

Donne in età fertile negli studi clinici

Introduzione

Esistono notevoli preoccupazioni riguardo all'inclusione di donne in età fertile (Women Of ChildBearing Potential, WOCBP) negli studi clinici. Tali preoccupazioni riguardano soprattutto l'esposizione accidentale dell'embrione o del feto a un composto candidato prima che siano stati raccolti dati sufficienti a compiere un'analisi soddisfacente dei potenziali rischi e benefici di tale composto per l'embrione o il feto. In alcuni casi è possibile includere le donne in età fertile negli studi clinici iniziali senza aver condotto studi non clinici sulla tossicità per lo sviluppo embrio-fetale.

Inclusione delle donne in età fertile negli studi clinici

Recentemente le donne decidono di partecipare agli studi clinici in una fase più iniziale del programma di sviluppo dei farmaci. Perché lo possano fare in completa sicurezza occorre ridurre al minimo il rischio che rimangano incinte. Esistono vari metodi per ridurre al minimo tali rischi e comprendono:

- Completamento degli studi di tossicità riproduttiva per caratterizzare il profilo di rischio del composto candidato.
- Riduzione o limitazione dei rischi raccomandando l'adozione di misure anticoncezionali durante gli studi clinici. Queste precauzioni includono:
 - Un test di gravidanza accurato (per esempio, basato sulla gonadotropina corionica umana, hCG).
 - Il ricorso a metodi molto efficaci di controllo

delle nascite (con tassi di fallimento inferiori all'1%).

- La possibilità di partecipare allo studio solo dopo un ciclo mestruale confermato.

In alcuni casi, come per alcuni farmaci di derivazione biotecnologica, può essere difficile condurre studi di tossicità dello sviluppo embrio-fetale in un modello animale appropriato. In questi casi si possono considerare varie opzioni per ridurre al minimo il rischio di malformazioni fetali (rischio di teratogenicità).

- Comunicare alla partecipante i possibili rischi per l'embrione o il feto
- Consenso informato più specifico e utile possibile
- Istruzioni alla partecipante per assicurarne la compliance
- Test di gravidanza durante lo studio
- Conoscenza del meccanismo di azione del composto e del grado di esposizione fetale.
 - Per esempio, nel caso degli anticorpi monoclonali, nell'uomo l'esposizione embrio-fetale durante lo sviluppo degli organi (organogenesi) è bassa. In base a queste conoscenze, è possibile condurre studi di tossicità dello sviluppo.

In genere, prima che donne in età fertile siano incluse in studi clinici vengono pubblicati dati preliminari di tossicità riproduttiva relativi a due specie animali. Se si adottano opportune precauzioni per prevenire la gravidanza durante gli studi clinici, è possibile includere fino a 150 donne in età fertile in studi in cui vengono sottoposte a un trattamento sperimentale per un periodo di tempo relativamente breve (fino a 3 mesi) *prima* che sia condotto lo studio definitivo sulla riproduzione. La giustificazione di questa strategia è il tasso molto ridotto di gravidanze negli studi clinici controllati di queste dimensioni e durata e il fatto che studi preliminari adeguatamente disegnati potrebbero rilevare la

maggior parte della tossicità dello sviluppo.

La situazione speciale riguardante l'inclusione delle gestanti e dei bambini negli studi clinici richiede che tutti i dati non clinici rilevanti vengano resi disponibili e analizzati, e che, per supportare l'efficacia e la sicurezza nella situazione clinica, siano valutate preferibilmente le informazioni sull'esposizione umana riguardanti donne non in gravidanza.

A2-2.02.5-V1.2