

Een prospectief, multicentrisch, gerandomiseerd, open-label fase IV-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van GONAL f® bij een dosis gebaseerd op baselinekenmerken van de proefpersoon bepaald volgens de CONSORT-berekensysteem in vergelijking met een standaarddosis GONAL f® 150 IE per dag voor ovariële stimulatie bij vrouwen die met een geassisteerde voortplantingstechniek (ART) worden behandeld

Gepubliceerd: 12-08-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het doel van dit onderzoek is vergelijking van de reactie van de eierstokken bij patiënten die met een geassisteerde voortplantingstechniek (IVF of een ICSI) behandeld worden en die ofwel een met een berekeningssysteem bepaalde dosis GONAL f® ofwel...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32275

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen

Synoniemen aandoening

onvervulde kinderwens, vruchtbaarheidsprobleem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Serono

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CONSORT CALCULATOR, geassisteerde voortplantingstechniek (IVF), GONAL f®-pen, IVF

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijking van de ovariële respons bij ART-proefpersonen die ofwel een met de CONSORT-calculator bepaalde dosis GONAL f® ofwel een standaarddosis GONAL f® van 150 IE per dag krijgen toegediend

Secundaire uitkomstmaten

totale dosis van GONAL f® gebruikt (in IU), gemiddelde dagelijkse dosis van GONAL f® (in IU), totaal aantal GONAL f® gestimuleerde behandel dagen , cyclus afbrekingen door een teveel of inadequate response op cycle GONAL f®, aantal biochemische zwangerschappen (bepaald door serum b hCG waarden), aantal van foetale eieren en foetale harten die actief gezien zijn op de echografie scans op dag 35-42 na de r hCG (om Klinische zwangerschap te bevestigen), implantatie cijfer (eieren met hartslag per totaal aantal van embryos

getransformeerd), totaal en klinische zwangerschaps cijfers per proefpersoon (per gestarte cyclus, en per eicel transferatie) meerlingen zwangerschap , waarden van serum AMH (centraal laboratorium analyse), serum waarden van progesteron (centraal laboratorium analyse), genetische variaties geassocieerd met respons op de behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn diverse publicaties verschenen waarin artsen talrijke meetpunten noemen die verband houden met de eierstokken reactie in een cyclus waarbij stimulatie wordt gegeven.. Om deze verbanden verder te onderzoeken heeft de sponsor (Merck Serono International S.A.) meer dan 2000 -behandelcycli geanalyseerd die beschikbaar waren uit onderzoek dat in de loop van een aantal jaren is uitgevoerd. Uit combinatie van de gegevens uit de publicaties en de analyse is gebleken dat de volgende vier meetpunten sterk gerelateerd waren aan de reactie van de eierstokken van de patiënt:

- leeftijd;
- body mass index; (lichaamsgewicht in relatie met lichaamslengte in kg/m²)
- aantal kleine eiblaasjes;
- gehalte aan eiblaasjestimulerend hormoon (FSH) in serum.

Deze factoren worden vervolgens in een berekeningssysteem ingevoerd, met een startdosis GONAL f® als uitkomst.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is vergelijking van de reactie van de eierstokken bij patiënten die met een geassisteerde voortplantingstechniek (IVF of een ICSI) behandeld worden en die ofwel een met een berekeningssysteem bepaalde dosis GONAL f® ofwel een standaarddosis GONAL f® van 150 internationale eenheden (IE) per dag krijgen toegediend. Dit berekeningssysteem, die op kenmerken van de individuele patiënt is gebaseerd, is bedoeld om onvoldoende reactie van de eierstokken te voorkomen en zo de efficiëntie en veiligheid van de stimulatiebehandeling te vergroten.

Onderzoeksopzet

Patiënten die instemmen met deelname aan dit onderzoek, worden gedurende één cyclus met de GONAL f® voorgevulde pen behandeld. Men zal hen vragen ongeveer 9

keer naar het onderzoekscentrum te komen en hun deelname zal in totaal maximaal 20 weken duren. Alle bezoeken zijn gelijk aan de routine behandeling voor IVF. Als extra behandeling ten behoeve van deze studie is het volgende toegevoegd. Nadat downregulatie is aangetoond, wordt binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de GONAL f®-behandeling een zwangerschapstest uitgevoerd om een eventuele reeds bestaande zwangerschap uit te sluiten. Als de uitslag negatief is, wordt de proefpersoon via het elektronische case report form (eCRF) willekeurig aan een van de twee behandelarmen van het onderzoek toegewezen. Follikelontwikkeling wordt bewaakt conform de standaardpraktijk van het centrum, totdat aan de r hCG-voorwaarde van het protocol wordt voldaan (d.w.z. ten minste 1 follikel groter of gelijk aan 18 mm en 2 follikels groter of gelijk aan 16 mm). Op dat moment ontvangt de proefpersoon één injectie met 250 mcg r hCG (Ovidrel®/Ovitrelle®) om de definitieve oöcytmaturatie te induceren. Ongeveer 34-38 uur na toediening van r hCG worden oöcyten vaginaal onder geleide van echografie weggenomen. Oöcyten worden vervolgens in vitro bevrucht en 2-5 dagen na het wegnemen van de oöcyten worden embryo's teruggeplaatst. Ovum pick-up (OPU), in-vitrofertilisatie (IVF), ET en luteale ondersteuning worden uitgevoerd volgens de standaardpraktijk van het centrum. Voor alle proefpersonen die r hCG hebben ontvangen (zwanger of niet) vindt een veiligheidsbezoek na afloop van de behandeling plaats op post-hCG-dag 15-20. Voor proefpersonen die zich uit de behandeling hebben teruggetrokken (d.w.z. na het starten van GONAL f® maar voordat hCG is toegediend), vindt dit bezoek (zonder zwangerschapstest) 20-30 dagen na de eerste GONAL f®-injectie plaats. Aan het eind van de onderzoeksacyclus, tussen dag 15 en 20 na de Ovidrel®/Ovitrelle®-injectie, moet de proefpersoon naar het ziekenhuis of de kliniek komen voor een zwangerschapstest in serum (waarvoor ongeveer 1,5 ml bloed wordt afgenomen). Deze test is geen routine en is extra voor deze studie. De proefpersoon ontvangt een dagboekkaart waarop zij de datums en doses van de injecties moet bijhouden. Op deze kaart noteert zij alle eventuele ongewenste voorvallen (d.w.z. alle klachten en verschijnselen) die zij ondervindt, en alle medicatie die zij gebruikt, inclusief zelfzorgmiddelen. Deze kaart is geen routine en is extra voor deze studie. De proefpersoon kan optioneel meedoen aan de PGX studie, (FARMACOGENOMICA) hiervoor wordt 1 maal 6 ml bloed afgenomen tijdens het screening bezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het geneesmiddel in onderzoek is GONAL f® voorgevulde pen en wordt door de proefpersoon zelf subcutaan (s.c.) toegediend. De GONAL f® voorgevulde pen wordt geleverd met een inhoud van 450 IE of 900 IE. De voorgevulde pen maakt nauwkeurige toediening van een precieze dosis GONAL f® in stappen van 37,5 IE mogelijk. Afhankelijk van de randomisatie ontvangt de proefpersoon: 1. in de calculatorbehandelarm (met doses GONAL f® tussen 112,5 internationale eenheden [IE] en 450 IE per dag). Als de proefpersoon in de calculatorarm wordt ingedeeld, mag de GONAL f®-dosis gedurende de stimulatietherapie niet worden gewijzigd tenzij de proefpersoon overmatig reageert op de behandeling. In dat geval zal de onderzoeksarts de dosis aanpassen zoals dat naar zijn/haar mening voor de proefpersoon het best is; of 2. in de standaardbehandelarm (met 150 IE GONAL f® per dag). Als de

proefpersoon in de standaardbehandelarm wordt ingedeeld, ontvangt de proefpersoon gedurende de eerste 5 dagen van de stimulatetherapie dagelijks 150 IE GONAL f®, waarna de onderzoeksarts de dosis kan aanpassen zoals dat naar zijn/haar mening voor de proefpersoon het best is.

Inschatting van belasting en risico

Bloedafname is een standaardprocedure. De afname is veilig en het is onwaarschijnlijk dat hierbij problemen ontstaan, hoewel enig lokaal ongemak soms voorkomt. Er is een kleine kans op lokale pijn, bloeduitstorting, zwelling of flebitis (ontsteking van de ader). Sommige patiënten kunnen ook last krijgen van een licht gevoel in het hoofd of duizeligheid en in zeldzame gevallen is er sprake van flauwvallen. In zeer zeldzame gevallen kan een lokale infectie ontstaan. Transvaginale echografie Dit is een standaardprocedure bij alle IVF-behandelingen. Deze procedure is gewoonlijk pijnloos. Net als alle geneesmiddelen kan GONAL f® bijwerkingen veroorzaken. De ongewenste voorvallen die tijdens de klinische ontwikkeling het vaakst in verband met GONAL f® werden gemeld, waren eierstokcysten, hoofdpijn en lichte tot ernstige reacties op de injectieplaats (pijn, roodheid, bloeduitstorting, zwelling, irritatie op de injectieplaats). Het zogeheten *ovariumhyperstimulatiesyndroom* (OHSS, overstimulatie van de eierstokken), dat gepaard gaat met diverse klachten/verschijnselen waaronder buikpijn, braken en diarree, kan eveneens optreden na een behandeling met GONAL f®. Ernstig OHSS en de bijbehorende complicaties lijken niet vaak voor te komen. Er zijn zeer zelden voorkomende gevallen van lichte systemische allergische reacties op GONAL f® gemeld, die roodheid van de huid, huiduitslag en zwelling van het gezicht veroorzaken. Deze reacties kunnen soms ernstig zijn en manifesteren zich via een of meer van de volgende klachten/verschijnselen: netelroos (galbulten), diffuse roodheid van de huid met oedeem, zwelling van het gezicht en moeite met ademen. Een ectopische (buitenbaarmoederlijke) zwangerschap kan voorkomen, vooral bij vrouwen die eerder een aandoening van een eileider hebben gehad. Net als alle geneesmiddelen kan Ovidrel®/Ovitrelle® bijwerkingen veroorzaken. Het merendeel van de bijwerkingen die tot nu toe zijn gezien, was licht tot matig. De vaakst gemelde bijwerkingen waren vermoeidheid, pijn, lokale reactie op de injectieplaats en hoofdpijn. Andere, minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn: zeer zeldzame, systemische allergische reacties (roodheid van de huid, huiduitslag, zwelling van het gezicht), meestal licht van aard maar soms ernstig en OHSS met de bijbehorende complicaties. Ernstig OHSS en de bijbehorende complicaties lijken niet vaak voor te komen. Soms leiden stimulatetherapiebehandelingen met hFSH-bevattende preparaten voor ovulatie-inductie tot de groei van een groot aantal follikels, wat verband kan houden met het risico op vergroting van de eierstokken. Dit wordt het *ovariumhyperstimulatiesyndroom* (OHSS) genoemd. In ernstige gevallen gaat dit syndroom gepaard met bekkenpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, opgezette buik, moeite met ademen en vochtophoping in de buik of longen. Uiterst zeldzame complicaties die met OHSS samenhangen, zijn bloeding in de buikholte (hemoperitoneum) als gevolg van het scheuren van een eierstokcyste en

een risico op de vorming van bloedstolsels (trombose), die kunnen losraken van de desbetreffende ader of slagader en schade kunnen toebrengen aan vitale organen als de longen, het hart of de hersenen. Bij een klinisch onderzoek als dit kunnen niet alle risico's of bijwerkingen worden voorspeld. De reactie op een onderzoek, geneesmiddel of procedure kan per persoon verschillen. Er kan zich een bijwerking voordoen of risico symptomen, ziekten en/of complicaties die niet door de onderzoeksarts of de sponsor van het onderzoek konden worden voorspeld.

Contactpersonen

Publiek

Serono

9, Chemin des Mines
CH-1202 Geneve
Switzerland

Wetenschappelijk

Serono

9, Chemin des Mines
CH-1202 Geneve
Switzerland

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)

vrouwelijke proefpersoon die in aanmerking komt voor een IVF/ET-behandeling;
leeftijd 18 tot 35 jaar (35 niet inbegrepen) ten tijde van het randomisatiebezoek;
BMI < 30 kg/m²;
een serumspiegel van basaal FSH < 12 IE/l in de vroege folliculaire fase (day 2-4), gemeten in het eigen laboratorium van het centrum en afgenomen binnen 2 maanden voorafgaand aan de start van de downregulatie;
BMI < 30 kg/m²;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gelijk aan of meer dan 2, eerdere IVF behandelingen, met slechte responses op gonadotropine stimulatie (gedefinieerd als < 5 gerijpte follicels en/of < 3 oocyten verzameld) of gelijk aan of meer dan 2 eerdere IVF behandelingen met een Hyper response (gedefinieerd als meer dan of gelijk aan 25 oöcyten verzameld).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-09-2008
Aantal proefpersonen:	20

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-08-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2008-001259-22-NL

NL23707.091.08