

Een langetermijn extensieonderzoek van de Fase III-lipidenverlagende onderzoeken voor het beoordelen van het effect van het langdurig gebruik van inclisiran, gegeven als subcutane injecties aan proefpersonen met een hoog cardiovasculair risico en een verhoogd LDL-C (ORION-8)

Gepubliceerd: 31-01-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

De primaire doelstellingen zijn het evalueren van:- Het effect van de behandeling met inclisiran op het percentage proefpersonen dat aan het einde van het onderzoek (EOS) vooraf gespecificeerde doelen ten aanzien van LDL-C (low density lipoproteïne...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55497

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MDCO-PCS-17-05 (CKJX839A12306B) (ORION-8)

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Hart- en vaat-aandoeningen, congenitaal
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Hypercholesterolemie en verhoogde cholesterolwaarden

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: The Medicines Company (industry)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (ASCVD), - Hoog cardiovasculair risico, - Langdurige behandeling met inclisiran, - Verhoogd LDL-C

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is:

- a. Het percentage proefpersonen dat bij EOS mondiale lipidedoelen (toelatingscriterium van respectievelijke voorgaande onderzoek) bereikt voor hun niveau van ASCVD-risico.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksparameters/uitkomsten van het onderzoek (indien van toepassing):

De secundaire eindpunten van dit onderzoek zijn:

- a. Absolute verandering en procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline (gedefinieerd als baseline in voorbereidingsonderzoek) tot EOS
- b. Absolute verandering en procentuele verandering in andere lipiden en lipoproteïnen ten opzichte van baseline (gedefinieerd als baseline in voorbereidingsonderzoek) tot EOS

Het veiligheidseindpunt van dit onderzoek is:

a. Het evalueren van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van langdurig gebruik van inclisiran

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks verbeteringen in de behandeling is cardiovasculaire ziekte (CVZ) wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak met jaarlijks meer dan 17 miljoen doden [WHO, 2016]. Tachtig procent van alle mensen die aan CVZ overlijden, is te wijten aan coronaire hartziekte (CHZ) of beroertes. Verhoogd LDL-C (low density lipoprotein associated cholesterol) is een belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling van CVZ [Grundy et al, 2004; Go et al, 2014]. Gebleken is dat het verlagen van LDL-C het risico op overlijden of een hartaanval reduceert en binnen het bereik van de effecten die tot nu toe zijn verkregen, is de klinische risicoreductie lineair evenredig met de absolute LDL-C-reductie [Baigent et al, 2005]. Recent ontwikkelde en goedgekeurde PCSK9-blokkerende monoklonale antilichamen reduceren circulerende PCSK9-waarden en verlagen LDL-C-waarden. Voorlopige rapporten geven aan dat behandeling met dergelijke antilichamen kan leiden tot reductie van cardiovasculaire voorvallen in vergelijking met placebo. De gegevens van PCSK9-blokkerende antilichamen zoals Repatha (evolocumab) en Praluent (arilocumab) zijn zeer bemoedigend. Deze producten worden echter elke 2 tot 4 weken subcutaan toegediend, waardoor er tot 26 injecties per jaar nodig zijn [Hooper et al, 2005; Navarese et al, 2015; Zhang et al, 2015]. Daarentegen wordt ten aanzien van inclisiran verwacht dat in het eerste jaar drie keer één injectie moet worden gegeven en vervolgens elke 6 maanden één injectie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen zijn het evalueren van:

- Het effect van de behandeling met inclisiran op het percentage proefpersonen dat aan het einde van het onderzoek (EOS) vooraf gespecificeerde doelen ten aanzien van LDL-C (low density lipoprotein cholesterol) bereikt
- Het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van langdurig gebruik van inclisiran

Secundaire doelstellingen:

De secundaire doelstellingen zijn het evalueren van het effect van inclisiran op:

- LDL-C-waarden
- Andere lipiden en lipoproteïnen

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een Fase III langetermijn extensieonderzoek bij maximaal 3300 proefpersonen met atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (ASCVD), ASCVD-risico-equivalenten (bijv. diabetes en familiale hypercholesterolemie), heterozygote of homozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH of HoFH) en verhoogd LDL-C ondanks behandeling met LDL-C-verlagende therapieën die het Fase II-onderzoek MDCO-PCS-16-01 (ORION-3, ook wel aangeduid als CKJX839A12201E1) of de Fase III lipideverlagende voorbereidingsonderzoeken: MDCO-PCS-17-03 (ORION-9, ook wel aangeduid als CKJX839A12303), MDCO-PCS-17-04 (ORION-10, ook wel aangeduid als CKJX839A12304) of MDCO-PCS-17-08 (ORION-11, ook wel aangeduid als CKJX839A12305) hebben voltooid. Het doel van dit extensieonderzoek is de evaluatie van de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van langdurige behandeling met inclisiran. Voordat onderzoekspecifieke procedures worden gestart, zal eerst geïnformeerde toestemming van de proefpersonen worden verkregen. Het bezoek aan het einde van het voorgaande voorbereidingsonderzoek is Dag 1 in MDCO-PCS-17-05 (ORION-8). Tijdens dit bezoek krijgen proefpersonen die in het voorgaande Fase III voorbereidingsonderzoek placebo hebben gekregen geblindeerd inclisiran en krijgen proefpersonen die in het voorgaande voorbereidingsonderzoek inclisiran hebben gekregen geblindeerd placebo, om de blinding van het voorbereidingsonderzoek te behouden totdat de database van deze onderzoeken wordt vergrendeld. Dit doseringsregime is bedoeld om het voor eerdere placeboproefpersonen mogelijk te maken om ORION-8 te starten met hetzelfde startdoseringssregime als proefpersonen in de inclisiran-armen van de voorbereidingsonderzoeken d.w.z. een initiële dosis, gevolgd door een dosis na 90 dagen en daarna gevolgd door doses die elke 6 maanden worden gegeven. Proefpersonen die eerder inclisiran hebben gekregen, hoeven alleen elke 6 maanden een dosis te krijgen. Alle proefpersonen komen op Dag 90 terug voor het volgende bezoek en krijgen open-label inclisiran-natrium 300 mg, wat overeenkomt met 284 mg inclisiran. Proefpersonen komen daarna elke 180 dagen tot EOS terug voor toediening van open-label inclisiran-natrium 300 mg. Voor elke proefpersoon bedraagt de verwachte duur van het onderzoek maximaal 3 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Inclisiran-natrium 300 mg (equivalent met 284 mg inclisiran) wordt gegeven als een enkelvoudige subcutane injectie op Dag 1, Dag 90, Dag 270, Dag 450, Dag 630, Dag 810 en Dag 990. De placebo wordt toegediend als een subcutane injectie met zoutoplossing. De hoeveelheid placebo wordt voor elke dosis en injectie afgestemd op de hoeveelheid van het product dat wordt getest, d.w.z. de dosis van 300 mg wordt toegediend als 1,5 ml placebo.

Inschatting van belasting en risico

De meeste geneesmiddelen hebben bijwerkingen, die sommige mensen wel en andere niet kunnen ervaren. Aangezien het onderzoeksgeneesmiddel een experimenteel geneesmiddel is wanneer het alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen wordt gebruikt, zijn op dit moment niet alle mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksbehandeling bekend. Het is zeer belangrijk dat u de onderzoeksarts

vertelt of u klachten of bijwerkingen heeft of andere doktersbezoeken of ziekenhuisopnames buiten het onderzoek heeft gehad. Stel de onderzoeksarts eventuele vragen over de tekenen of symptomen van eventuele bijwerkingen die u in dit toestemmingsformulier heeft gelezen.

Inclisiran was veilig en werd goed verdragen in alle eerder voltooide onderzoeken. Veiligheidsgegevens uit drie grote onderzoeken die in totaal 1833 patiënten omvatten die tot 18 maanden met inclisiran werden behandeld (gemiddelde behandelingsduur op inclisiran was 526 dagen) toonden aan dat patiënten die met inclisiran werden behandeld een vergelijkbaar aantal bijwerkingen hadden in vergelijking met patiënten die placebo kregen. Reacties op de injectieplaats bleken de enige voorvallen te zijn die gerelateerd zijn aan de behandeling met inclisiran

Reacties op de injectieplaats

Inclisiran zal onder uw huid in uw buik worden gegeven en zoals bij elke injectie die onder de huid wordt gegeven, kunt u op de injectieplaats een reactie ontwikkelen zoals: pijn, gevoeligheid, roodheid, zwelling, jeuk, uitslag, vorming van zweren, huidverkleuringen en andere reacties. Als u een reactie heeft, zult u wellicht een onderzoek door een arts of andere zorgprofessional moeten ondergaan. Tijdens het onderzoek zal het onderzoekspersoneel de injectieplaats controleren op eventuele reacties. In het totale onderzoeksprogramma merkte minder dan 1 op de 10 mensen (8,2%) reacties op waar de injectie werd gegeven. Deze reacties waren meestal mild, af en toe matig en plaatselijk en verdwenen meestal binnen 1-2 weken zonder dat daar een specifieke behandeling voor nodig was.

Allergische reacties

Er zijn geen algemene allergische reacties of tekenen of symptomen waargenomen die wijzen op algemene allergische reacties na toediening van inclisiran in een van de voltooide klinische onderzoeken. Er is echter een zeer kleine kans dat inclisiran (zoals elk experimenteel geneesmiddel) een allergische reactie veroorzaakt, die in sommige gevallen ernstig kan zijn. Deze ernstige reactie kan gepaard gaan met plotselinge kortademigheid, een verminderd bewustzijn en huiduitslag. Een spoedbehandeling kan dan nodig zijn. Als u denkt dat u een allergische reactie heeft, bel dan meteen de onderzoeksarts en/of vraag medische hulp.

Risico's in verband met de bloedafnames

Er bestaat een risico van licht ongemak, een bloeditstorting, bloeding, zwelling of (in zeldzame gevallen) een infectie op de plaats waar de naald in de huid wordt geprikt om het bloed af te nemen.

Risico's in verband met vasten

Vasten kan duizeligheid, hoofdpijn, maagklachten of flauwvallen veroorzaken.

Risico's voor de voortplanting

Het is niet bekend of de onderzoeksbehandeling met inclisiran effecten kan hebben op een ongeborn kind of een kind dat borstvoeding krijgt. Er is geen

informatie over de langetermijneffecten van inclisiran op de vruchtbaarheid

Voordeel

Als de patiënten op inclisiran worden gezet, kunnen zij baat hebben bij de behandeling met inclisiran en kan deze behandeling, in vergelijking met andere behandelingen die u wellicht mogelijk heeft gehad, even veilig of veiliger en even effectief of effectiever blijken te zijn dankzij de unieke effecten van inclisiran op het verlagen van het 'slechte' cholesterol. In de toekomst kunnen andere mensen met verhoogd cholesterol baat hebben bij de informatie die wij uit dit onderzoek krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 4056
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen kunnen in het onderzoek worden opgenomen als zij voorafgaand aan opname in het onderzoek voldoen aan alle van de volgende inclusiecriteria: 1. Heeft een eerder kwalificerend Fase II-onderzoek MDCO-PCS-16-01 (ORION-3) met inclisiran of Fase III lipide-verlagend ORION-voorbereidingsonderzoek voltooid [MDCO-PCS-17-03 (ORION-9), MDCO-PCS-17-04 (ORION-10), MDCO-PCS-17-08 of (ORION-11)], wat betekent dat de proefpersoon de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en het laatste onderzoeksbezoek volgens het toepasselijke protocol heeft gekregen/voltooid. 2. Volgt momenteel lipide-verlagende therapie (zoals een statine en/of ezetimibe) uit een eerder onderzoek en is niet voornemens om de medicatie of de dosis tijdens de deelname aan het onderzoek te wijzigen. 3. Is bereid en in staat om geïnformeerde toestemming te geven voordat er gestart wordt met onderzoeksgelateerde procedures en is bereid om alle vereiste onderzoeksprocedures na te leven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen zullen van het onderzoek worden uitgesloten als direct voorafgaand aan opname in het onderzoek één of meer van de volgende exclusiecriteria van toepassing zijn:

1. Een ongecontroleerde of ernstige ziekte, of een medische of chirurgische aandoening, die ofwel deelname aan het klinische onderzoek in de weg zou kunnen staan en/of een significant risico voor de proefpersoon zou kunnen vormen (naar het oordeel van de onderzoeker (of afgevaardigde)) als hij/zij aan het klinisch onderzoek deelneemt.
2. Een onderliggende bekende ziekte, of chirurgische, lichamelijke of medische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker (of afgevaardigde), de interpretatie van de resultaten van het klinisch onderzoek in de weg zou kunnen staan.
3. Ernstige gelijktijdig aanwezige niet-cardiovasculaire ziekte die het risico met zich meebrengt de levensverwachting te beperken tot minder dan 3 jaar.
4. Actieve leverziekte gedefinieerd als een bekende, momenteel infectieuze, neoplastische of metabole pathologie van de lever of onverklaarde verhogingen in alanine-aminotransferase (ALT), aspartaat-aminotransferase (AST), $>3\times$ de bovengrens van de normaalwaarde (ULN), of verhoging van totaal bilirubine (TBIL) $>2\times$ ULN tijdens het laatst geregistreerde bezoek in het voorbereidingsonderzoek voorafgaand aan het opnamebezoek van het onderzoek.
5. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, of vruchtbare vrouwen die niet bereid zijn ten minste één methode van aanvaardbare effectieve

anticonceptie (bijv. orale anticonceptiemiddelen, barrièremiddelen, goedgekeurde implanteerbare anticonceptiemiddelen, langwerkende injecteerbare anticonceptiemiddelen, spiraaltje) te gebruiken voor de gehele duur van het onderzoek. Uitzonderingen op dit criterium:

- a. Vrouwen die >2 jaar postmenopauzaal (d.w.z. er is 1 jaar of meer verstreken sinds hun laatste menstruele periode) zijn EN ouder zijn dan 55 jaar
 - b. Postmenopauzale vrouwen (zoals hierboven gedefinieerd) die jonger zijn dan 55 jaar met een negatieve zwangerschapstest binnen 24 uur vóór opname in het onderzoek
 - c. Vrouwen die chirurgisch gesteriliseerd zijn sinds ten minste 3 maanden vóór opname in het onderzoek
6. Gepland gebruik van andere experimentele medische producten (anders dan inclisiran) of apparaten tijdens het verloop van het onderzoek.
7. Een aandoening die volgens de onderzoeker de uitvoering van het onderzoek in de weg zou kunnen staan, zoals maar niet beperkt tot:
- a. Proefpersonen die niet in staat zijn om met de onderzoeker te communiceren of samen te werken
 - b. Niet in staat om de protocolvereisten, de instructies, de onderzoeksgelateerde beperkingen, de aard, de omvang en de mogelijke consequenties van het onderzoek te begrijpen (waaronder proefpersonen met wie eventuele samenwerking twijfelachtig is vanwege drugsgebruik of alcoholverslaving)
 - c. Zal waarschijnlijk niet de protocolvereisten, instructies en onderzoeksgelateerde beperkingen naleven (bijv. niet-coöperatieve houding, niet in staat om naar de follow-upbezoeken te komen en niet waarschijnlijk dat hij/zij het onderzoek voltooit)
 - d. Heeft een medische of chirurgische aandoening, die naar het oordeel van de onderzoeker een verhoogd risico voor de proefpersoon zou betekenen als hij/zij aan het onderzoek deelneemt
 - e. Personen die direct betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 25-07-2019
Aantal proefpersonen: 152
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-01-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-04-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-05-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-07-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2022
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	EUCTR2017-003092-55-NL
CCMO	NL68504.000.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-02-2023

Datum resultaten gemeld: 03-11-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

26-10-2023