

Een fase II, multicenter, gerandomiseerd, assessor geblindeerde, actief vergelijkende, parallel groep dosering bepalend onderzoek om AS900672-verrijkt versus follitropin alfa (GONAL-f®) te evalueren in oligo-anovulatoire onvruchtbare vrouwen die ovulatie inductie (OI) ondergaan.

Gepubliceerd: 24-01-2008 Laatst bijgewerkt: 10-05-2024

Primaire Doel Het primaire doel van deze studie is het identificeren van de optimale dosis van AS900672-Verrijkt om ovulatie te induceren bij oligo-anovulatoire onvruchtbare vrouwen. **Secundaire Doelen*** Aantonen dat het aantal klinische zwangerschappen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31734

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AS900672-verrijkt fase II in OI

Aandoening

- Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen

Synoniemen aandoening

1 - Een fase II, multicenter, gerandomiseerd, assessor geblindeerde, actief vergelij ... 25-05-2025

geen eisprong, oligo-anovulatoir

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Serono

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AS900672-verrijkt, GONAL-f®, oligo-anovulatoir, ovulatie inductie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire onderzoeksvariabel is het aantal ovulaties (eisprongen)

Secundaire uitkomstmaten

Het hoofdzakelijke secundaire onderzoeksvariabel is het aantal klinische zwangerschappen. Veiligheid eindpunten zijn het aantal stimulatie cyclus annuleringen wegens risico op OHSS en multiële zwangerschap, de aard, frequentie en gradering van bijwerking (AEs) en injectieplek reacties, veranderingen van vitale tekenen en klinische laboratorium parameters, frequentie van multiële zwangerschappen en de frequentie en gradering van OHSS.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AS900672-Enriched heeft hetzelfde werkingsmechanisme als het humane recombinant follikel stimulerende hormoon (r-hFSH) en het endogene FSH. FSH wordt aangemaakt door de hypofyse en stimuleert ovarieel follikel groei en rijping tijdens de follikulaire fase van de menstruatie cyclus. Het beïnvloedt de granulosa cellen van de ovarieel follikels door het stimuleren van cel

differentiatie, LH receptor expressie, stimulatie van steroidogenese en aromatase activiteit. Dit draagt bij tot de productie van één dominante follikel dat ovuleert halverwege de cyclus en vrijgelaten wordt in de eileider waar het bevrucht kan worden.

Clomifeen citraat (CC), een oraal anti-oestrogeen, is de eerste lijn behandeling. Het zorgt voor ovulatie bij 60-85% van de patienten en resulteert in zwangerschap bij ongeveer 30-40% van hen. Laparoscopische drilling, een chirurgische procedure waarbij er gaatjes in de ovaria worden gemaakt, is een alternatief wat voornamelijk effectief is bij dunne patienten met hoge LH levels. Gonadotropine is de meest voorkomende tweede lijns therapie bij patienten die niet zwanger raakten met CC. Onder de vele mogelijke behandel protocollen, is de chronische lage dosis step-up methode de meest voorkomende. Normaal duurt de behandeling 12 tot 14 dagen. Bij deze methode wordt de stimulatie gestart met een lage FSH dosis, wat langzaam wordt verhoogd (niet voor de eerste 14 dagen en dan met intervallen van niet minder dan 7 dagen) in kleine stappen (37.5 IU/dag) tot een maximum van 225 IU/dag. Bij een start dosering van 75 IU/dag werden een 70% mono-ovulatie, 40% zwangerschap en 6% multi-pele zwangerschap gerapporteerd.

Een marktonderzoek van Merck Serono laat zien dat patienten angstig zijn over het feit of ze zichzelf op de goede manier alle medicatie toedienen. Daarom is het gemak van medicatietoediening een drijfveer in de keuze van het gonadotropine product. AS900672-Verrijkt is bedoeld als langwerkend FSH. Het heeft een langere halfwaarde tijd dan de nu beschikbare FSH producten en zal daarom het benodigde aantal injecties verlagen. Deze behandelings simplificatie zou het comfort van de patienten verhogen en het risico op toedieningfouten verlagen. Gebaseerd op de beschikbare data, wordt van een eenmalige injectie met AS900672-Verrijkt verwacht dat het de ovaria stimulatie de eerste 6 tot 7 dagen van de stimulatie cyclus steunt en gevolgd kan worden door dagelijkse r-hFSH injecties om een optimale folliculaire ontwikkeling tot stand te brengen.

Doel van het onderzoek

Primaire Doel

Het primaire doel van deze studie is het identificeren van de optimale dosis van AS900672-Verrijkt om ovulatie te induceren bij oligo-anovulatoire onvruchtbare vrouwen.

Secundaire Doelen

- * Aantonen dat het aantal klinische zwangerschappen bij de optimale effectieve dosis van AS900672-Verrijkt in dezelfde range ligt als het aantal klinische zwangerschappen bij gebruik van een dagelijkse follitropine alfa dosering, en
- * Evalueren van de veiligheid en tolerantie van AS900672-Verrijkt bij oligo-anovulatoire onvruchtbare vrouwen die ovulatie inductie ondergaan.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, multicenter, gerandomiseerd, assessor geblindeerd, actief vergelijkende, parallelgroep dosering bepalende studie om AS900672-Verrijkt versus follitropine alfa (GONAL-f®) te evalueren in oligo-anovulatoire onvruchtbare vrouwen die ovulatie inductie (OI) ondergaan. De studie wordt in drie stadia uitgevoerd: i) een initieel stadium om de effectieve dosis te bepalen onder de vier geteste doseringen van AS900672-Verrijkt, ii) een tweede stadium om de optimale effectieve dosis van AS900672-Verrijkt te bepalen, en iii) een finaal stadium om additionele zwangerschapdata te krijgen van de geselecteerde optimale dosis van AS900672-Verrijkt. Een Data Monitoring Commissie (DMC) zal de resultaten na de eerste twee stadia bekijken en aanbevelingen doen voor de dosis van AS900672-Verrijkt, die getest zal worden in het daaropvolgende stadium.

De AS900672-Verrijkt doseringen die geevalueerd worden zijn 10, 20, 30 en 40 lg, toegediend als een eenmalige injectie, en, afhankelijk van de ovaria respons van elke patient, gevolgd door een dagelijkse supplementaal follitropine alfa 75 IU injectie, waarmee gestart mag worden op stimulatie dag 7. Patienten die gerandomiseerd zijn in de vergelijkende arm, krijgen elke dag injecties met follitropine alfa (GONAL-f®) 75 IU.

Oligo-anovulatoire onvruchtbare vrouwen die in aanmerking komen voor OI zullen eerste gescreend worden voor randomisatie. Elke patient mag mee doen met één behandelingscyclus. De behandeling begint op stimulatie dag 1 (S1), overeenkomend met dag 3 of 4 van een geïnduceerde menstruatie cyclus, wanneer de patient gerandomiseerd zal worden om een van de vier AS900672-Verrijkt doseringen of een dagelijkse follitropine alfa (GONAL-f®) 75 IU injectie te krijgen. De patienten komen terug naar de kliniek op stimulatie dag 5 (S5), stimulatie dag 7 (S7) en wanneer nodig bevonden door de onderzoeker (Sn) om de ovaria respons te controleren. Vanaf dag 7, en afhankelijk van de individuele ovaria respons, kunnen patienten die AS900672-Verrijkt toegediend hebben gekregen, dagelijks een supplementale r-hFSH, in de vorm van follitropine alfa 75 IU injecties, krijgen. Ovaria stimulatie behandeling gaan in alle behandelingsarmen door, totdat de criteria voor hCG toediening zijn behaald met een maximum van 14 dagen (S14). Tenzij de ovaria respons nabij is (d.w.z. een klinisch relevante stijging van oestradiol (E2) vergeleken met baseline), dan mag, na beoordeling van de onderzoeker, de stimulatie behandeling nog 1 of 2 dagen doorgaan.

Recombinant hCG (r-hCG) wordt toegediend wanneer de ovaria echo minder dan of gelijk aan 3 follikels met een gemiddelde diameter van meer dan of gelijk aan 14 mm laat zien en wanneer 1 of 2 van deze follikels een diameter hebben van meer dan of gelijk aan 17 mm. Om de ovulatie te induceren wordt er eenmalig een r-hCG 250 lg gegeven. Binnen 48 uur na de r-hCG toediening moet er inseminatie via geslachtsgemeenschap of intrauterine inseminatie (IUI) plaatsvinden. Er wordt geen luteale support gegeven. Bloed voor progesteron (P4) levels moet gegeven worden op 5 tot 7 dagen en weer op 8 tot 10 dagen na de hCG toediening met 3 dagen tussen de verschillende monsters.

15 tot 20 dagen na hCG toediening komen alle patienten terug naar de kliniek voor een post-behandeling follow-up visite. Patienten met een positieve zwangerschapstest (M-hCG > 10 IU/L) ondergaan 35 tot 42 dagen na het toedienen

van het hCG een echo om klinische zwangerschap te bevestigen. Tijdens de behandelperiode wordt er ook van alle patienten bloed afgenomen voor een populatie farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) analyse.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deze studie bestaat uit drie fases. In de eerste fase (meest effectieve doseringen) zijn er 5 groepen: één groep krijgt het vergelijkende middel GONAL-f® dagelijks geïnjecteerd, de andere 4 groepen krijgen respectievelijk een eenmalige 10, 20, 30 of 40 microgram AS900672-Verrijkt injectie (gevolgd door supplementale dagelijkse GONAL-f® injecties). In de tweede fase valt/vallen de meest ineffektieve dosering(en) van AS900672-Verrijkt af en gaat men verder met het vergelijken van de andere doseringen van AS900672-Verrijkt met GONAL-f® om de meest optimale effectieve dosering(en) te bepalen. In de derde fase wordt er gekeken naar de additionele zwangerschaps data met weer de overgebleven doseringen na de tweede fase.

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op de resultaten van het fase 1 onderzoek, blijkt AS900672-Verrijkt goed verdragen te worden. Gebaseerd op de resultaten van niet-klinisch onderzoek, bestaat er een teratogeen potentieel. Daarom worden testen gedaan om zwangerschap uit te sluiten voordat de therapie met AS900672-Verrijkt zal beginnen. Er werden geen anti-AS900672-Verrijkt antilichamen gevonden tijdens de fase 1 studie. Het kan echter wel dat wanneer een groter aantal patienten dit middel krijgt toegediend, zoals in deze fase 2 studie, er wel een immuun respons optreedt, alhoewel dit hoog onwaarschijnlijk zal zijn na een eenmalige injectie.

Verder kan de langere half-waarde tijd van de stof leiden tot een verhoogd optreden van OHSS of, als gevolg van het voorkomen van hyperstimulatie, tot een hoger aantal van stimulatiecyclust annuleringen in vergelijking met de follitropin alfa behandeling. Door het vroege ontwikkelingsstadium van AS900672-Verrijkt is het onbekend of patienten enige klinisch voordeel kunnen verwachten door aan deze studie mee te doen vergeleken met de standaard behandeling en in termen van het aantal zwangerschappen. Gebaseerd op fase 1 resultaten is AS900672-Verrijkt in staat om multi-pele folliculaire ontwikkeling te stimuleren. Het moet echter nog gedemonstreerd worden of behandeling met AS900672-Verrijkt ovulatie zal induceren bij oligo-anovulatoire vrouwen, gezien de hoog variable ovaria respons in deze populatie, en of het verkregen aantal zwangerschappen klinisch acceptabel is.

Contactpersonen

Publiek

Serono

9, Chemin des mines
CH-1202 Geneve
Zwitserland

Wetenschappelijk

Serono

9, Chemin des mines
CH-1202 Geneve
Zwitserland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Oligo-anovulatoir gedefinieerd als een menstruatie periode van 35 dagen tot 6 maanden,
2. Spontane menstruatie of een positieve respons op progestin of clomifeen citraat binnen de voorgaande 6 maanden,
3. Tussen de 18 en 36 jaar (inclusief) oud op het moment van tekenen van het informed consent,
4. Body mass index tussen 18 en 30 kg/m² (inclusief),
5. Waarden van het vroege folliculaire fase serum TSH, DHEA-S, prolactine en FSH zijn binnen de normaal waarden van het centrale laboratorium,
Uitzondering: Proefpersonen met een laag TSH waarde die een vervangende therapie ondergaan hebben, kunnen geïnccludeerd worden naar oordeel van de onderzoeker als de lokale laboratorium test resultaten (T4) voldoende schildklier functie laten zien,

6. Glucose en insuline spiegels in nuchtere toestand zitten tussen de normaal waarden van het centraal laboratorium,
7. Normale uterus holte en de aanwezigheid van tenminste één eierstok met aan dezelfde zijde een eileider, aangetoond door HSG en/of laparoscopy-hysteroscopy in de afgelopen 3 jaar,
8. Uitstrijkje zonder klinisch significante afwijkingen binnen de afgelopen 6 maanden voor randomisatie,
9. Negatieve zwangerschapstets voor randomisatie,
10. Mannelijke partner met een zaadanalyse die aangetoond heeft adequaat te zijn voor inseminatie via gemeenschap en/of via IUI, binnen 6 maanden voor randomisatie,
N.B.: Gebruik van sperma donor is niet toegestaan,
11. Willen en in staat zijn om zich aan het protocol te houden,
12. Vrijwillig afgeven van een getekend informed consent, vooraf aan elke studie gerelateerde procedure wat niet behoorde tot de normale medische zorg, met daarbij het besef van het recht op terugtrekking van het informed consent zonder dat dat gevolgen heeft op haar toekomstige medische zorg, inclusief de bereidheid om follow-up informatie te geven over de baby's geboren n.a.v. deze studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis van 2 of meer dan 2 opeenvolgende gonadotrofine stimulatie cycli dat niet tot ovulatie leidden,
2. Geschiedenis van clomifeen citraat stimulatie cycli waarvan geen tot ovulatie leidden,
3. Eerdere excessieve respons op gonadotrofine stimulatie, gedefinieerd als een ontwikkeling van groter of gelijk aan 4 mature follikels ($>17\text{mm}$) of afbreken van de Ol cyclus door excessieve respons na behandeling met FSH bij een dosis van kleiner of gelijk aan 75 IU/dag,
4. Eerdere hevige ovarium hyperstimulatie syndroom (OHSS),
5. In de voorafgaande 30 dagen gonadotrofine, clomifeen citraat, GnRH analoog, tamoxifen of aromatase remmers toegediend hebben gekregen,
6. Laparoscopische ovaria drilling en/of ovaria cauterisatie in de afgelopen 6 maanden,
7. Elke contraindicatie voor zwangerschap en/of voor zwanger te blijven tot de bevalling,
8. Een klinische zwangerschap dat eindigde als een miskraam in de laatste 3 maanden,
9. Een geschiedenis van meer dan of gelijk aan 3 achtereenvolgende miskramen, door welke oorzaak dan ook,
10. Abnormale gynaecologische bloeding door onbekende oorzaak,
11. Klinisch significante abnormale bevindingen van de uterus holte gebaseerd op een transvaginale ech van het bekken uitgevoerd tijdens de screening,
12. Aanwezigheid van endometriosis grade III - IV,
13. Cyste in de eierstok met een gemiddelde diameter van meer dan 25mm en E2 groter dan 80pg/mL op de dag van randomisatie,
14. Bekend met eierstok-, baarmoeder- of borstkanker,
15. Adrenale congenitale hyperplasie, gedeeltelijk of compleet enzymatisch block,
16. Gebruik van metmorfine in relatie tot onvruchtbaarheid in de afgelopen 2 maanden,
17. Bekende allergie op of overgevoelig voor humane gonadotrofine preparaten of voor

bestanddelen gelijk aan een van de andere medicaties die gegeven worden tijdens dit onderzoek,

18. Elke contraindicatie voor gonadotrofine therapie,

19. Proefpersoon of mannelijke partner van proefpersoon is bekend met een infectie van het humaan immunodeficientie virus (HIV) of positieve hepatitis B oppervlakte antigen (HBsAg) of ant-hepatitis C antilichamen,

20. Elk middelen misbruik of bekend met drugs-, medicijnen- of alcoholmisbruik in de afgelopen 5 jaar.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-01-2008
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GONAL-f®
Generieke naam:	follitropin alpha
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	langwerkend FSH

Generieke naam: AS900672-Verrijkt, hyperglycosylateerd recombinant
humaan follikel stimulerend hormoon

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-01-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-04-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2007-002823-34-NL
CCMO	NL19546.029.07