

Vrouwen die zwanger kunnen worden en aan klinische onderzoeken deelnemen

Inleiding

De inclusie in klinische onderzoeken van vrouwen die zwanger kunnen worden, gaat gepaard met veel zorgen. De zorgen hebben grotendeels te maken met de onbedoelde blootstelling van een embryo of foetus aan een kandidaat-verbinding voordat er voldoende gegevens zijn verzameld voor een goede analyse van de potentiële risico's en voordelen die de verbinding vormt voor een embryo of foetus. Onder bepaalde omstandigheden kunnen vrouwen die zwanger kunnen worden, in vroege klinische onderzoeken worden opgenomen zonder dat er niet-klinisch toxiciteitsonderzoek is uitgevoerd naar de embryo-foetale ontwikkeling.

Inclusie in klinische onderzoeken van vrouwen die zwanger kunnen worden

De laatste tijd willen vrouwen al in een eerdere fase bij het ontwikkelingsprogramma betrokken worden. Om dit veilig te kunnen doen moet het risico van zwangerschap zo veel mogelijk worden teruggedrongen. Er zijn diverse methoden om deze risico's zo veel mogelijk te beperken, zoals:

- voltooiing van onderzoek naar reproductietoxiciteit om het risicoprofiel van de kandidaat-verbinding te karakteriseren;
- vermindering of beperking van de risico's door

aanbeveling van geboortebeperkende maatregelen tijdens klinische onderzoeken. Dergelijke voorzorgsmaatregelen zijn onder meer:

- betrouwbare zwangerschapstest (bijvoorbeeld op basis van humaan choriongonadotrofine (hCG));
- toepassing van zeer effectieve geboortebeperking (met faalpercentages van minder dan 1%);
- inclusie in onderzoek alleen toestaan na een vastgestelde menstruatieperiode.

In sommige gevallen, zoals voor enkele biotechnologische geneesmiddelen, kan het lastig zijn om in een geschikt diermodel toxiciteitsonderzoeken naar de embryo-foetale ontwikkeling uit te voeren. In dergelijke gevallen zijn er verschillende opties die kunnen worden overwogen om het risico van het optreden van foetale misvormingen (het risico van teratogeniteit) zo veel mogelijk terug te dringen:

- met de vrouw de kans op mogelijke risico's voor een embryo of foetus bespreken;
- een geïnformeerde toestemming die zo specifiek en zinvol mogelijk is;
- voorlichting van de vrouw om therapietrouw te garanderen;
- testen op zwangerschap gedurende het onderzoek;
- kennis van het werkingsmechanisme van de verbinding en de mate van foetale blootstelling.
 - Zo is de embryo-foetale blootstelling aan monoklonale antilichamen tijdens de ontwikkeling van organen (organogenese) bij de mens laag. Gebaseerd op deze kennis kan er ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek worden uitgevoerd.

In het algemeen geldt dat voordat vrouwen die zwanger kunnen worden in klinische onderzoeken worden opgenomen, er voorlopige gegevens over reproductietoxiciteit beschikbaar moeten zijn van twee diersoorten. Als er in klinische

onderzoeken voorzorgsmaatregelen worden genomen om zwangerschap te voorkomen, kunnen er (maximaal 150) vrouwen die zwanger kunnen worden, worden opgenomen in onderzoeken waarin ze de experimentele behandeling gedurende een relatief korte tijd (maximaal 3 maanden) toegediend krijgen *voordat* de definitieve reproductietests worden uitgevoerd. De rechtvaardiging voor deze handelwijze is het zeer lage percentage zwangerschappen in gecontroleerde klinische onderzoeken van deze omvang en duur, en het feit dat goed opgezette voorlopige onderzoeken ontwikkelingstoxiciteit grotendeels kunnen opsporen.

De speciale situatie wat betreft het opnemen van zwangere vrouwen en kinderen in klinische onderzoeken vereist dat alle relevante niet-klinische gegevens beschikbaar en geanalyseerd moeten zijn en dat bij voorkeur informatie over blootstelling bij de mens afkomstig van niet-zwangere vrouwen moet worden beoordeeld ter ondersteuning van de werkzaamheid en veiligheid voor de klinische situatie.

A2-2.02.5-V1.2