

Femmes en âge de procréer dans les essais cliniques

Introduction

L'inclusion de femmes en âge de procréer dans les études cliniques pose de nombreux problèmes. Ces problèmes sont pour la plupart liés à l'exposition non intentionnelle d'un embryon ou d'un fœtus au produit expérimental avant que suffisamment de données aient été rassemblées pour conduire une analyse satisfaisante des risques et des bénéfices potentiels du produit pour l'embryon ou le fœtus. Dans certains cas, des femmes en âge de procréer peuvent être incluses dans les premiers essais cliniques, sans que l'on dispose d'études non cliniques de la toxicité de développement fœtal ou embryonnaire.

Inclusion de femmes en âge de procréer dans les essais cliniques

Récemment, les femmes ont choisi d'être plus impliquées dans les études cliniques, aux phases plus précoces du programme de développement. Afin qu'elles puissent participer sans se mettre en danger, le risque de débuter une grossesse doit être limité. Plusieurs méthodes permettent de limiter ces risques, parmi lesquelles :

- La réalisation d'études de toxicité de reproduction afin de caractériser le profil de risque du produit expérimental,
- L'atténuation ou la limitation des risques par la recommandation de mesures de prévention des grossesses pendant les essais cliniques. Ces mesures incluent :
 - Test de grossesse adéquat (par exemple dosage de

la gonadotrophine chorionique humaine (hCG))

- Utilisation de méthodes de contraception efficaces (dont les taux d'échec sont inférieurs à 1 %)
- Admission dans l'étude uniquement après une menstruation confirmée.

Dans certains cas, comme les médicaments issus de biotechnologies, il peut être difficile de conduire des études de toxicité de développement embryo-fœtal dans un modèle animal approprié. Plusieurs options sont alors envisageables pour limiter le risque de malformations fœtales (risque de tératogénicité) :

- Communiquer à la participante les risques potentiels pour l'embryon ou le fœtus.
- Consentement éclairé aussi spécifique et utile que possible.
- Éducation de la participante afin de garantir son respect des mesures à prendre.
- Réalisation de tests de grossesse pendant l'essai.
- Connaissance du mode d'action du produit et du degré d'exposition fœtale.
 - Par exemple, dans le cas des anticorps monoclonaux, l'exposition embryo-fœtale pendant le développement des organes (organogenèse) est faible chez l'Homme. Sur la base de ces connaissances, des études de toxicité de développement peuvent être conduites.

En général, avant que des femmes en âge de procréer soient incluses dans des essais cliniques, des données préliminaires de toxicité de reproduction ont été obtenues sur deux espèces animales. Si des précautions sont prises pour éviter la survenue de grossesses dans les essais cliniques, des femmes en âge de procréer (150 au maximum) y sont incluses et reçoivent un traitement expérimental pour une relativement courte durée de 3 mois au maximum) *avant* que des tests de reproduction définitifs soient menés. Cette politique se

justifie par le très faible taux de grossesses dans les essais cliniques contrôlés de cette taille et de cette durée et par le fait que des études préliminaires bien conçues pourraient détecter plus de toxicité de développement.

La situation particulière de l'inclusion de femmes enceintes et d'enfants dans les essais cliniques nécessite que toutes les données non cliniques pertinentes soient disponibles et analysées, et si possible les informations sur l'exposition de femmes non enceintes doivent être évaluées afin d'étayer l'efficacité et la sécurité du produit expérimental pour la situation clinique.

A2-2.02.5-V1.2