

Een multicentrisch, multinationalaal, gerandomiseerd, open-label fase IIIB-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van ovariële stimulatie met GONAL f van dag 1 t/m dag 5 gevolgd door Pergoveris vanaf dag 6 in vergelijking met Pergoveris vanaf dag 1 bij vrouwen tussen 36 en 40 jaar die met een geassisteerde voortplantingstechniek (ART) worden behandeld

Gepubliceerd: 25-01-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

De algemene doelstelling van dit onderzoek is het genereren van gegevens over het ovariële stimulatie profiel dat wordt verkregen wanneer Pergoveris® wordt gestart op stimulatiedag 1 of stimulatiedag 6 bij ART-patiënten van 36 tot en met 40 jaar. Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Zwangerschaps-, weeën-, partus- en postpartumproblemen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36626

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PERSIST studie (Pergoveris in gestratificeerde behandeling) voor ART

Aandoening

- Zwangerschaps-, weeën-, partus- en postpartumproblemen
- Gonadotrofine- en geslachtshormoonveranderingen

Synoniemen aandoening

hormoonstoornis, verminderde natuurlijke vruchtbaarheid (onvruchtbaarheid)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: eikel, geassisteerde voortplantingstechniek, onvruchtbaarheid, ovariële stimulatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt wordt afgemeten aan het totale aantal oöcyten dat per proefpersoon wordt verkregen na ovariële stimulatie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidseindpunten:

- totale gebruikte dosis FSH (in IE);
- gemiddelde dagelijkse dosis FSH (in IE);
- totaal aantal dagen stimulatiebehandeling;
- innestelingspercentage (vruchtzakken per totaal aantal teruggeplaatste embryo*s);
- aantal vruchtzakken en foetale harten met activiteit waargenomen op echogram op dag 35-42 na hCG (ter bevestiging van klinische zwangerschap);

- totaal en klinisch zwangerschapspercentage per proefpersoon (per gestarte cyclus en per embryotransfer [ET]);
- cyclusstopping vóór toediening van hCG;
- aantal biochemische zwangerschappen (op basis van de beta-hCG-concentratie in serum);
- meerlingzwangerschappen;
- genetische variaties die samenhangen met respons op behandeling.

De veiligheidseindpunten zijn het bewaken van de incidentie en ernst van ongewenste voorvallen:

- optreden van enig ongewenst voorval (met inbegrip van het percentage vroeg en laat ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS);
- ongewenste voorvallen die uit de behandeling voortkomen, conform de Pergoveris®-onderzoekersbrochure.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lopend onderzoek heeft laten zien dat een combinatie van uitstel van kinderen krijgen en een verminderde natuurlijke vruchtbaarheid met toenemende leeftijd tot een groeiend aantal en proportie van vrouwen boven 34 jaar heeft geleid tot de geassisteerde voortplantingstechnieken (ART) zoekt. Hoewel ART-behandelingen beschikbaar zijn voor patiënten met onvruchtbaarheid, neemt de kans op een succesvolle ART-behandeling af met de toenemende leeftijd van de vrouw, en hangt nauw samen met het aantal en de kwaliteit van de geoogste eicellen. Biologische veroudering verkleint de eicelreserve en reduceert de kwaliteit van de eicel.

Ovariële stimulatie met follikel stimulerende hormoon (FSH) is de centrale component van het success van ART-behandelingen. Door middel van dagelijkse

injecties met recombinant humaan FSH (r-hFSH) wordt de exogene FSH spiegel een aantal dagen boven de drempel voor follikelontwikkeling gehouden, waardoor meerdere follikels gelijktijdig geoogst kunnen worden.

Sinds eierstokken met toenemende leeftijd minder gevoelig worden voor FSH, komt een slechte respons op ovariële stimulatie meer voor in vrouwen boven 35 jaar, dit leidt tot meervoudige behandelingstrategieën. De waarschijnlijkheid van embryoimplantatie en een succesvolle levend geboorte na ivf neemt progressief af in vrouwen boven de 35 jaar. Echter, de uitkomst in patienten die donor eicellen gebruiken blijft relatief constant met toenemende leeftijd, dit laat zien dat de slechte uitkomst in oudere vrouwen van de oöcyt afhangt en niet van baarmoeder factoren.

Ondanks vooruitgang in de medische technologie, bestaat er op dit moment geen ART-behandelingsstrategie die kan compenseren voor de natuurlijke vermindering in vruchtbaarheid met toenemende leeftijd. Het behandelen van patienten met biologisch oudere eierstokken vraagt om een op maat gesneden behandeling die op de individuele patientenkenmerken gebaseerd is om de kans op het succesvol rijpen van het lage aantal gezonde follikels te maximaliseren.

LH stimuleert de produktie van ovarieel androgeen, en dus de oestrogeenvorming, door follikelgenese, en speelt daarom een sleutel rol in het stimuleren van steroidogenese en groei van de primaire follikel. Het is bekend dat stimulatie van de ovarieel androgeenproduktie door LH afneemt gedurende de derde levensdecade. In vrouwen die geen r-hLH supplement kregen waren zwangerschap en implantatie getallen significant lager in vrouwen >35 jaar vergeleken met die < 35 jaar; dit verschil was niet te zien in de groep die r-hLH supplementatie kregen. Verder onderzoek in twee leeftijdsgroepen laat zien dat LH supplementatie in de groep vrouwen van 36 tot 39 jaar tot hogere implantatiescore leidt, maar dit werd niet in de groep patienten onder 35 jaar gevonden. De patientenpopulatie die LH supplementatie ontvangt dient dus zorgvuldig geselecteerd te worden.

Het is bekend dat bij minder gevoelige eierstokken het eenvoudig verhogen van de hoeveelheid FSH stimulatie van beperkt nut is gedurende ART en is er dus eventueel ruimte voor LH supplementatie. Interessanter wijze heeft een grote studie laten zien dat het aantal zwangerschappen lager was, ondanks de produktie van tenminste vijf oöcyten, wanneer een hoge dosering FSH nodig is voor ovarieel stimulatie gedurende GVT in een lang GnRH agonist schema. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat een continue hoge FSH spiegel in combinatie met sterke LH onderdrukking tot een verhoging van late follikulaire fase progesteron kan leiden. Dit wordt met een verminderd implantatie potentiaal geassocieerd. In dit geval kan aanpassen van de FSH dosis en/of aanvulling met LH van baat zijn. In een studie bij vrouwen tussen 35 en 39 jaar die ovarieel stimulatie met r-hFSH kregen; 300-450 IE/dag op dag 1-5 en werd op dag 6 op gerandomiseerde wijze r-hFSH alleen of r-hFSH + r-hLH; 150 IE/dag gegeven voor de overgebleven duur van de studie. Er werden geen significante

verschillen gevonden in markers voor eicellen of embryokwaliteit. Maar er werd een hoger aantal implantaties en levend geboortes gezien in de groep vrouwen die naast r-hFSH ook r-hLH kregen. Hoewel meer grote studies nodig zijn om deze bevindingen verder te onderzoeken, is r-hLH supplementatie aanbevolen omdat het implantatie kan bevorderen. Bühler en collegas onderzochten Pergoveris in standaard ART-praktijk in 857 patienten. Pergoveris was effectief in het bereiken van klinische zwangerschappen en het veiligheidsprofiel was goed. De studie concludeerde ook dat Pergoveris bevordelijk was in patienten > 35 jaar, slechte responders en vrouwen met lage LH spiegels.

Hoewel chronologische leeftijd de belangrijkste factor is in de ovariële respons op FSH, bestaat er een aanzienlijke variatie in de voortplantingsouderdom tussen individuen. Zowel omgevings als genetische factoren spelen hierbij een rol. Individuele variatie in de respons op r-hFSH behandeling kans deels verklaard worden door genetische variatie, bijvoorbeeld door functionele verschillen in de FSH receptor, sinds activerende en remmende mutaties in dit gen met ovariumfalen geassocieerd zijn. Polymorfismen in het gen dat voor LH beta subunit codeert kan ook de dosis r-hFSH die nodig is om een normale ovariële respons in ART (d.w.z. ≥ 5 eicellen) beïnvloeden.

Samenvattend, bepaalde subgroepen zoals vrouwen met een hogere leeftijd kunnen baat hebben bij LH supplementatie en wanneer gebruikt in combinatie met FSH in vrouwen met ernstige gonadotrofine tekort (die optreedt gedurende concomitant GnRH agonist gebruik) kan een 2:1 ratio van FSH op LH de follikulaire respons optimaliseren.

In deze studie wordt Pergoveris, een vast combinatie product met humaan follikel stimulerend hormoon (r-hFSH) en een recombinant humaan lueïniserend hormoon (r-hLH) begonnen op dag 1 en dag 6 in de twee studie armen, respectievelijk. De primaire uitkomstmaat is het aantal verzamelde oöcyten na stimulatie in de twee studie armen en het documenteren van de stimulatie bijzonderheden en secundaire uitkomstmaten.

Doel van het onderzoek

De algemene doelstelling van dit onderzoek is het genereren van gegevens over het ovariële stimulatie profiel dat wordt verkregen wanneer Pergoveris® wordt gestart op stimulatiedag 1 of stimulatiedag 6 bij ART-patiënten van 36 tot en met 40 jaar.

Het doel van dit onderzoek is de reactie van de eierstokken te vergelijken bij proefpersonen die met een geassisteerde voortplantingstechniek (assisted reproductive technology, ART) worden behandeld en ofwel GONAL f® (in een dosering van 300 internationale eenheden [IE] per dag) gevolgd door Pergoveris™ (in een startdosering van 300 IE per dag) ofwel Pergoveris™ alleen (in een startdosering van 300 IE per dag) krijgen toegediend. Het doel van dit onderzoek is toediening van Pergoveris™ alleen te vergelijken met

toediening van Pergoveris™ nadat de behandeling is gestart met GONAL f®, om na te gaan wat de meest geschikte reactie van de eierstokken oplevert en zo de werkzaamheid en veiligheid van stimulatiebehandeling te verbeteren.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrum, multinationalaal, gerandomiseerd open-label comperatief onderzoek.

Bij het screeningsbezoek wordt de toekomstige deelnemster geïnformeerd over het doel van de studie en de algemene vereisten. Geïnformeerde toestemming wordt verkregen vóór onderzoeken worden doorgevoerd.

In de deelnemers die de screening onderzoeken hebben afgerond en aan alle criteria voldoen wordt met een downregulatie behandeling begonnen op dag 21-22 van de cyclus.

Downregulatie behandeling moet binnen 2 maanden na de screeningvisite beginnen. De routine lange luteale fase schema for GnRH agonist behandeling word gevolgt.

Als downregulatie is bevestigd, wordt een zwangerschapstest gedaan kort voor de randomisatie en start van humaan recombinant follikel stimulerend hormoon (r-hFSH) behandeling om elke mogelijke bestaande zwangerschap uit te sluiten. Als het resultaat negatief is, wordt de deelnemer random in één van de twee behandelingsarmen van de studie ingedeeld:

GONAL-f® (Liquid Pen; 300 IU per dag) stimulatie dag 1-5 gevolgd door Pergoveris® (buisje/poeder, 300 IU per dag) vanaf stimulatie dag 6 en tot de gewenste r-hCG waarde is bereikt. De dosis kan aangepast worden vanaf dag 6 (verlaagd of verhoogd) gebaseerd op de ovariele response van de deelnemster en volgens de richtlijnen van het centrum.

Pergoveris® (buisje/poeder, 300 IU per dag) vanaf stimulatie dag 1 en tot de gewenste r-hCG waarde is bereikt. . De dosis kan aangepast worden vanaf dag 6 (verlaagd of verhoogd) gebaseerd op de ovariele response van de deelnemster en volgens de richtlijnen van het centrum.

Randomisatie tussen de twee behandelingsgroepen volgt in een gebalanceerde 1:1 verhouding.

Follikulaire ontwikkeling wordt gecontroleerd volgens de richtlijnen van het centrum door middel van echografie en/of E2 waarden, tot de r-hCG waarde aan de vereiste waarde van het protocol voldoet (ten minste 1 follikel groter gelijk 18 mm en 2 follikels groter gelijk 16 mm). Daarna wordt een éénmalige injectie van 250 microgram r-hCG (Ovidrel® /Ovitrelle®) toegediend om de finale eicel rijping te induceren.

Op het tijdstip van 34-38 uur na r-hCG toediening worden eicellen vaginaal verzameld onder echografische controle. Eicellen worden dan in vitro bevrucht en embryo's worden 2-5 dagen na eicel verzameling teruggeplaatst. Eicelpickup, in vitro fertilisatie (IVF), embryo transfer en in stand houden van geel lichaam worden uitgevoerd volgens de standaard richtlijnen van het centrum.

Een post-treatment safety bezoek wordt voor alle deelnemers uitgevoerd (zwanger en niet zwanger) op dag 15-20 na r-hCG. Deelnemers die de behandeling hebben teruggetrokken (na begin van Pergoveris® of GONAL-f® , maar vóór hCG is gegeven) zal dit bezoek 20-30 dagen na de eerste Pergoveris® of GONAL-f® behandeling plaats vinden (uitgesloten van zwangerschapstest).

Onderzoeksproduct en/of interventie

> GONAL f® (voorgevulde pen; 300 IE per dag) op stimulatiedag 1 5 gevolgd door Pergoveris® (flacon/poeder, 300 IE per dag) vanaf stimulatiedag 6 totdat de vereiste r hCG-waarde is bereikt. De dosis kan vanaf stimulatiedag 6 worden aangepast (verhoogd of verlaagd) afhankelijk van de ovariële respons van de proefpersoon en in overeenstemming met de standaardpraktijk van het centrum. > Pergoveris® (flacon/poeder, 300 IE per dag) vanaf stimulatiedag 1 totdat de vereiste r hCG-waarde is bereikt. De dosis kan vanaf stimulatiedag 6 worden aangepast (verhoogd of verlaagd) afhankelijk van de ovariële respons van de proefpersoon en in overeenstemming met de standaardpraktijk van het centrum. Randomisatie naar de twee behandelarmen vindt evenwichtig plaats in de verhouding 1:1.

Inschatting van belasting en risico

Het protocol volgt grotendeels klinische routine; er zijn weinig extra risico's of belasting voor de proefpersoon vergeleken met de behandeling die zij zouden krijgen als niet aan dit onderzoek wordt meegedaan. In het kader van het onderzoek wordt twee keer een extra bloed afgenomen (3,5ml) met mogelijkheid tot bijwerkingen op plaats van injectie. Pergoveris en Gonal-F zijn beide geregistreerd in Nederland en het veiligheidsprofiel is acceptabel.

Bijwerkingen als beschreven in SPC, zowel voor Pergoveris als Gonal-F. Als de behandeling niet werkt als wordt verwacht (verminderde kans op zwangerschap vergeleken met controle groep) kan dit teleurstellend werken op proefpersoon (psychische belasting). Indien de studie behandeling niet werkt heeft dit geen effect op het aantal ivf behandelingen die de proefpersoon van haar verzekering vergoed krijgt.

Contactpersonen

Publiek

Merck

9 Chemin des Mines
1202 Geneva
CH

Wetenschappelijk

Merck

9 Chemin des Mines
1202 Geneva
CH

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 36 t/m 40 jaar ten tijde van het randomisatiebezoek;
- * serumspiegel van basaal FSH < 12 IE/l in de vroege folliculaire fase (dag 2-4), gemeten in het lokale laboratorium van het centrum tijdens de screeningsperiode (d.w.z. binnen 2 maanden voorafgaand aan de start van de downregulatie);
- * body-mass index (BMI) < 30 kg/m²;
- * regelmatige spontane ovulatoire menstruatiecyclus met een duur van 21 tot 35 dagen;
- * aanwezigheid van beide eierstokken;
- * normale uterusholte, die naar het oordeel van de onderzoeker verenigbaar is met zwangerschap;
- * negatieve cervicale pap-test binnen de laatste 6 maanden voorafgaand aan randomisatie;

- * ten minste één uitwascyclus (gedefinieerd als * 30 dagen na de laatste dosis van clomifeencitraat of gonadotrofine) sinds de laatste ART-cyclus en/of behandeling met clomifeencitraat of gonadotrofine voorafgaand aan de start van de GnRH-agonisttherapie;
- * bereid en in staat zich voor de duur van het onderzoek aan het protocol te houden;
- * schriftelijk gegeven geïnformeerde toestemming voordat enigerlei procedure in verband met het onderzoek die geen onderdeel van de normale medische zorg uitmaken is uitgevoerd, met dien verstande dat de proefpersoon haar toestemming op elk moment kan intrekken zonder dat dat nadelige gevolgen heeft voor haar toekomstige medische zorg;
- * mannelijke partner van wie zaadanalyse binnen de laatste 6 maanden voorafgaand aan randomisatie als adequaat is beschouwd voor normale inseminatie of ICSI volgens de standaardpraktijk van het centrum. Als niet aan deze criteria wordt voldaan, kan de proefpersoon alleen worden geïncludeerd als donorsperma wordt gebruikt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * ≥ 2 eerdere ART-cycli met een slechte respons op gonadotrofinestimulatie gedefinieerd als * 6 rijpe follikels en/of * 4 oöcyten verzameld in een eerdere IVF-cyclus of eerdere cycli met een hyperrespons gedefinieerd als * 25 verkregen oöcyten;
- * ≥ 3 voorgaande ART cycli
- * een medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker absorptie, distributie, metabolisme of excretie van het geneesmiddel kan verstoren. Bij twijfel dient de desbetreffende proefpersoon te worden besproken met de medisch verantwoordelijke van Merck Serono;
- * eerder ernstig OHSS;
- * patiënten met primair ovariumfalen;
- * polycysteus ovariumsyndroom (PCOS, Rotterdamcriteria) om het risico op het optreden van OHSS te beperken;
- * aanwezigheid van endometriose waarvoor behandeling nodig is;
- * uterusmyoom waarvoor behandeling nodig is;
- * elke contra-indicatie voor zwanger zijn of een zwangerschap tot het eind uitdragen;
- * extra-uteriene graviditeit binnen de laatste 3 maanden voorafgaand aan screening;
- * 3 of meer miskramen (vroeg of late miskramen) in de anamnese ongeacht de oorzaak;
- * tumoren van de hypothalamus en hypofyse;
- * voorgaand of huidig vergroot ovarium of cyste van onbekende etiologie;
- * eierstok-, baarmoeder- of borstkanker;
- * een klinisch significante systemische aandoening;
- * bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis-B- of C-virus bij de proefpersoon of haar mannelijke partner;
- * abnormaal gynaecologisch bloedverlies met onbekende oorzaak;
- * bekende allergie of overgevoeligheid voor humane gonadotrofinepreparaten;
- * ≥ 10 sigaretten per dag roken
- * actief middelenmisbruik of drug-, geneesmiddel- of alcoholmisbruik in de anamnese in de laatste 5 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek;
- * eerder in dit onderzoek opgenomen geweest of gelijktijdige deelname aan een ander

klinisch onderzoek;

* zwangerschap en lactatieperiode;

* deelname aan een ander klinisch onderzoek in de voorgaande 30 dagen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-08-2011
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GONAL-f
Generieke naam:	Follitropine alfa
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pergoveris
Generieke naam:	follitropine alfa / lutropine alfa
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	EUCTR2010-023534-23-NL
CCMO	NL35069.075.11