

# Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία σε κλινικές δοκιμές

## Εισαγωγή

Υπάρχει μεγάλη ανησυχία σχετικά με τη συμμετοχή γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία (WOCBP) σε κλινικές μελέτες. Η ανησυχία αφορά κυρίως την ακούσια έκθεση ενός εμβρύου σε μια υποψήφια ένωση πριν συγκεντρωθούν αρκετά δεδομένα για την ικανοποιητική ανάλυση των πιθανών κινδύνων και οφελών που ενέχει η ένωση για ένα έμβρυο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μπορούν να συμπεριληφθούν σε αρχικά στάδια κλινικών δοκιμών χωρίς τη διεξαγωγή μη κλινικών μελετών τοξικότητας σε σχέση με την εμβρυϊκή ανάπτυξη.

## Συμπερίληψη γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία σε κλινικές δοκιμές

Πρόσφατα, οι γυναίκες επιλέγουν να συμμετέχουν περισσότερο σε κλινικές μελέτες σε νωρίτερα στάδια του προγράμματος ανάπτυξης. Για να το κάνουν με ασφάλεια, πρέπει να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος να μείνουν έγκυες. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι ελαχιστοποίησης αυτών των κινδύνων, όπως:

- Ολοκλήρωση μελετών τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, προκειμένου να χαρακτηριστεί το προφίλ κινδύνου της υποψήφιας ένωσης.
- Μετριάσμός ή περιορισμός των κινδύνων με τη σύσταση μέτρων πρόληψης της εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Οι προφυλάξεις αυτές περιλαμβάνουν:
  - Ακριβείς ελέγχους εγκυμοσύνης (για παράδειγμα, με βάση την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG))

- Χρήση ιδιαίτερα αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης (με ποσοστά αποτυχίας κάτω από 1%)
- Έγκριση της εισόδου στη μελέτη μόνο μετά από επιβεβαιωμένη έμμηνο ρύση.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως σε ορισμένα φάρμακα βιοτεχνολογικής προέλευσης, ενδέχεται να είναι δύσκολη η διεξαγωγή μελετών τοξικότητας στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε κατάλληλο ζωικό μοντέλο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, υπάρχουν διάφορες επιλογές που μπορούν να εξεταστούν προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πρόκλησης εμβρυϊκών δυσμορφιών (κίνδυνος τερατογένεσης):

- Ενημέρωση των συμμετεχόντων σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να προκύψουν για το έμβρυο.
- Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση που να είναι όσο το δυνατόν πιο σαφής και χρήσιμη.
- Κατάρτιση των συμμετεχόντων για διασφάλιση της συμμόρφωσης.
- Έλεγχος για εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της δοκιμής.
- Γνώση του μηχανισμού δράσης της ένωσης και του βαθμού έκθεσης του εμβρύου.
  - Για παράδειγμα, για τα μονοκλωνικά αντισώματα, η έκθεση στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των οργάνων (οργανογένεση) είναι χαμηλή στον άνθρωπο. Με βάση αυτήν τη γνώση, μπορούν να διεξαχθούν μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη.

Γενικά, πριν από τη συμμετοχή γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία σε κλινικές δοκιμές, διατίθενται προκαταρκτικά στοιχεία τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα από δύο ζωικά είδη. Εάν χρησιμοποιούνται προφυλάξεις για την πρόληψη της εγκυμοσύνης στις κλινικές δοκιμές, (έως 150) γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μπορούν να συμπεριληφθούν σε δοκιμές όπου λαμβάνουν ερευνητική θεραπεία για σχετικά σύντομη διάρκεια (έως 3 μήνες) πριν από τη διεξαγωγή οριστικών δοκιμών αναπαραγωγής. Η πολιτική αυτή δικαιολογείται από το πολύ χαμηλό ποσοστό εγκυμοσύνης σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές

αυτού του μεγέθους και αυτής της διάρκειας, καθώς και από το γεγονός ότι οι κατάλληλα σχεδιασμένες προκαταρκτικές μελέτες θα μπορούσαν να ανιχνεύσουν τις περισσότερες περιπτώσεις τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Η ειδική περίπτωση που αφορά τη συμμετοχή εγκύων γυναικών και παιδιών σε κλινικές δοκιμές απαιτεί τη διάθεση και την ανάλυση όλων των σχετικών μη κλινικών δεδομένων και, κατά προτίμηση, την αξιολόγηση των πληροφοριών σχετικά με την ανθρώπινη έκθεση από μη έγκυες γυναίκες για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας σε σχέση με την κλινική κατάσταση.

A2-2.02.5-V1.2