

Een fase III, gerandomiseerd, gecontroleerd, enkelvoudig blind, multicenter, parallelgroep onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Pergoveris® (follitropine alfa en lutropine alfa) en GONAL-f® (follitropine alfa) voor multifolliculaire ontwikkeling als onderdeel van een behandelingscyclus van een geassisteerde reproductieve technologie bij vrouwen met een slechte eierstokreactie, zoals gedefinieerd door de criteria van de European Society of Human Reproduction and Embryol

Gepubliceerd: 03-01-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is het aantonen van de superioriteit van Pergoveris® versus GONAL-f® bij patiënten met een slechte ovariële respons (POR) gedefinieerd volgens de gewijzigde criteria van de European Society of Human...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Ovarium- en eileideraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40576

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ESPART (Beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van Pergoveris® in ART

Aandoening

- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

laag ovarieel respons, onvruchtbaarheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase III, GONAL-f, laag ovarieel respons, Pergoveris

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt van het onderzoek is het totaal aantal verkregen oöcyten per deelnemer. Dit eindpunt weerspiegelt de klinische respons op de stimulatie en het daaropvolgende succes van de onvruchtbaarheidsbehandeling in termen van het ontstaan van zwangerschap. Winning van oöcyten vindt plaats bij bezoek 12.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten voor dit onderzoek zijn:

- Percentage lopende zwangerschappen gedefinieerd als het percentage deelnemers met een transvaginale US-bevestiging van ten minste één levensvatbare foetus (positieve foetale hartslag) uitgevoerd bij bezoek 16.

- Percentage levende geboorten gedefinieerd als het percentage deelnemers met ten minste 1 levend geboren neonaat (bezoek 17).
- Percentage embryo-implantaties gedefinieerd als het aantal vruchtzakken gedeeld door het aantal overgedragen embryo's per deelnemer. Dit wordt bepaald bij bezoek 15.
- Percentage klinische zwangerschappen gedefinieerd als het percentage deelnemers met een transvaginale US-bevestiging van een vruchtzak, met of zonder foetale hartactiviteit, uitgevoerd bij bezoek 15.
- Percentage biochemische zwangerschappen gedefinieerd als een positief bèta-humaan chorion gonadotropine (β -hCG) resultaat van de serumzwangerschapstest uitgevoerd bij bezoek 14.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Follikelstimulerend hormoon (FSH) wordt gebruikt voor de stimulering van multifolliculaire ontwikkeling bij patiënten die superovulatie ondergaan ten behoeve van conceptiehulptechnieken (ART), zoals in vitro fertilisatie (IVF), intracytoplasmische sperma-injectie (ICSI), 'gamete intra-fallopian transfer' en 'zygote intra-fallopian transfer'. Zoals vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van GONAL-f® gaat de standaardbehandeling voor multifolliculaire ontwikkeling bij ART gepaard met de toediening van 150-225 internationale eenheden (IE) recombinant humaan follikelstimulerend hormoon (follitropine-alfa) (r-hFSH), dagelijks gedurende de eerste dagen van de behandeling. De behandeling wordt voortgezet totdat een adequate folliculaire ontwikkeling is bereikt, waarbij de dosis wordt aangepast aan de respons van de patiënt. De dosis is gewoonlijk niet hoger dan 450 IE per dag. In de algemene, niet-geselecteerde populatie wordt gemiddeld op de tiende dag van de behandeling een adequate folliculaire ontwikkeling bereikt (bereik: 5 tot 20 dagen). Een enkele injectie van 250 μ g recombinant humaan chorion gonadotropine (r-hCG) of 5.000 IE tot 10.000 IE urinair-humaan chorion gonadotropine (hCG) wordt toegediend 24 tot 48 uur na de laatste GONAL-f® injectie om volledige follikelrijping te bewerkstelligen. Down-regulatie door middel van een

GnRH-agonist of -antagonist wordt gewoonlijk toegepast om de endogene LH-piek te onderdrukken en de verhoogde LH-spiegels onder controle te houden.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is het aantonen van de superioriteit van Pergoveris® versus GONAL-f® bij patiënten met een slechte ovariële respons (POR) gedefinieerd volgens de gewijzigde criteria van de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).

Onderzoeksopzet

Dit is een fase-III, gerandomiseerd, gecontroleerd, single-blind, multicenter, parallel-arm onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van Pergoveris® en GONAL-f® voor de multifolliculaire ontwikkeling als onderdeel van een behandelingscyclus van een conceptiehulptechniek (ART) bij patiënten met een slechte ovariële respons, zoals gedefinieerd door de ESHRE-criteria. Na ondertekening van de geïnformeerde toestemming volgt de screeningperiode (bezoek 1) binnen 6 weken voorafgaand aan de start van de onderzoekscyclus. Nadat is bevestigd dat de patiënte in aanmerking komt, wordt zij opgenomen in het onderzoek. Down-regulatie van de hypofyse (bezoek 2) met een Gonadotropinreleasing Hormone (GnRH)-agonist (triptoreline-acetaat) wordt dagelijks zelf toegediend door patiënten met spontane menstruatie na ovulatie en bij anovulatoire of oligo-ovulatoire patiënten met een opgewekte menstruatie. In het eerstgenoemde geval dient de GnRH-agonist te starten op cyclusdag 20-21 na bevestigde ovulatie. In het geval van opgewekte menstruatie start de GnRH-agonist op cyclusdag 3-4 van de opgewekte menstruatie. Bevestiging van down-regulatie (bezoek 3) wordt geëvalueerd na minimaal 14 dagen behandeling met triptoreline-acetaat (bezoek 3a) met een serum E2-niveau van ≤ 50 pg/ml. Indien down-regulatie niet bevestigd is, kan de behandeling met triptoreline-acetaat met 7 dagen worden verlengd (in totaal maximaal 21 dagen behandeling met triptoreline-acetaat tijdens dit gedeelte van het behandelingsprotocol) en indien de E2 is ≤ 50 pg/ml, dan is down-regulatie bevestigd (bezoek 3b). Indien E2 is > 50 pg/ml dan wordt de patiënte uitgesloten van verdere behandeling en het onderzoek. Ovariële stimulatie (bezoek 4) begint binnen 4 dagen na het bereiken van down-regulatie en wordt voortgezet gedurende maximaal 21 dagen (bezoek 5 - 10). De respons van de patiënte op ovariële stimulatie wordt gecontroleerd volgens de standaardcriteria van het centrum. Toediening van triptoreline-acetaat wordt voortgezet bij patiënten met bevestiging van down-regulatie tot aan toediening van r-hCG. Een enkele injectie van 250 µg recombinant humaan chorion gonadotropine (r-hCG) wordt toegediend om volledige follikelrijping te bewerkstelligen. Winning van oöcyten (bezoek 12) vindt vaginaal plaats onder ultrasone (US) controle, ongeveer 34-38 uur na toediening van r-hCG. De kwaliteitsbeoordeling van oöcyten en embryo's wordt uitgevoerd volgens de door de sponsor geleverde criteria. In vitro fertilisatie of

intracytoplasmische sperma-injectie (ICSI) en embryotransfer (ET) gebeuren volgens de specifieke vereisten van elke patiënte en de standaardpraktijk van het centrum. Embryotransfer (bezoek 13) wordt ingepland tussen 2 tot 3 dagen na oöcyten-winning, tenzij anders voorgeschreven door landspecifieke regelgeving, wat vervolgens zal worden vermeld in het casusrapport van de patiënte. Het aantal overgedragen embryo's wordt vastgesteld door plaatselijke voorschriften. Er zullen niet meer dan 3 embryo's worden overgedragen.

Ondersteuning van de luteale fase begint 24-48 uur na oöcyten-winning en wordt voortgezet bij patiënten met een klinische zwangerschap gedurende minimaal 7 weken, tenzij er een miskraam optreedt. Follow-up van alle patiënten vindt plaats op dag 15 tot 20 na toediening van r-hCG voor een serumzwangerschapstest (biochemische zwangerschap) (bezoek 14).

Het zwangerschapsresultaat wordt voor alle patiënten vastgesteld met een positieve serumzwangerschapstest. Alle patiënten met een positieve serumzwangerschapstest en die geen vroegtijdige miskraam hebben gehad, ondergaan een vaginaal US-onderzoek tussen 35 en 42 dagen na toediening van r-hCG, om het aantal vruchtzakken met of zonder foetale hartactiviteit te beoordelen (klinische zwangerschapsbepaling, bezoek 15). Tien weken na ET zal de lopende zwangerschap (ten minste 1 levensvatbare foetus met positieve hartactiviteit, bezoek 16) worden gecontroleerd via een vaginaal US-onderzoek bij alle patiënten die geen miskraam hebben gekregen na bevestiging van een klinische zwangerschap. Het resultaat van de lopende zwangerschap wordt ongeveer 6 maanden later bepaald (vaststelling levende geboorte, follow-up bezoek 17). Dit zwangerschapsresultaat/deze bevallingsgegevens worden verzameld en geregistreerd na voltooiing van het onderzoek. Een afzonderlijk, allesomvattend addendum met het zwangerschapsresultaat en de bevallingsgegevens wordt als aanvullend rapport bij het Pergoveris® bij POR ART onderzoeksrapport gevoegd. Bijwerkingen en symptomen die verband houden met het ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) worden gedurende het hele onderzoek beoordeeld om de veiligheid te bewaken. De veiligheid wordt tevens geëvalueerd aan de hand van lichamelijk onderzoek, vitale functies, urineonderzoek, hematologie en klinische chemie. Lokale tolerantie, zoals beoordeeld aan de hand van reacties van de injectieplaats opgenomen in het label, wordt gedocumenteerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksgeneesmiddel is Pergoveris®. Pergoveris® wordt dagelijks subcutaan door de patient zelf ingespoten. De referentitherapie is GONAL-f®. GONAL-f® wordt dagelijks subcutaan door de patient zelf ingespoten.

Inschatting van belasting en risico

De meerderheid van de ART-patiënten profiteren ovariële stimulatie met alleen FSH. Sommige patiënten vertonen POR op FSH, die zich manifesteert als verminderde folliculaire respons, wat resulteert in een verminderd aantal teruggewonnen oöcyten en een verminderde waarschijnlijkheid van het verkrijgen

van meerdere embryo's voor overdracht . Slechte ovariële responders kunnen meerdere mislukte ART behandelingscycli ondergaan als gevolg van onvoldoende follikelrespons , herhaalde cyclus annulering, of het ontbreken van de zwangerschap.

De conventionele benadering van toenemende FSH dosis om follikelrespons verbeteren blijkt ondoeltreffend voor de patiënten die in dit onderzoek worden geïncludeerd. Suppletie met LH (of LH - activiteit bevattende formuleringen , zoals humane menopausale gonadotropinen) is op grote schaal gebruikt en in de literatuur als gunstig beschouwd vanwege de farmacologische werking van LH .

The conventional approach of increasing FSH dose to improve follicular response appears to be ineffective for the patients included in this study. Supplementation with LH (or LH activity-containing formulations, such as human menopausal gonadotropins) has been widely used and reported in the literature as beneficial due to the pharmacological action of LH.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

Wetenschappelijk

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

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)

In het huidige onderzoek worden vrouwen met een slechte ovariële respons opgenomen volgens de 2011 consensus meeting van de ESHRE.

1. Deelnemer moet een slechte responder zijn

Aanvullende inclusiecriteria zijn:

2. Vrouwelijke deelnemers, < 41 jaar (geboortedatum ten tijde van geïnformeerde toestemming) die in aanmerking komen voor ovariële stimulatie en ART-behandeling, inclusief ICSI

3. Afwezigheid van anatomische afwijkingen van het voortplantingssysteem die de implantatie of zwangerschap zouden kunnen verstoren

4. Afwezigheid van een medische aandoening waarbij zwangerschap is gecontra-indiceerd

5. BMI 18 t/m 30 kg/m²

6. Motiel ejaculatiesperma moet beschikbaar zijn (gedoneerd en/of diepvriessperma is toegestaan) Intracytoplasmische sperma-injectie is toegestaan tijdens dit onderzoek.

7. Minimaal 1 maand zonder behandeling met clomifeencitraat of gonadotropinen voorafgaand aan de screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Primair ovarieel falen

2. Preimplantatie genetische screening of diagnose

3. Twee episodes van POR na maximale stimulatie

4. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van tumoren van de hypothalamus of hypofyse

5. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van ovariële vergroting of cyste met onbekende oorzaak of aanwezigheid van een ovariële cyste > 25 mm op de dag van randomisatie

6. Aanwezigheid van endometriose graad III - IV, bevestigd of vermoed

7. Aanwezigheid van uni- of bilaterale hydrosalpinx

8. Abnormale gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak

9. Contra-indicatie voor zwangerschap en/of het uitdragen van een zwangerschap

10. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van eierstok-, baarmoeder- of borstkanker

11. Gebruik van testiculair of epididymaal sperma

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	22-04-2014
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-01-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2014

Soort: Amendement

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	EUCTR2013-003817-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02047227
CCMO	NL46583.075.13