

Clinical Trial Facilitation Group (CTFG)

Συστάσεις σχετικά με την αντισύλληψη και τη δοκιμασία κύησης στις κλινικές δοκιμές

Εισαγωγή και σκοπός

Ο στόχος αυτού του εγγράφου είναι να συμπληρώσει τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες που σχετίζονται με τη μείωση του εμβρυϊκού κινδύνου και να παρέχει πρακτική καθοδήγηση αναφορικά με τη χρήση αντισύλληψης και τη δοκιμασία κύησης στις κλινικές δοκιμές. Στόχος αυτού του εγγράφου δεν είναι να ασχοληθεί με το πότε μπορούν να περιλαμβάνονται σε κλινικές δοκιμές γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης ή να ασχοληθεί με τη θεραπεία των εγκύων γυναικών με τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα (IMPs) στις κλινικές δοκιμές. Σε αυτή την κατευθυντήρια οδηγία θεωρείται ότι η θεραπεία με το IMP θα διακοπεί σε περίπτωση εγκυμοσύνης. Για αυτό τον λόγο τα σχετικά δεδομένα για την εκτίμηση του κινδύνου καλύπτουν κινδύνους μόνο στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Οι συστάσεις σε αυτό το έγγραφο προορίζονται για τους χορηγούς κλινικών δοκιμών που επιδιώκουν να πληρούν τις προσδοκίες των ρυθμιστικών αρχών για την υποβολή φακέλων αίτησης για κλινικές δοκιμές με IMPs σύμφωνα με την Οδηγία 2001/20/EC. Οι αποκλίσεις από αυτές τις συστάσεις θα πρέπει να τεκμηριώνονται από το χορηγό. Αυτή η κατευθυντήρια οδηγία ισχύει για όλα τα IMPs, με την εξαίρεση των φαρμάκων προηγμένης θεραπείας (ATMP). Για τα προϊόντα ATMP, η εκτίμηση του εμβρυϊκού κινδύνου, η ανάγκη για αντισύλληψη και οι συστάσεις για δοκιμασία κύησης θα πρέπει να εξετάζονται κατά περίπτωση.

Αυτό το έγγραφο θα πρέπει να ερμηνεύεται σε συνδυασμό με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές και συγκεκριμένα με τις εξής:

- Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (ICH M3 (R2)), EMA/CPMP/ICH/286/95
- Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals (ICH S6 (R1)), EMA/CHMP/ICH/731268/1998
- Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals (ICH S9), EMA/CHMP/ICH/646107/08
- Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use (ICH S2 (R1)), EMEA/CHMP/ICH/126642/2008
- General Considerations for Clinical Trials (ICH E8), CPMP/ICH/291/95
- Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (ICH E11), CPMP/ICH/2711/99
- Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: from Data to Labelling, EMEA/CHMP/203927/2005
- Guideline on the Summary of Product Characteristics – SmPC (September 2009). In EUDRALEX – Volume 2C - Regulatory Guidelines in Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use
- Guideline for Good Clinical Practice (ICH E6), CPMP/ICH/135/95

- Note for Guidance on Development Safety Update Reports (ICH E2F), EMA/CHMP/ICH/309348/2008
- U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010; Adapted from the World Health Organization (WHO) May 28, 2010 / Vol. 59” – with special regard to table 1
- Guideline on the Exposure to Medicinal Products during Pregnancy: Need for Post-Authorisation Data, EMEA/CHMP/313666/2005
- Guideline on the Investigation of Drug Interactions, CPMP/EWP/560/95/Rev.1 Corr.
- U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013
- Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-in-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products, EMEA/CHMP/SWP/28367/07
- Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk (ICH M7, Step 3)

Κυρίως κείμενο

1 Ορισμοί

1.1 Ορισμός των γυναικών με δυνατότητα τεκνοποίησης και των γόνιμων ανδρών

Για τους σκοπούς του παρόντος εγγράφου, μια γυναίκα θεωρείται ότι έχει δυνατότητα τεκνοποίησης (WOCBP), δηλαδή είναι γόνιμη, μετά την εμμηναρχή και μέχρι να γίνει μετεμμηνοπαυσιακή εκτός εάν είναι μόνιμα στείρα. Οι μόνιμες μέθοδοι στείρωσης περιλαμβάνουν υστερεκτομή, αμφοτερόπλευρη σαλπινγεκτομή και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή.

Η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση ορίζεται ως απουσία εμμήνου ρύσεως για 12 μήνες χωρίς άλλη ιατρική αιτία. Ένα υψηλό επίπεδο ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) στο μετεμμηνοπαυσιακό εύρος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να επιβεβαιωθεί η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση σε γυναίκες που δε χρησιμοποιούν ορμονική αντισύλληψη ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Ωστόσο εν απουσία 12 μηνών αμηνόρροιας, μια απλή μέτρηση FSH είναι ανεπαρκής.

Για τους σκοπούς του παρόντος εγγράφου, ένας άντρας θεωρείται γόνιμος μετά την ήβη εκτός εάν είναι μόνιμα στείρος από αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή.

1.2 Ορισμός του τέλους της σχετικής συστηματικής έκθεσης

Για τους σκοπούς του παρόντος εγγράφου το τέλος της σχετικής συστηματικής έκθεσης ορίζεται ως το χρονικό σημείο όπου το IMP, συμπεριλαμβανομένων οποιονδήποτε δραστικών ή βασικών μεταβολιτών, έχει μειωθεί σε συγκέντρωση που δε θεωρείται πλέον σχετική με τερατογένεση/εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο. Σε περίπτωση που είναι διαθέσιμες μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή, αυτό το επίπεδο συστηματικής έκθεσης θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα επαρκές περιθώριο έκθεσης στο επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων συμβάντων (NOAEL, no-observed adverse effect level) στις μη κλινικές μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή. Εν απουσία μελετών για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή, οι εν λόγω παρατηρήσεις μπορεί να βασίζονται στις αρχές ενός ελάχιστου επιπέδου αναμενόμενης βιολογικής δράσης (MABEL, minimal anticipated biological effect level) ή σε άλλες αποδεκτές αρχές. Σε περίπτωση ενός γονιδιατοξικού IMP η αρχή του κατώτατου ορίου τοξικολογικής ανησυχίας (TTC, threshold of toxicological concern) θα πρέπει να εξεταστεί.

2 Πώς να προχωρήσετε από την αξιολόγηση κινδύνου στις πρακτικές συστάσεις αντισύλληψης

2.1 Αξιολόγηση κινδύνου

2.1.1 IMPs με Άδεια Κυκλοφορίας

Σε περίπτωση κλινικών δοκιμών με εγκεκριμένα IMPs, η κατάλληλη επισήμανση (η ΠΧΠ, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που εγκρίνονται στην ΕΕ), θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την αξιολόγηση των συστάσεων αντισύλληψης. Σε περίπτωση υπαρχουσών συστάσεων αντισύλληψης, αυτές θα

πρέπει να αποτελούν τη βάση για τις συστάσεις αντισύλληψης με το IMP, αλλά η συνάφειά τους με τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή πρέπει να εκτιμηθεί και να αιτιολογηθεί από τον αιτούντα. Σε περίπτωση που δεν υπάρχουν συστάσεις αντισύλληψης, θα πρέπει να εφαρμοστούν οι αρχές για IMPs χωρίς άδεια κυκλοφορίας (MA).

2.1.2 IMPs χωρίς Άδεια Κυκλοφορίας

Σε περίπτωση κλινικών δοκιμών με τα IMPs, τα οποία δεν έχουν λάβει ακόμη Άδεια Κυκλοφορίας (MA), υπάρχουν συνήθως περιορισμένες ή καθόλου πληροφορίες για την έκβαση κυήσεων σε ανθρώπους μετά από έκθεση στη μήτρα ή γοναδική έκθεση. Ανάλογα με το στάδιο της κλινικής ανάπτυξης μπορεί επίσης να υπάρχουν περιορισμένες ή καθόλου πληροφορίες από μη κλινικές μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Η γενική σύσταση στην κατευθυντήρια γραμμή ICH M3(R2) είναι ότι «όλες οι μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή σε γυναίκες και η καθορισμένη σειρά ελέγχου γονιδοτοξικότητας θα πρέπει να ολοκληρωθούν πριν την ένταξη σε οποιαδήποτε κλινική δοκιμή γυναικών με δυνατότητα τεκνοποίησης (WOCBP) που δε χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας αντισύλληψη ή των οποίων η κατάσταση εγκυμοσύνης είναι άγνωστη».

Οι ακόλουθες μη κλινικές τοξικολογικές μελέτες, για την εκτίμηση του κινδύνου κατά την κατάσταση προ σύλληψης και τα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης, θεωρούνται απαραίτητες, προκειμένου να εξαχθεί το συμπέρασμα, ότι οι μη κλινικές τοξικολογικές μελέτες δεν υποδεικνύουν κίνδυνο για το έμβρυο, που θα καθιστούσε αναγκαία την απαίτηση για ιδιαίτερα αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης στις κλινικές δοκιμές (ο χρονικός προσδιορισμός αυτών των μελετών περιλαμβάνεται στις κατάλληλες κατευθυντήριες οδηγίες):

- Καθορισμένη σειρά ελέγχου γονιδοτοξικότητας (αν εφαρμόζεται)
- Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων επαρκούς διάρκειας
- Εμβρυϊκή ανάπτυξη
- Γονιμότητα και πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη

Δεδομένου ότι θεωρείται πως η θεραπεία με το IMP θα διακοπεί σε περίπτωση εγκυμοσύνης, η μελέτη της ανάπτυξης προ – και μετά τη γέννηση δε θεωρείται απαραίτητη για την εκτίμηση του κινδύνου στο έμβρυο, με την εξαίρεση των IMPs με εξαιρετικά μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής. Δεδομένου ότι το επίκεντρο αυτής της κατευθυντήριας οδηγίας αφορά στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης, η κύρια ανησυχία σχετίζεται με την απόδειξη τερατογένεσης.

Η εκτίμηση του κινδύνου θα πρέπει να βασίζεται σε όλα τα σχετικά διαθέσιμα μη κλινικά και κλινικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακολογικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP (“Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling”. Για να προσδιοριστεί η διάρκεια των μέτρων ελάττωσης του κινδύνου μετά τη διακοπή της θεραπείας με IMP, η αξιολόγηση του κινδύνου θα πρέπει να περιλαμβάνει μία εκτίμηση του τέλους της σχετικής συστηματικής έκθεσης (βλ. παράγραφο 1.2).

Στην παρούσα κατευθυντήρια οδηγία οι ακόλουθες τρεις κύριες κατηγορίες κινδύνου για τα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης έχουν προσαρμοστεί από τις κατηγορίες κινδύνου που ορίζονται στον πίνακα 1 της ανωτέρω κατευθυντήριας οδηγίας της CHMP:

- Αποδεδειγμένη ή εικαζόμενη τερατογένεση/εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη
- Πιθανή τερατογένεση/εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη
- Μη πιθανή τερατογένεση/εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη

Σε περίπτωση ανεπαρκών ή μη διαθέσιμων μη κλινικών δεδομένων, ο αντίκτυπος στην κατηγοριοποίηση του κινδύνου θα πρέπει να αξιολογηθεί. Τα μη διαθέσιμα ή ανεπαρκή μη κλινικά δεδομένα θα πρέπει να θεωρηθούν ως “επιδράσεις που εντοπίστηκαν” και η υψηλότερη δυνατή κατηγορία κινδύνου θα πρέπει να υποτεθεί..

Η γονιδοτοξικότητα / γενετική βλάβη στο επίπεδο των γεννητικών κυττάρων και/ή του κυήματος μπορεί να χρήζει ιδιαίτερης προσοχής λόγω της δυνητικά μη αναστρέψιμης φύσης της. Εάν οι γονιδοτοξικές επιδράσεις λαμβάνουν χώρα στα γεννητικά κύτταρα που υφίστανται ή ολοκληρώνουν τη μείωση (σπερματοκύτταρα, προωορρηκτικά ωοκύτταρα), αλλά όχι στα αρχέγονα σπερματογόνια ή στα ωοκύτταρα που έχουν σταματήσει στην πρώτη μειωτική πρόφαση, οι εν λόγω επιδράσεις μπορεί να θεωρηθούν αναστρέψιμες με την έννοια ότι τα νέα σπερματοκύτταρα ή τα προαναφερθέντα ωοκύτταρα δεν επηρεάζονται. Συνιστάται ότι κατ’ελάχιστον ένας σπερματικός κύκλος (εδώ ορίζεται ως 90 ημέρες) ή ένας κύκλος εμμήνου ρύσεως (εδώ ορίζεται ως 30 ημέρες) θα πρέπει να αναμένεται αφότου η σχετική συστηματική έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν έχει λήξει (βλ. παράγραφο 1.2).

Σε ό,τι αφορά τον εμβρυϊκό κίνδυνο που τίθεται από τη θεραπεία ανδρών συμμετεχόντων με IMPs που είναι ικανά να προκαλέσουν εμβρυϊκή βλάβη, υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος τερατογένεσης/εμβρυοτοξικότητας στον άνθρωπο σε μια κυοφορούσα σύντροφο με δυνατότητα τεκνοποίησης (WOCBP) μέσω της έκθεσης κατά την εκσπερμάτιση. Τα επίπεδα έκθεσης της γυναίκας-συντρόφου με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP) είναι, ωστόσο, πολύ μικρότερα από την έκθεση στο σπέρμα σε σύγκριση με την άμεση λήψη του IMP από γυναίκες με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP). Τα εκτιμώμενα επίπεδα έκθεσης στις γυναίκες με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP) είναι τρεις ή περισσότερες τάξεις μεγέθους χαμηλότερα από τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα στους άνδρες συμμετέχοντες (Klemmt & Scialli, The Transport of Chemicals in Semen. Birth Defects Research 2005; 74: 119-31).

Συνεπώς, η ανησυχία μπορεί να αφορά μόνο στα IMPs με αποδεδειγμένη ή εικαζόμενη τερατογένεση/εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο σε πρώιμη εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 2.2.2) σε υπό-θεραπευτικά επίπεδα συστηματικής έκθεσης.

2.2 Έλεγχος Γεννήσεων και Συστάσεις για Δοκιμασία κύησης σε Γυναίκες με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP)

2.2.1 Γενικές παρατηρήσεις

Οι γυναίκες με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP) θα πρέπει να συμπεριληφθούν μόνο μετά από μια επιβεβαιωμένη περίοδο εμμηνου ρύσεως και μια αρνητική υψηλής ευαισθησίας δοκιμασία κύησης ούρων ή ορού, με την εξαίρεση των IMPs για τα οποία η απουσία κινδύνου τερατογένεσης /εμβρυοτοξικότητας στον άνθρωπο στην πρώιμη εγκυμοσύνη μπορεί να αιτιολογηθεί από δεδομένα κύησης στον άνθρωπο.

Οι συστάσεις παρακάτω, αναφορικά με την αντισύλληψη και τη δοκιμασία κύησης, παρέχονται σε σχέση με τις κατηγορίες κινδύνου, οι οποίες έχουν προσαρμοστεί από την “Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling”, και αφορούν τόσο στα εγκεκριμένα όσο και στα μη εγκεκριμένα IMPs.

2.2.2 Συστάσεις για αντισύλληψη και δοκιμασία κύησης για IMPs με αποδεδειγμένη ή εικαζόμενη τερατογένεση/εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο στην πρώιμη εγκυμοσύνη

Αυτό αναφέρεται στα IMPs για τα οποία έχει καταδειχθεί μια επίδραση που μπορεί να προκαλέσει δυσμορφία στους ανθρώπους ή εικάζεται βάσει των επιδράσεων της φαρμακευτικής κατηγορίας των IMPs με γονιδιοτοξικό δυναμικό, ή των IMPs για τα οποία υπάρχει ισχυρή υποψία τερατογένεσης/εμβρυοτοξικότητας στον άνθρωπο στην πρώιμη εγκυμοσύνη βάσει μη κλινικών δεδομένων.

- Η ένταξη Γυναικών με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP) απαιτεί τη χρήση ενός υψηλής αποτελεσματικότητας μέτρου αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.1 και 4.3). Οι μέθοδοι αντισύλληψης με χαμηλή εξάρτηση από το χρήστη (βλ. παράγραφο 4.1, υποσημείωση 2) θα πρέπει κατά προτίμηση να χρησιμοποιούνται, ειδικότερα όταν η αντισύλληψη συστήνεται ως αποτέλεσμα της συμμετοχής στην κλινική δοκιμή.
- Επιπρόσθετη δοκιμασία κύησης θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μηνιαία βάση.
- Τα προαναφερόμενα μέτρα μείωσης του κινδύνου αντισύλληψη και δοκιμασία κύησης) θα πρέπει να διατηρούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι τη λήξη της σχετικής συστηματικής έκθεσης (βλ. παράγραφο 1.2). Αυτή η περίοδος θα πρέπει να παραταθεί κατά 30 ημέρες σε περίπτωση γονιδιοτοξικότητας (βλ. παράγραφο 2.1.2).

2.2.3 Συστάσεις για αντισύλληψη και δοκιμασία κύησης για IMPs με πιθανή τερατογένεση/εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο σε πρώιμη εγκυμοσύνη

Αυτό αναφέρεται στα IMPs για τα οποία τα δεδομένα κύησης στον άνθρωπο είναι περιορισμένα ή μη διαθέσιμα, δεν υπάρχει καμία υποψία τερατογένεσης στον άνθρωπο βάσει των επιδράσεων της φαρμακευτικής κατηγορίας ή του γονιδιοτοξικού δυναμικού, και οι μη κλινικές μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή, που σχετίζονται με την πρώιμη εγκυμοσύνη στον άνθρωπο, δείχνουν θετικά ευρήματα που δε δημιουργούν ισχυρή υποψία τερατογένεσης/εμβρυοτοξικότητας στον άνθρωπο.

- Η ένταξη Γυναικών με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP) απαιτεί τη χρήση ενός υψηλής αποτελεσματικότητας μέτρου αντισύλληψης (βλ. Παράγραφο 4.1 και 4.3). Η αντισύλληψη θα πρέπει να διατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι τη λήξη της σχετικής συστηματικής έκθεσης (βλ. Παράγραφο 1.2).
- Επιπρόσθετη δοκιμασία κύησης θα πρέπει να εξεταστεί λαμβάνοντας υπόψη, μεταξύ άλλων, τη διάρκεια της δοκιμής. Κατ' ελάχιστο, μια δοκιμασία κύησης θα πρέπει να πραγματοποιείται στη λήξη της σχετικής συστηματικής έκθεσης.
- Σε κάθε περίπτωση καθυστερημένης εμμηνου ρύσεως (πάνω από ένα μήνα μεταξύ των εμμηνων ρύσεων) συνιστάται ισχυρά η επιβεβαίωση απουσίας εγκυμοσύνης. Αυτή η σύσταση ισχύει επίσης για Γυναίκες με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP) με μη συχνό ή ακανόνιστο καταμήνιο κύκλο.

2.2.4 Συστάσεις για αντισύλληψη και δοκιμασία κύησης για IMPs με μη πιθανή τερατογένεση/εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο σε πρώιμη εγκυμοσύνη

Αυτό αναφέρεται σε IMPs για τα οποία η αξιολόγηση των ολοκληρωμένων απαραίτητων μη κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 2.1.2) δεν υποδεικνύει τερατογένεση /εμβρυοτοξικότητα στην πρώιμη εγκυμοσύνη και τα δεδομένα στον άνθρωπο δεν είναι διαθέσιμα ή δεν έρχονται σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα ή υπάρχουν ήδη επαρκείς αποδείξεις για απουσία κινδύνου με βάση τα δεδομένα για τον άνθρωπο.

- Η ένταξη Γυναικών με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP) είναι δυνατή χρησιμοποιώντας τουλάχιστον ένα αποδεκτό αποτελεσματικό μέτρο αντισύλληψης εκτός εάν η απουσία κινδύνου τερατογένεσης/εμβρυοτοξικότητας στον άνθρωπο στην πρώιμη εγκυμοσύνη μπορεί να αιτιολογηθεί από τα δεδομένα κύησης στον άνθρωπο (βλ. παραγράφους 4.1, 4.2 και 4.3 για τις μεθόδους που θεωρούνται αποδεκτές και την παράγραφο 4.4 για τις μεθόδους που θεωρούνται μη αποδεκτές). Κατ' ελάχιστο η αντισύλληψη θα πρέπει να διατηρείται μέχρι τη διακοπή της θεραπείας.
- Εκτός εάν υπάρχει υποψία ότι μια γυναίκα έχει μείνει έγκυος, επιπρόσθετη δοκιμασία κύησης κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης δεν είναι απαραίτητη.

2.2.5 Άλλοι παράγοντες που θα πρέπει να εξεταστούν

Η επιλογή των μεθόδων αντισύλληψης σε Γυναίκες με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP) και η συχνότητα δοκιμασίας κύησης μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστούν σε ειδικές περιστάσεις, οι οποίες θα πρέπει να αιτιολογηθούν από το χορηγό. Οι Παράγοντες που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής για μια συγκεκριμένη κλινική δοκιμή μπορεί να περιλαμβάνουν π.χ. την έκθεση στο IMP, τη διάρκεια μελέτης, τη γονιμότητα του πληθυσμού της μελέτης και τη σοβαρότητα της υπό θεραπεία ιατρικής κατάστασης.

2.3 Συστάσεις για άνδρες συμμετέχοντες με κυοφορούσα ή μη κυοφορούσα σύντροφο γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης (WOCBP)

Για IMPs με πιθανό ή μη πιθανό κίνδυνο τερατογένεσης/εμβρυοτοξικότητας στον άνθρωπο στην πρώιμη εγκυμοσύνη (βλ. παραγράφους 2.2.3 και 2.2.4), δεν απαιτείται κανένα μέτρο αντισύλληψης για άνδρες συμμετέχοντες με κυοφορούσα ή μη κυοφορούσα γυναίκα σύντροφο με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP). Επίσης για τα μη-γονιδιοτοξικά IMPs με αποδεδειγμένη ή εικαζόμενη τερατογένεση/εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο στην πρώιμη εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 2.2.2), μόνο σε θεραπευτικά ή υπερ-θεραπευτικά επίπεδα συστηματικής έκθεσης, δεν απαιτείται κανένα μέτρο αντισύλληψης. Για τα μη γονιδιοτοξικά IMPs με αποδεδειγμένη ή εικαζόμενη τερατογένεση/εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 2.2.2) στην πρώιμη εγκυμοσύνη, σε υπο-θεραπευτικά συστηματικά επίπεδα έκθεσης, όπου είναι θεωρητικά πιθανόν οι σχετικές συστηματικές συγκεντρώσεις να επιτευχθούν σε Γυναίκες με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP) από την έκθεση στο σπερματικό υγρό, συνιστάται η ανδρική αντισύλληψη (προφυλακτικό) ώστε να αποφευχθεί η έκθεση ενός υπάρχοντος εμβρύου/κύησης. Η αντισύλληψη θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι το τέλος της σχετικής συστηματικής έκθεσης σε Γυναίκες με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP) (βλ. παράγραφο 1.2).

Για τα γονιδιοτοξικά IMPs, ο άνδρας συμμετέχων θα πρέπει να χρησιμοποιεί προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι το τέλος της σχετικής συστηματικής έκθεσης στους άνδρες συμμετέχοντες (βλ. παράγραφο 1.2), συν μια επιπλέον περίοδο 90 ημερών (βλ. παράγραφο 2.1.2). Για μια μη κυοφορούσα σύντροφο γυναίκα με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP), οι συστάσεις αντισύλληψης θα πρέπει να εξεταστούν.

3 Παροχή πληροφοριών στο IB /κατάλληλη επισήμανση και στο πρωτόκολλο της δοκιμής

3.1 Πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται στο IB /κατάλληλη επισήμανση

Για κλινικές δοκιμές με IMPs, τα οποία δεν έχουν λάβει ακόμη Άδεια Κυκλοφορίας (MA), η ανάλυση του εμβρυϊκού κινδύνου θα πρέπει να παρέχεται στο Εγχειρίδιο του Ερευνητή (IB). Η “Περίληψη των δεδομένων και κατευθυντήρια οδηγία για τον ερευνητή” (“Summary of data and guidance for the investigator”) ή η ισοδύναμη παράγραφος ως τμήμα της πηγής πληροφοριών για τις αναφορές ασφάλειας (reference safety information) θα πρέπει να περιέχει την προαναφερόμενη εκτίμηση κινδύνου (βλ. παράγραφο 2.1) και τις συστάσεις για το επίπεδο της αντισύλληψης και τη συχνότητα της δοκιμασίας κύησης (βλ. παραγράφους 2.2 και 2.3). Οι πληροφορίες θα πρέπει να είναι επαρκώς λεπτομερείς ώστε να υποδεικνύουν τη διάρκεια της ανάγκης για μέτρα αντισύλληψης και δοκιμασία κύησης.

Όσον αφορά στο περιεχόμενο αυτών των πληροφοριών, γίνεται αναφορά στην οδηγία της ΠΧΠ. Για κλινικές δοκιμές με εγκεκριμένα IMPs η ΠΧΠ είναι η βάση για την ανάλυση του εμβρυϊκού κινδύνου (βλ. παράγραφο 2.1.1).

Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες οι μέθοδοι ορμονικής αντισύλληψης αποτελούν συνιστώμενες μεθόδους ελέγχου γεννήσεων, θα πρέπει να γίνει αξιολόγηση της πιθανότητας της ενδεχόμενης

αλληλεπίδρασης με το IMP (βλ. παράγραφο 4.3).

3.2 Πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται στο πρωτόκολλο της δοκιμής

Οι ειδικές συστάσεις αντισύλληψης και δοκιμασίας κύησης για μια κλινική δοκιμή στο πρωτόκολλο της μελέτης θα πρέπει να είναι επαρκείς σε σχέση με τις πληροφορίες που παρέχονται στο IB /κατάλληλη επισήμανση και με οποιουδήποτε άλλους παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Θα πρέπει να περιλαμβάνουν όλα τα IMPs καθώς επίσης και τα μη υπό έρευνα φάρμακα (non-investigational medicinal products), π.χ. background therapy και τα μέτρα που θα πρέπει να τηρηθούν θα πρέπει να βασίζονται στο φαρμακευτικό προϊόν με τον υψηλότερο κίνδυνο. Το πρωτόκολλο μελέτης θα πρέπει να περιέχει λεπτομερείς πληροφορίες αναφορικά με το επίπεδο της αντισύλληψης και την πιθανότητα για αλληλεπίδραση μεταξύ των IMPs ή των NIMPs και των ορμονικών αντισυλληπτικών, τη συχνότητα της δοκιμασίας κύησης και τη διάρκεια της ανάγκης για μέτρα αντισύλληψης και δοκιμασία κύησης. Η ανάγκη για συμβουλευτική των συμμετεχόντων της μελέτης αναφορικά με το σεξ, π.χ. στην περίπτωση των εφήβων, θα πρέπει να αντανακλάται στο πρωτόκολλο.

4 Μέθοδοι ελέγχου γεννήσεων

4.1 Μέθοδοι ελέγχου γεννήσεων οι οποίες μπορεί να θεωρηθούν ως υψηλά αποτελεσματικές

Για τους σκοπούς της παρούσας κατευθυντήριας οδηγίας, οι μέθοδοι με τις οποίες μπορεί να επιτευχθεί ποσοστό αποτυχίας λιγότερο από 1% ανά έτος όταν χρησιμοποιούνται με συνέπεια και σωστά θεωρούνται ως υψηλής αποτελεσματικότητας μέθοδοι ελέγχου γεννήσεων. Οι εν λόγω μέθοδοι περιλαμβάνουν:

- συνδυασμένη (που περιέχει οιστρογόνα και προγεστερόνη) ορμονική αντισύλληψη που συνδέεται με αναστολή της ωορρηξίας¹:
 - από του στόματος
 - ε
νδοκολπική
 - διαδερμική
- ορμονική αντισύλληψη μόνο με προγεστερόνη που συνδέεται με αναστολή της ωορρηξίας¹:
 - από του στόματος
 - ενέσιμη
 - εμφυτεύσιμη²
- ενδομητρική συσκευή (IUD)²
- ενδομητρικό σύστημα απελευθέρωσης ορμόνης (IUS)²
- αμφοτερόπλευρη απόφραξη σαλπίγγων²
- σύντροφος με βαζεκτομή^{2,3}
- σεξουαλική αποχή⁴

¹ Η ορμονική αντισύλληψη μπορεί να είναι ευαίσθητη στην αλληλεπίδραση με το IMP, η οποία μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.3).

² Μέθοδοι αντισύλληψης, οι οποίες στο πλαίσιο αυτής της κατευθυντήριας οδηγίας θεωρείται ότι έχουν χαμηλή εξάρτηση

από το χρήστη.

³ Ο σύντροφος με βαζεκτομή αποτελεί μια υψηλής αποτελεσματικότητας μέθοδο ελέγχου γεννήσεων με την προϋπόθεση ότι ο σύντροφος αυτός είναι ο μοναδικός σεξουαλικός σύντροφος της γυναίκας με δυνατότητα τεκνοποίησης (WOCBP) που συμμετέχει στη δοκιμή και ότι ο σύντροφος με βαζεκτομή έχει λάβει ιατρική εκτίμηση για την επιτυχία του χειρουργείου

⁴ Στο πλαίσιο της παρούσας κατευθυντήριας οδηγίας η σεξουαλική αποχή θεωρείται ως μια υψηλής αποτελεσματικότητας μέθοδος μόνο αν ορίζεται ως αποχή από την ετεροφυλόφιλη επαφή κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου του κινδύνου που σχετίζεται με τις θεραπείες της μελέτης. Η αξιοπιστία της σεξουαλικής αποχής πρέπει να αξιολογηθεί σε σχέση με τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής καθώς επίσης και το προτιμώμενο και συνήθη τρόπο ζωής του συμμετέχοντα.

4.2 Αποδεκτές μέθοδοι ελέγχου γεννήσεων, οι οποίες μπορεί να μη θεωρηθούν υψηλής αποτελεσματικότητας

Οι αποδεκτές μέθοδοι ελέγχου των γεννήσεων που έχουν ως αποτέλεσμα ποσοστό αποτυχίας περισσότερο από 1% ανά έτος περιλαμβάνουν:

- ορμονική αντισύλληψη μόνο με προγεστερόνη, όπου η αναστολή της ωορρηξίας δεν είναι ο κύριος τρόπος δράσης
- ανδρικό ή γυναικείο προφυλακτικό με ή χωρίς σπερματοκτόνο ⁵
- τραχηλική κάψα, διάφραγμα ή αντισυλληπτικός σπώγγος με σπερματοκτόνο ⁵

⁵ Ένας συνδυασμός ανδρικού προφυλακτικού είτε με τραχηλική κάψα, διάφραγμα ή αντισυλληπτικό σπώγγο με σπερματοκτόνο (μέθοδοι διπλού φραγμού) θεωρείται επίσης αποδεκτός, αλλά όχι υψηλής αποτελεσματικότητας μέθοδος ελέγχου γεννήσεων

4.3 Εκτίμηση της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ IMP και των ορμονικών αντισυλληπτικών και συστάσεις για την χρήση των ορμονικών αντισυλληπτικών

Για τις μεθόδους ορμονικής αντισύλληψης, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στις πιθανές αλληλεπιδράσεις με ένα (μη βιολογικό) IMP. Η αλληλεπίδραση με το IMP που οδηγεί σε μειωμένη αποτελεσματικότητα της μεθόδου ορμονικής αντισύλληψης μπορεί να συμβεί λόγω π.χ. αύξησης του μεταβολισμού (επαγωγή ενζύμου).

Ένα δυνητικό τερατογόνο για τον άνθρωπο χρειάζεται να μελετηθεί *in vivo* για τις επιδράσεις στα αντισυλληπτικά στεροειδή εάν το φάρμακο προορίζεται για χρήση σε γόνιμες γυναίκες, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της *in vitro* μελέτης επαγωγής (βλ. κατευθυντήρια γραμμή για την Διερεύνηση των Αλληλεπιδράσεων των Φαρμάκων). Για τους σκοπούς αυτής της κατευθυντήριας οδηγίας, ένα IMP με αποδεδειγμένη ή εικαζόμενη τερατογένεση /εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο στην πρώιμη εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 2.2.2) αποτελεί ένα δυνητικό τερατογόνο για τον άνθρωπο. Για αυτά τα IMPs, τα δεδομένα από μια κλινική μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του IMP και των αντισυλληπτικών στεροειδών, αν είναι διαθέσιμα, επιτρέπουν να συμπεράνουμε κατά πόσο η αποτελεσματικότητα της ορμονικής αντισύλληψης έχει μειωθεί. Σε απουσία της εν λόγω κλινικής μελέτης φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης, οποιαδήποτε σύσταση για χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών θα πρέπει να αιτιολογείται διεξοδικά από το χορηγό.

Για όλα τα άλλα IMPs οι συστάσεις θα πρέπει να λάβουν υπόψη τόσο τις αποδείξεις των μη κλινικών δεδομένων αναπαραγωγικής τοξικότητας όσο και τις διαθέσιμες πληροφορίες που σχετίζονται με τον πιθανό κίνδυνο για αλληλεπίδραση, π.χ. αποτελέσματα in vitro επαγωγής ενζύμων, σημεία αυτεπαγωγής και αποτελέσματα από κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης.

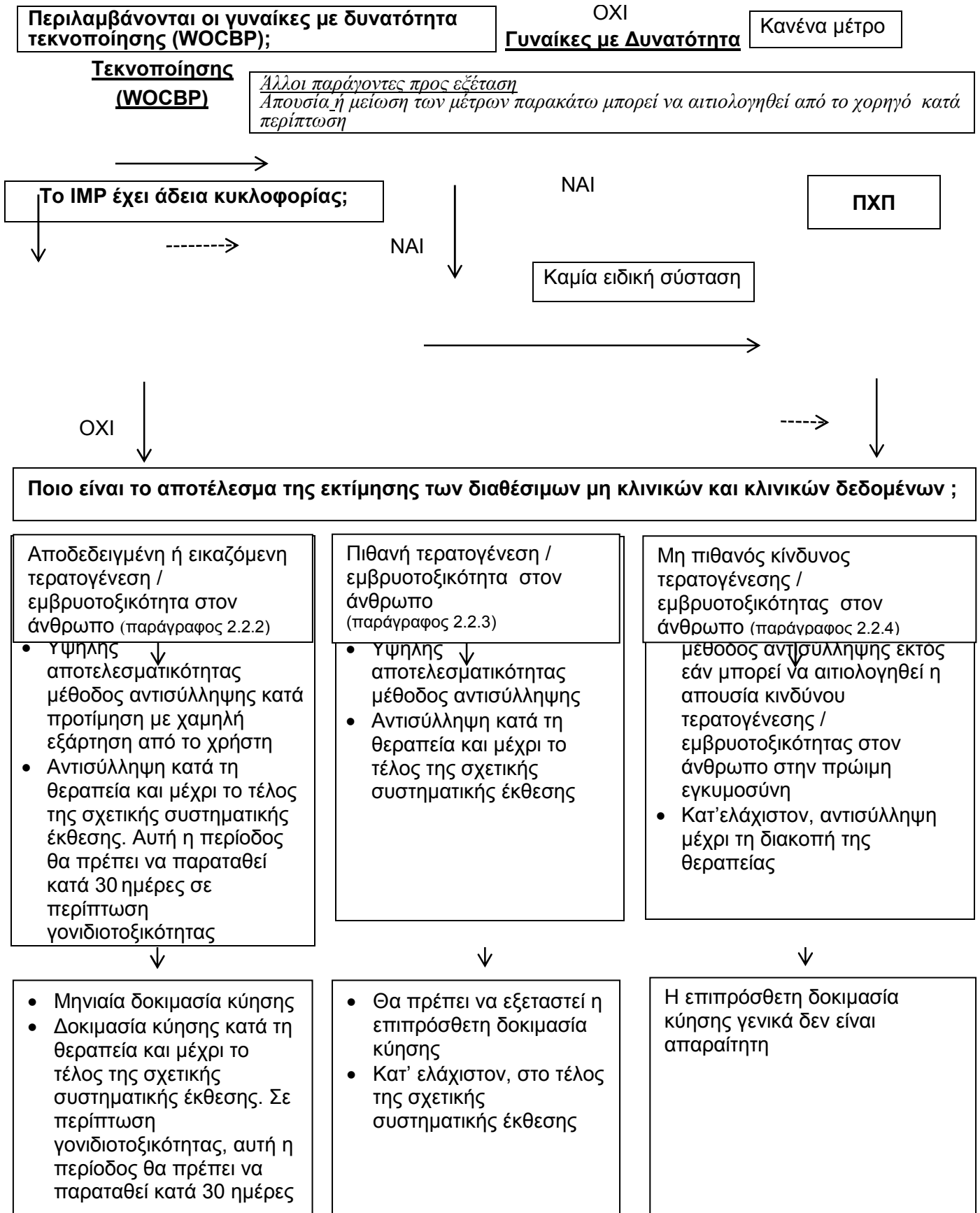
Ως γενικός κανόνας, η χρήση ορμονικής αντισύλληψης δε συνιστάται εάν μια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με αντισυλληπτικά στεροειδή έχει παρατηρηθεί ή εικάζεται. Εάν η αλληλεπίδραση με αντισυλληπτικά στεροειδή έχει παρατηρηθεί ή εικάζεται, αλλά η επίδραση θεωρείται ότι είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας, η μέθοδος ορμονικής αντισύλληψης θα πρέπει να συμπληρωθεί με μια μέθοδο φραγμού (κατά προτίμηση το ανδρικό προφυλακτικό).

Μια εκτίμηση της πιθανότητας για αλληλεπίδραση μεταξύ του IMP και των ορμονικών αντισυλληπτικών θα πρέπει να παρέχεται στο IB, συμπεριλαμβανομένου ενός επιστημονικού σκεπτικού για χρήση των μεθόδων ορμονικής αντισύλληψης με ή χωρίς συμπληρωματική μέθοδο φραγμού (κατά προτίμηση το ανδρικό προφυλακτικό).

4.4 Μέθοδοι ελέγχου γεννήσεων, οι οποίες θεωρούνται μη αποδεκτές στις κλινικές δοκιμές

Η περιοδική αποχή (ημερολόγιο, μέτρηση θερμοκρασίας σώματος, μέθοδοι μετά την ωορρηξία), απόσυρση (διακοπτόμενη συνουσία), μόνο σπερματοκτόνα, και μέθοδος αμηνόρροιας γαλουχίας (LAM) δεν είναι αποδεκτές μέθοδοι αντισύλληψης. Το γυναικείο και το ανδρικό προφυλακτικό δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί.

Δέντρο αποφάσεων – Συστάσεις σχετικά με την Αντισύλληψη και τη Δοκιμασία κύησης σε Κλινικές μελέτες



Άνδρες με συντρόφους γυναίκες με Δυνατότητα Τεκνοποίησης (WOCBP)

