) Branderig gevoel (4 patiënten, 13%) Oogprobleem – netvliesandoening (3 patiënten, 9%) Uitslag (3 patiënten, 9%) Oorsuizen – tinnitus (3 patiënten, 9%) Slaperigheid (3 patiënten, 9%) Tintelingen – paresthesie (3 patiënten, 9%)
Patiënten die met de behandeling zijn gestopt vanwege bijwerkingen	2 patiënten, (4%)	1 patiënt, (3%)	9 patiënten, (28%)

Andere bijwerkingen

U kunt informatie over andere bijwerkingen (niet weergegeven in de bovenstaande paragrafen) vinden op de websites die aan het einde van deze samenvatting worden vermeld – zie paragraaf 8.

6. Hoe heeft dit onderzoek wetenschappelijk onderzoek geholpen?

De hier gepresenteerde informatie is afkomstig uit een enkel onderzoek met 49 patiënten met ALS. Deze resultaten hielpen onderzoekers meer te weten te komen over ALS en GDC-0134.

De onderzoekers besloten dat de bijwerkingen van GDC-0134 het onveilig maakten om dit onderzoeksgeneesmiddel te blijven onderzoeken in andere onderzoeken voor patiënten met ALS.

Geen enkel onderzoek kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel mensen in veel onderzoeken nodig om alles te ontdekken wat we moeten weten.

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

7. Zijn er plannen voor andere onderzoeken?

Op het moment van het schrijven van deze samenvatting waren geen andere onderzoeken gepland om GDC-0134 te onderzoeken.

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

U kunt meer informatie over dit onderzoek vinden op de onderstaande websites:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02655614>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/als/a-study-of-gdc-0134-to-determine-initial-safety--tolerability--a.html>

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 (Platform voor patiënten) en vul het contactformulier in – <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Neem contact op met een vertegenwoordiger bij uw plaatselijke kantoor van Roche.

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

- Praat met de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel in het onderzoeksziekenhuis of de onderzoekskliniek.

Als u vragen heeft over uw eigen behandeling:

- Praat met de arts die verantwoordelijk is voor uw behandeling.

Wie heeft dit onderzoek georganiseerd en betaald?

Dit onderzoek werd georganiseerd en betaald door Genentech, Inc., South San Francisco, CA, VS. Genentech maakt deel uit van F. Hoffmann-La Roche Ltd., met hoofdkantoor in Basel, Zwitserland.

Volledige titel van het onderzoek en andere identificerende informatie

De volledige titel van dit onderzoek is:

Een fase 1-, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek met enkelvoudige en meervoudige oplopende doses ter bepaling van de initiële veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van GDC-0134 bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose.

- Het protocolnummer voor dit onderzoek is **GN29823**.
- De identificatiecode van ClinicalTrials.gov voor dit onderzoek is **NCT02655614**.
- Het EudraCT-nummer voor dit onderzoek is **2017-002931-41**.