

Gerandomiseerd multicenter onderzoek in twee delen jaar 1: dubbelblind inclisiran vergeleken met placebo gevolgd door jaar 2: open-label inclisiran naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van inclisiran bij jongeren van 12 tot 18 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie en een verhoogd LDL-cholesterol (ORION-16)

Gepubliceerd: 20-11-2020 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Studie CKJX839C12301 (ORION-16) is een fase III studie om de veiligheid, verdraagzaamheid en effectiviteit te onderzoeken van inclisiran bij adolescenten (12 tot 18 jaar) met HeFH en LDL-C >130 mg/dL (3.4 mmol/L). Het gebruik van inclisiran (als...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54301

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CKJX839C12301 ORION-16

Aandoening

- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

heterozygote familiale hypercholesterolemie, verhoogd LDL-cholesterol

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - heterozygote familiale hypercholesterolemie, - inclisiran, - verhoogd LDL-cholesterol

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire doel is om superioriteit aan te tonen van inclisiran vergeleken

met placebo in het reduceren van LDL-C (percentage verandering) bij Dag 330

(Jaar 1) bij adolescenten (leeftijd 12 tot 18 jaar) met HeFH en verhoogd LDL-C.

Secundaire uitkomstmaten

- Aantonen van superioriteit van inclisiran vergeleken met placebo in verlagen van LDL-C (tijd-aangepast percentage verandering) gedurende Jaar 1

- Aantonen van superioriteit van inclisiran vergeleken met placebo in verlagen van LDL-C (absolute verandering) bij Dag 330 (Jaar 1)

- Aantonen van superioriteit van inclisiran vergeleken met placebo in verlagen van Apo B, lipoproteïne (a) [Lp(a)], non-high density lipoproteïne cholesterol (non-HDL-C), en totaal cholesterol [percentage verandering] op Dag 330 (Jaar 1)

- Evalueren van het effect van inclisiran, vergeleken met placebo (voor Jaar 1) en lange termijn (tot Dag 720), in het verlagen van LDL-C, andere lipoproteïne

en lipide parameters, en PCSK9 over de tijd

- Evalueren van veiligheid en verdraagzaamheidsprofiel van inclisiran, vergeleken met placebo (voor Jaar 1) en lange termijn (tot Dag 720) bij adolescenten (leeftijd 12 tot 18 jaar) met HeFH

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een genetische stoornis dat verhoogde LDL-C waarden in het bloed veroorzaakt en wordt gekenmerkt door vroegtijdige cardiovasculaire (CV) ziekte. De huidige behandelingsmogelijkheden zijn nog steeds beperkt voor kinderen met FH, en de bekende beperkingen van hedendaagse behandelingen zijn met name relevant voor kinderen met FH die het grootste risico lopen op toekomstige CV events, en dus de meest intensieve en agressieve behandeling van hypercholesterolemie nodig hebben. Er blijft een duidelijk on vervulde medische behoefte voor behandelingen die LDL-C verlagen, met name bij kinderen.

Inclisiran is een medicijn dat LDL-C kan verlagen in het bloed. PCSK9 vermindert het vermogen van de lever om LDL-C te verwijderen uit het bloed. Door het verlagen van PCSK9, zal inclisiran ervoor zorgen dat er door de lever meer LDL-C wordt verwijderd waardoor het LDL-C gehalte in het bloed verlaagd wordt. Inclisiran kan de behandeling van kinderen/adolescenten met HeFH verbeteren met een lage injectiebelasting gezien de tweejaarlijkse dosering.

Doel van het onderzoek

Studie CKJX839C12301 (ORION-16) is een fase III studie om de veiligheid, verdraagzaamheid en effectiviteit te onderzoeken van inclisiran bij adolescenten (12 tot 18 jaar) met HeFH en LDL-C >130 mg/dL (3.4 mmol/L). Het gebruik van inclisiran (als een toevoeging aan de maximale standaardbehandeling) voor de behandeling van HeFH bij adolescenten die additionele lipide-verlaging nodig hebben zal worden onderzocht om de benodigde informatie van inclisiran bij kinderen te verkrijgen. De vervolgperiode (Deel 2/Jaar 2) dient om langetermijngegevens te krijgen van inclisiran en daarnaast ook toegang te geven tot een mogelijk effectieve behandeling voor de deelnemers.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een tweedelig (dubbelblind, placebogecontroleerd /open-label)

multicenter studie bij adolescenten (leeftijd 12-18 jaar) met HeFH en verhoogd LDL-C (> 130 mg/dL / 3.4 mmol/L) die op maximale standaardbehandeling staan.

- Deel 1 (Jaar 1): 12 maanden dubbelblind, parallel groep waarbij deelnemers worden gerandomiseerd om inclisiran natrium 300 mg (gelijk aan 284 mg inclisiran) s.c. of placebo te krijgen (gegeven op Dag 1, 90 en 270).
- Deel 2: 12 maanden enkel arm, open-label, vervolgperiode waarbij alle deelnemers inclisiran natrium 300 mg (gelijk aan 284 mg inclisiran) s.c. krijgen startend op Dag 360 ("Wissel" dag 360). Deelnemers gerandomiseerd op inclisiran in Deel 1 zullen placebo krijgen op Dag 360. Deze dosis van inclisiran/placebo op Dag 360 zal geblindeerd blijven om zodoende de blindering te handhaven voor Deel 1 van het onderzoek. Alle deelnemers krijgen vervolgdoseringen van open-label inclisiran op Dag 450 en Dag 630.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers zullen 2:1 worden gerandomiseerd op dubbelblind s.c. injecties van inclisiran natrium 300 mg of placebo in Deel 1 (Jaar 1) van de studie, en vervolgens zullen alle deelnemers open-label s.c. injecties met inclisiran natrium 300 mg ontvangen in Deel 2 van de studie.

Inschatting van belasting en risico

- Reacties op de plaats van de injectie van de onderzoeksmedicatie. Deze reactie kan jeuk, pijn, uitslag, roodheid, veranderingen van de kleur van de huid, zweertjes, zwelling gevoeligheid of andere reacties rond de plaats van de injecties veroorzaken.
 - Allergische reacties. Veel voorkomende verschijnselen van een allergische reactie zijn uitslag, jeuk, huidproblemen, zwelling van het gezicht en de keel en problemen met ademen.
- Tot nu toe zijn er geen algemene allergische reacties gemeld met inclisiran en ook geen verschijnselen die daarbij passen.
- Een bloedafname kan wat pijn doen en/of een bloeditstorting veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Heterozygoot familiale hypercholesterolemie (HeFH) gediagnosticeerd door genetisch onderzoek of fenotypische criteria.
 - LDL-C nuchter gemeten > 130 mg/dl (3,4 mmol/L) bij screening
 - Triglyceriden nuchter gemeten < 400 mg/dL (4,5 mmol/L) bij screening
 - Op maximaal verdraagbare dosis statine (naar discretie vd onderzoeker) met of zonder andere lipiden-verlagende behandeling, stabiel gedurende ≥ 30 dagen voor screening
 - Verwachte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) > 30 mL/min/1.73 m² bij screening.
- Andere inclusiecriteria staan genoteerd in het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)
- Actieve leverziekte
- Secondaire hypercholesterolemie, bijv. hypothyroidisme of nefrotisch syndroom.

- Groot cardiovasculair event binnen 3 maanden voor randomisatie
- Voorgaande behandeling met monoclonale antilichamen gericht tegen PCSK9 (binnen 90 dagen voor screening)
- Recent en/of gepland gebruik van andere onderzoeksmedicatie of medische hulpmiddelen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	23-04-2021
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2021
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-002757-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04652726
CCMO	NL75440.000.20