Etické konotace provádění klinických hodnocení léčivých přípravků během pandemie onemocnění covid-19

Anetta Jedličková

Fakulta humanitních studií UK Praha, Oddělení doktorských studií, Obor Aplikovaná etika

Článek je zaměřen na problematiku provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků během pandemie onemocnění covid-19, která přinesla odborné i laické veřejnosti také v této oblasti výzkumu zcela nová etická dilemata. Rostoucí obavy etické povahy akcentovaly potřebu částečně pozměněných či zcela nových procesů zajišťujících bezpečnost účastníků klinických hodnocení, dodržování správné klinické praxe a minimalizaci rizik pro integritu a validitu dat získaných při provádění klinických hodnocení během doby trvání pandemie. V jednotlivých částech článek seznamuje s mimořádnými opatřeními Státního ústavu pro kontrolu léčiv během nouzového stavu, pojednává o řízení kvality, o ověřování bezpečnosti subjektů hodnocení a validity dat a v neposlední řadě představuje potenciální rizikové oblasti a jejich etické aspekty při provádění klinických hodnocení v době pandemie onemocnění covid-19.

Klíčová slova: etické aspekty, etická dilemata, covid-19, klinická hodnocení, remote audit, řízení kvality.

Ethical connotations of conducting clinical trials during the COVID-19 pandemic

The paper focuses on conducting clinical trials on medicinal products for human use during the COVID-19 pandemic, which has brought entirely new ethical dilemmas to clinical research professionals, as well as to the general public. Growing ethical concerns emphasized the need for partially modified or completely new procedures in order to ensure the safety of clinical trial participants, compliance with good clinical practice, and minimizing risks to the clinical trial integrity and validity of data obtained from clinical trials conducted during the pandemic. The paper acquaints with emergency measures issued by the State Institute for Drug Control during the COVID-19 public health emergency, discusses quality management, methods of efficient verification of the safety of subjects and data validity, and last but not least, presents risk areas and their ethical aspects in conducting clinical trials during the COVID-19 pandemic.

Key words: ethical aspects, ethical dilemmas, clinical trials, COVID-19, quality management, remote audit.

Úvod

Provádění klinických hodnocení je v rámci procesu vývoje nových léčivých přípravků regulováno celou řadou právních norem a etických požadavků. Pravidelná kontrola kvality provádění klinických hodnocení se stala rutinní součástí procesu výzkumu a vývoje léčiv a působí zejména jako záruka zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení¹ a validity dat,

kteřá se během klinických hodnocení shromažďují, dále se zpracovávají a vyhodnocují.

Současná pandemie onemocnění covid-19 přinesla nové výzvy rovněž v této oblasti a celá řada aktivit v rámci provádění klinických hodnocení léčivých přípravků (nesouvisejících s diagnostikou, vakcinací či léčbou nemoci covid-19) musela doznat podstatných změn.

¹ Pod pojmem subjekt hodnocení se rozumí „fyzická osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného léčivého přípravku, nebo jako člen srovnávací nebo kontrolní skupiny, kterému není hodnocený léčivý přípravek podáván“ (1).

Bez náležité kontroly mohou mít změny v zavedených postupech významný dopad nejen na kvalitu provádění klinických hodnocení a jejich výsledky, ale mohou mít především závažné důsledky na bezpečnost subjektů hodnocení a v neposlední řadě mohou také způsobit závažné implikace v každodenní klinické praxi v případě, že léčivý přípravek, který v průběhu svého vývoje nebyl podroben patřičné kontrole, je následně zaregistrován pro použití k běžné terapeutické intervenci. Způsoby systematického a nezávislého posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení, jak právní předpisy definují audit v klinickém hodnocení (2), se během současné pandemie podstatně změnily. Otázkou k diskuzi zůstává, zda lze i náhradními způsoby spolehlivě a náležitě určit, zda činnosti vztahující se ke klinickému hodnocení byly realizovány a příslušné údaje byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny podle protokolu klinického hodnocení, standardních pracovních postupů zadavatele², správné klinické praxe a souvisejících právních předpisů (2). Do popředí se v této souvislosti dostává celá řada nových etických otázek a dilemat.

Provádění klinických hodnocení v době pandemie onemocnění covid-19

Mimořádná situace během nouzového stavu může významně postihovat celou řadu aspektů klinického výzkumu od samotného průběhu klinických studií až po otázky spolehlivosti statistické analýzy při omezeném sběru dat a ověření výzkumného cíle. Z praktického hlediska lze dopady na provádění klinických hodnocení rozdělit do dvou kategorií. První kategorie má spíše administrativní nebo organizační povahu, např. přerušení léčby z důvodu problémů se zajištěním dodávky studijní medikace, přerušení léčby z důvodu obav subjektů hodnocení, nemožnost provádění důležitých laboratorních či diagnostických testů, neuskutečněné nebo odložené kontrolní návštěvy z organizačních či epidemiologických důvodů. Do této kategorie můžeme zařadit také zdravotní problémy subjektů hodnocení vyvolané nebo zhoršené vládními omezeními nebo přetížením zdravotního systému (např. zanedbání chronických onemocnění, zhoršující se nebo nově vzniklé nemoci, jejich pozdní diagnostika a následná léčba). Všechny vyjmenované příčiny mohou způsobit ohrožení bezpečnosti subjektů hodnocení a vést k závažným etickým implikacím. Do druhé kategorie patří dopady, které souvisejí s ovlivněním zdravotního stavu subjektů hodnocení z důvodu nemoci covid-19. Jedná se například o přerušení léčby testovaným léčivým přípravkem kvůli symptomům nemoci covid-19, o aplikaci léčiv z důvodu léčby symptomů onemocnění covid-19, neschopnost subjektů hodnocení infikovaných nemocí covid-19 absolvovat plánované kontrolní návštěvy a vyšetření ze zdravotních důvodů a v neposlední řadě také úmrtí subjektů hodnocení v důsledku nemoci covid-19. S uvedenými okolnostmi se při přípravě statistického plánu ve fázi návrhu klinických hodnocení před pandemií nemoci covid-19 neuvažovalo a množství chybějících dat může významně narušit statistickou analýzu a ovlivnit interpretaci výsledků klinických výzkumů (3).

V souvislosti s vyvíjející se epidemiologickou situací vydaly příslušné národní regulační a kontrolní úřady (tzv. regulační autority), které jsou za regulaci klinických hodnocení odpovědné, obecná doporučení pro provádění probíhajících anebo ještě nezahájených klinických hodnocení. V České republice vydal Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) stanovisko s příslušnými doporučeními již 13. 3. 2020 a následně docházelo k jejich pravidelné aktualizaci. Ve svých stanoviscích SÚKL zdůraznil, že bezpečnost subjektů hodnocení při zajištění validity dat, a tedy kvality průběhu klinického hodnocení, je vždy na zodpovědnosti zadavatele (4). Je tedy nutné, aby zadavatel zajistil dostatečnou kontrolu provádění klinických hodnocení také v době pandemie nemoci covid-19. Zadavatelé klinických hodnocení v návaznosti na mimořádná opatření nejen modifikovali nezbytné parametry studijní dokumentace a procedur souvisejících s klinickými studiemi, ale upravovali také své standardní pracovní postupy, čímž docházelo k bezprecedentnímu poklesu úrovně hodnocení kvality probíhajících klinických studií, a to nemožností provádět pravidelné monitorování a rutinní audity v klinických centrech.

Primárním základem pro bezpečnost subjektů hodnocení v době nouzového stavu bylo doporučení SÚKL, které stanovilo pro všechna klinická hodnocení povinnost zjišťování aktuální situace u každého subjektu hodnocení, a to vždy předem telefonicky nebo e-mailem, zda subjekt hodnocení není v karanténě, protože navštívil rizikovou oblast, zda nebyl v kontaktu s člověkem, který má potvrzenou infekci koronavirem SARS-CoV-2, zda není v domácnosti s osobou, která je v karanténě, zda nečeká na výsledky testu a zda u subjektu hodnocení není potvrzeno onemocnění covid-19. U prokázaného onemocnění je nutné tuto informaci zapsat do zdravotnické dokumentace (v klinickém hodnocení se používá termín zdrojová dokumentace) a záznamových listů subjektů hodnocení (Case Report Form – CRF) a doplnit také informace týkající se hospitalizace, léčby, jejího trvání či vyléčení (4).

Mimořádná opatření SÚKL během nouzového stavu v souvislosti s pandemií onemocnění covid-19

Jelikož během nouzového stavu nebylo možné provádět řadu činností spojených s prováděním klinických studií, SÚKL vydal mimořádná opatření týkající se například organizace kontrolních návštěv subjektů hodnocení, zařazování nových subjektů hodnocení, procesu informování pacientů a podepsání informovaného souhlasu subjekty hodnocení, alternativních způsobů zajištění studijní medikace pro subjekty hodnocení, provádění kontrolních laboratorních vyšetření, monitorování klinických hodnocení a bezpečnostního hlášení. Níže jsou shrnuty některé důležité aspekty a významné změny v provádění klinických hodnocení, které SÚKL doporučil během nouzového stavu (4). Jejich značný potenciál ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení a validitu dat při nedostatečné kontrole provádění klinických hodnocení je nezpochybnitelný. Zachovávání požadavků mimořádných opatření přinášelo zkoušejícím³

² Zadavatelem klinického hodnocení je „fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování klinického hodnocení“ (1).

³ Zkoušejícím je „lékař, který odpovídá za průběh klinického hodnocení v daném místě hodnocení. Pokud klinické hodnocení v jednom místě hodnocení provádí tým osob, označuje se zkoušející, který vede tým těchto osob, jako hlavní zkoušející“ (1).

nespočet nových povinností nad rámec povinností obvyklých podle platné legislativy.

- Fyzické kontrolní návštěvy subjektu hodnocení z důvodu zajištění bezpečnosti či uzavření zdravotnických zařízení lze změnit na telefonické kontroly, které je vždy nutné zdokumentovat ve zdrojové dokumentaci subjektu hodnocení, včetně jejich zdůvodnění. V případě, že bude kontrolní návštěva zcela vynechána s ohledem na zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení, je třeba zdokumentovat a následně vyhodnotit taktéž dopad na validitu a kvalitu dat z klinického hodnocení.
- V případě osobní návštěvy subjektů hodnocení v klinickém centru je pro ně nutné zajistit osobní ochranné pomůcky. Zajistit ochranné pomůcky by měl zadavatel.
- V případě, že zadavatel vyhodnotí poměr risk/benefit pro nově zařazované subjekty hodnocení do probíhajících klinických hodnocení ve prospěch zařazení do studie a epidemiologická či personální situace v daném klinickém centru to umožní, formulář informací pro pacienta/informovaného souhlasu (dále jen IP/IS) lze novým potenciálním subjektům hodnocení zaslat předem (např. e-mailem) a provést rozhovor o všech informacích týkajících se klinického hodnocení telekonferenčně. Informovaný souhlas je následně podepsán subjektem hodnocení a zkoušejícím během iniciační návštěvy v centru.
- V případě aktuální potřeby informování zařazených subjektů hodnocení o nových okolnostech či bezpečnostních rizicích je kromě osobního kontaktu možné využít jiné možnosti podání informací (telefonicky či písemně prostřednictvím e-mailové komunikace; nutné je potvrzení přijetí e-mailu subjektem hodnocení a v obou případech zdokumentování ve zdrojové dokumentaci a v CRF).
- Dodatek IP/IS či aktualizovanou verzi IP/IS lze poslat subjektu hodnocení e-mailem či poštou, není však přípustné vyžadovat podepsání takto doručeného dokumentu a zaslání podepsaného IP/IS poštou či elektronicky zpět. V případě využití e-mailu je nutné potvrzení přijetí dokumentu a zaznamenání této skutečnosti do CRF se založením příslušného e-mailu do zdrojové dokumentace. V případě zaslání dokumentu poštou je nutné ověření obdržení dokumentu telefonicky a zaznamenání této skutečnosti do CRF a zdrojové dokumentace. Při nejbližší osobní návštěvě v klinickém centru podepíše subjekt hodnocení dodatek nebo aktualizovanou verzi IP/IS, uvede datum návštěvy a potvrdí svým podpisem, že byl s tímto dokumentem dříve seznámen.
- K alternativním způsobům zajištění studijní medikace⁴ pro subjekty hodnocení SÚKL uvádí, že hodnocené léčivé přípravky (Investigational Medicinal Products – IMPs), které jsou uchovávány při pokojové teplotě, a to všechny lékové formy vyjma parenterálně podávaných IMPs, je možné poskytnout v rámci kontrolní návštěvy na delší časový úsek, než byl původně ve studijní dokumentaci plánován. Je také možné mimořádné zaslání IMP kurýrní službou za přesně stanovených podmínek a kontroly. Náklady na kurýrní službu hradí vždy zadavatel. V úvahu přichází

také vyzvednutí studijní medikace v klinickém centru příbuzným, kterého jednoznačně určí subjekt hodnocení. Všechny uvedené způsoby musí být zaznamenány do zdrojové dokumentace a CRF subjektu hodnocení. V případě sterilních lékových forem (kromě IMP podávaných intravenózně) např. parenterální podání subkutánně, oční kapky aj., které si subjekt hodnocení aplikuje doma svépomocně, je třeba zohlednit i požadavky na uchovávání studijní medikace. U přípravků, které mají být uchovávány při teplotě 2–8 °C, je nutné zajistit jejich transport v chladících boxech a po celou dobu transportu musí být zajištěno kontinuální měření teploty, které bude zdokumentováno ve studijní dokumentaci klinického hodnocení. V případě IMP pro parenterální intravenózní podání (bolus či infuze), které jsou během obvyklých kontrolních návštěv aplikovány v klinickém centru lékařem, je doporučováno odložit kontrolní návštěvu i aplikaci IMP, pokud to protokol klinického hodnocení a zdravotní stav subjektu hodnocení umožňuje. Nelze-li odložit podání studijní medikace, lze zajistit podání v klinickém centru za dodržování bezpečnostních hygienických pravidel. V případě nouze a nezbytnosti je také možné intravenózní podání studijní medikace v domácím prostředí subjektu hodnocení, nutné je však zajistit podání zdravotnickým personálem, který má patřičnou kvalifikaci a je k intravenózní aplikaci léčiva řádně vyškolen. Zvažuje-li zadavatel využití specializované společnosti licencované k provádění domácí zdravotní péče, je nezbytné, aby s tímto postupem souhlasil zkoušející, který nese plnou zodpovědnost za subjekt hodnocení, a to včetně zajištění léčby. S tímto postupem musí souhlasit rovněž poskytovatel zdravotních služeb daného klinického centra z důvodu pojištění klinického hodnocení, pokud se na tuto službu nevztahuje. IMP, u nichž hrozí riziko anafylaktické reakce, by však měly být podány pouze v klinickém centru, kde je možnost zajištění případné intenzivní a resuscitační péče.

- Je-li nezbytné v rámci kontrolní návštěvy provést laboratorní vyšetření, je nutné předem telefonicky domluvit přesný termín a čas provedení odběrů. V úvahu přichází taktéž zajištění odběrů v domácnosti subjektu hodnocení personálem nasmlouvané laboratoře či smluvně zajištěné domácí zdravotní péče, které mají k této činnosti vyškolený a kvalifikovaný personál, a to při dodržení bezpečnostních opatření. Možné je také zajištění odběrů v místně blízké laboratoři nebo u praktického lékaře, budou-li s tím souhlasit. Náklady za laboratorní odběry v takovém případě nese zadavatel.
- K možnosti alternativního zajištění monitoračních návštěv prostřednictvím vzdáleného přístupu (dále je v textu uváděn termín remote, který je používán v praxi) je stanovisko odboru klinických hodnocení a inspektorů správné klinické praxe SÚKL odmítavé. Remote monitoring formou kopírování či skenování zpráv a zdravotnické dokumentace, pořizování a použití deidentifikovaných certifikovaných kopií nebo certifikovaných kopií deidentifikovaných zdrojových dokumentů považují za nepřijatelné a monitoring zajištěný tímto způsobem za porušení správné klinické praxe a právních předpisů.

⁴ Studijní medikaci tvoří hodnocené léčivé přípravky a nehodnocené přípravky specifikované protokolem klinického hodnocení, pokud je zajišťuje zadavatel.

K monitorování průběhu klinických hodnocení zadavatelem vydaly jednotlivé regulační autority rozdílné pokyny. Například Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Medicines Agency – dále jen EMA) ve svých pokynech připouští za jistých okolností možnost vzdáleného ověřování zdrojových dat (tzv. remote source data verification), a to především za účelem kontroly kvality kritických dat, jako jsou data o účinnosti a bezpečnosti, je-li remote monitoring v souladu s národní legislativou. Vždy je však nutné zajistit adekvátní ochranu dat, včetně ochrany osobních údajů. Detaily jsou specifikovány v příloze č. 1 příslušných pokynů, které vydala EMA (5).

Regulační autorita Spojených států U. S. Food and Drug administration (FDA) ve svých pokynech týkajících se provádění klinických hodnocení během pandemie nemoci covid-19 také připouští remote monitoring a v této souvislosti uvádí, že předpisy FDA vyžadují, aby zadavatelé monitorovali průběh a pokrok svých klinických hodnocení. Způsoby provádění monitorování nejsou předpisy specifikovány, jsou proto kompatibilní s řadou přístupů, které se mohou lišit v závislosti na mnoha faktorech. Určité aspekty monitorování lze proto provádět vzdáleně, je-li to technicky proveditelné (6).

SÚKL v případě ohrožení integrity klinického hodnocení z důvodu snížení frekvence monitoračních návštěv v klinických centrech akceptuje alternativní přístup, např. kombinaci centralizovaného a telekonferenčního monitoringu, pokud jej lze personálně v klinickém centru zajistit. Podle vyjádření SÚKL je však nutné takto ověřené údaje po skončení mimořádné situace podrobit verifikaci standardním způsobem, proto tento alternativní postup doporučuje SÚKL použít pouze v odůvodněných případech identifikovaných na základě analýzy rizik. Videokonferenční monitoring musí být zajištěn prostřednictvím zabezpečeného přenosu a není přípustné pořizovat jakékoli fotokopie dokumentů. Je vždy nutné dodržet požadavky nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů) (7).

■ EMA při sledování bezpečnostních parametrů z klinických hodnocení ve svých pokynech k provádění klinických hodnocení během pandemie nemoci covid-19 zdůrazňuje, že v případě omezených či odložených fyzických kontrolních návštěv v klinickém centru je důležité, aby zkoušející pokračovali v identifikaci nežádoucích příhod u subjektů hodnocení alternativními způsoby, např. telefonicky (5).

SÚKL dále v souvislosti s mimořádnými opatřeními uvádí, že vzhledem k variabilitě klinických hodnocení nelze opatřeními postihnout všechny možnosti. Bezpečnost subjektů hodnocení při zajištění validity dat, a tedy kvality průběhu klinického hodnocení, je na zodpovědnosti zadavatele, bezpečnost subjektu hodnocení v klinickém centru je na zodpovědnosti zkoušejícího či hlavního zkoušejícího, který zodpovídá také za celý studijní tým (4). Úprava podmínek provádění klinického hodnocení během pandemie nemoci covid-19 a přijetí mimořádných opatření představovaly zcela nutné kroky v souladu s následujícím legislativním požadavkem: „Vyskytne-li se v souvislosti s prováděním klinického hodnocení nebo vývojem hodnoceného léčivého přípravku

nová skutečnost, která může ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení, jsou zadavatel a zkoušející povinni přijmout okamžitá opatření k ochraně subjektů hodnocení před bezprostředním nebezpečím.“ (1)

Kontrola bezpečnosti subjektů hodnocení a validity a integrity dat

K zajištění validity a integrity dat z klinického hodnocení je důležitá pravidelná kontrola při jejich získávání a následném zpracovávání a vyhodnocování. Podle ustanovení § 12 odst. 1 vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi, je zadavatel klinického hodnocení povinen „zajistit zavedení a udržování systémů zabezpečování a řízení jakosti a používání písemně zpracovaných standardních pracovních postupů zaručujících, že klinické hodnocení, včetně provádění s ním souvisejících laboratorních zkoušek a zacházení s údaji, bude prováděno a údaje budou získávány, dokumentovány, zpracovávány, vyhodnocovány a hlášeny v souladu s protokolem, zásadami správné klinické praxe a jinými právními předpisy, aby byla zajištěna jejich věrohodnost a správnost“ (2). Stanovisko SÚKL však neobsahuje žádná doporučení nebo pokyny pro provádění nezávislých auditů klinických hodnocení v době nouzového stavu. Z důvodu absence kontroly provádění klinických hodnocení nelze tedy potvrdit, zda určité klinické hodnocení bylo realizováno a příslušné údaje byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny podle protokolu klinického hodnocení, standardních pracovních postupů zadavatele, správné klinické praxe a souvisejících právních předpisů, jak je audit definován v legislativě (2).

EMA ve svých pokynech k provádění klinických hodnocení během pandemie nemoci covid-19 uvádí, že obecně by audity v klinických centrech (tzv. on-site audity) neměly být prováděny a měly by být odloženy. Audity by měly být prováděny pouze tehdy, pokud tuto činnost dovolují příslušná restriktivní opatření (na národní či místní úrovni). Při provádění klíčových (EMA uvádí „kritických“) klinických hodnocení však mohou být po dohodě se zkoušejícím zváženy on-site audity i vzdálené audity (tzv. remote audity). Audity se mohou uskutečnit také v případě, je-li jejich provedení považováno za zásadní, např. za účelem prověření závažných odchylek od protokolu klinického hodnocení nebo při porušení příslušných právních předpisů (5).

Zadavatelé se během doby pandemie nemoci covid-19 k provádění auditů klinických hodnocení stavějí různě. Někteří zadavatelé provádějí audity správné klinické praxe alespoň částečně formou remote auditů, jiní na systematické a nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení během nouzového stavu zcela rezignovali. Remote audity mají bezpochyby svá specifika a limity, například technická a legislativní omezení, omezení regulačních autorit a důležitou roli hraje také lidský faktor (lidské zdroje, schopnost a ochota ke vzdáleným aktivitám prostřednictvím technologií). Nejproblematictější limitem provádění remote auditů se jeví zajištění vzdáleného přístupu ke zdrojovým údajům subjektů hodnocení při odpovídajícím zabezpečení dat. Zároveň je nutné klinickému auditorovi zajistit na dostatečně dlouhou dobu před i po provedení remote auditu vzdálený přístup ke všem relevantním elektronickým systémům, které jsou v určitém klinickém hodnocení aktivně používány. Kromě obvyklých elektronických záznamových listů subjektů

hodnocení (electronic Case Report Forms – eCRFs) a elektronické databáze studijní dokumentace (electronic Trial Master File – eTMF) se jedná například o elektronický systém centrální biochemické a hematologické laboratoře, elektronický systém centrálního vyhodnocování EKG záznamů (eResearchTechnology – eRT ECG), elektronický systém pro zařazování a randomizaci subjektů hodnocení a přidělování léčby (Interactive Response Technology – IRT: Interactive Web Response Systems – IWRS, Interactive Voice Response Systems – IVRS), elektronický systém patientských deníčků a dotazníků (electronic Patient Reported Outcome – ePRO) a další specifické elektronické systémy. Přístup musí být klinickému auditorovi udělen prostřednictvím vlastního jedinečného hesla.

Praktické zkušenosti s prováděním remote auditů během pandemie nemoci covid-19

Na základě vlastních zkušeností z provádění remote auditů však lze potvrdit, že navzdory všem specifikům a limitům, které provází remote audit, je jejich provedení zcela jistě možné a také přínosné. Během provádění remote auditů v klinických centrech (mimo území České republiky) došlo k odhalení několika zásadních pochybení souvisejících s bezpečností subjektů hodnocení a validitou dat reportovaných klinickými centry během doby pandemie nemoci covid-19. Provedení remote auditu si ve srovnání s rutinním auditem klade vyšší nároky zejména na přípravnou fázi auditu, během níž se navíc ve srovnání s on-site auditu musí detailně specifikovat jak dokumenty dostupné během auditu a elektronické systémy s přístupem pro auditora, tak konkrétní členové studijního týmu a zástupci zadavatele, kteří budou během remote auditu k dispozici a budou odpovědní za jednotlivé fáze auditu. V přípravné fázi probíhá také test funkčnosti dohodnutých metod komunikace a je-li potřeba, konají se rovněž příslušná školení. Vzájemná spolupráce všech zúčastněných při přípravě auditu je zcela zásadní. Stěžejní je zejména příprava auditora, který relevantní dokumentaci a data kontroluje již během přípravné fáze na základě tzv. risk-based konceptu zadavatele.

Ve fázi vlastního remote auditu probíhá ověřování bezpečnosti subjektů hodnocení a validity dat ve zdrojových dokumentech (Source Data Review proti záznamům v eCRF) prostřednictvím předem dohodnuté metody, nejčastěji se jedná o videokonferenční hovory. V návaznosti na specifický proces komunikace probíhá předem definovaný proces sdílení požadovaných dokumentů a informací v přijatelném časovém rozmezí, nejčastěji tentýž pracovní den. Důležité jsou zejména pravidelné on-line diskuze se všemi zúčastněnými v předem dohodnutých intervalech. Považuji za korektní, když si všechny odpovědi na dotazy, které indikují potenciální nálezy, auditor ověří opakovaně.

Po ukončení remote auditu v čase přípravy zprávy z auditu lze na rozdíl od rutinních on-site auditů doplnit do předem dohodnuté lhůty další relevantní informace či dokumenty, nebyly-li některé nesrovnalosti a potenciální nálezy dořešeny v průběhu remote auditu.

Mezi výhody provádění remote auditů patří větší bezpečnost, efektivita, flexibilita, nižší náklady na audit a důkladnější příprava auditora. Mezi nevýhody patří omezená možnost Source Data Review, a tedy nemožnost detekce některých nedostatků, zvýšené nároky na technické vybavení v klinickém centru a na způsobilost studijního týmu s technolo-

giemi pracovat, omezená komunikace a chybějící přímý kontakt či časově náročnější příprava na audit. Největší problém při provádění remote auditů představuje zajištění bezpečného přístupu ke zdrojové dokumentaci. Je nutné zdůraznit, že jakýkoli vzdálený přístup ke zdrojovým údajům subjektů hodnocení bez odpovídajícího zabezpečení a ochrany údajů je nepřijatelný a je nutné dodržovat relevantní právní normy.

Potenciální rizikové oblasti při provádění klinických hodnocení a při dodržování správné klinické praxe související s pandemií onemocnění covid-19

Hlavním cílem remote auditu je ověření bezpečnosti subjektů hodnocení, validity dat a kontrola compliance s právními předpisy a platnými doporučeními a stanovisky regulačních autorit (SÚKL, EMA, FDA apod). Tímto směrem se zaměří pozornost nejen auditorů, ale taktéž inspektorů správné klinické praxe, a to také po ukončení současné pandemie. Rizikové oblasti při provádění klinického hodnocení představují především změny kontrolních návštěv subjektů hodnocení a provádění telefonických kontrol, včetně identifikace a zaznamenávání nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod, změny dávkování studijní medikace, záznamy o změnách souběžných onemocnění a o změnách dávkování doplňkové a průvodní léčby. Všechny uvedené aspekty mohou mít významný vliv na bezpečnost subjektů hodnocení, proto je kladen důraz na jejich náležitou kontrolu a dokumentování. Neméně důležité jsou rovněž záznamy o významných odchylkách laboratorních hodnot. Kontrola se zaměří taktéž na podmínky případného zapojení domácí zdravotní péče během doby pandemie a na zajištění kvalifikovaného zdravotnického personálu v případě podání studijní medikace nebo laboratorních odběrů v domácnostech subjektů hodnocení. Velmi důležitou oblast představuje informování subjektů hodnocení a potvrzování přijetí informace, jelikož i řádné zdokumentování celého procesu získávání informovaných souhlasů. V případě zasílání studijní medikace kurýrní službou probíhá kontrola příslušné dokumentace, včetně záznamů monitorování teploty během transportu. Bezpečnost subjektů hodnocení může významně ovlivnit také nedodržování předepsaného dávkování hodnoceného léčiva. V případě, že nelze pravidelně kontrolovat compliance užívání studijní medikace, hrozí, že subjekt hodnocení nedodrží léčbu přesně podle instrukcí protokolu klinického hodnocení, aniž by tato informace byla známá pro následné zpracování dat pro závěrečné vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčiva. Dalším rizikovým faktorem bez řádné a pravidelné kontroly zkoušejícího je nezaznamenávání požadovaných údajů, které s léčbou souvisí, do patientských deníčků. Vyjmenované oblasti tvořily významný podíl nálezů během klinických auditů již před pandemií nemoci covid-19, v současné situaci, bez provádění obvyklé průběžné kontroly v klinických centrech, se podíl těchto nálezů výrazně zvyšuje. V tomto kontextu je nutné vnímat a řešit celou řadu etických aspektů, které zvýšená míra některých nálezů konkrétně přináší do praxe, zejména ohrožení subjektů hodnocení.

V případě, že jsou kontrolní návštěvy v klinickém centru zcela vynechány s ohledem na zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení v době

nouzového stavu, je nutné zdokumentovat a následně zhodnotit dopad na validitu a kvalitu dat z klinického hodnocení (4). Na tuto oblast se jistě následně zaměří jak audity, tak případné inspekce správné klinické praxe.

V neposlední řadě nelze opomenout podvodná jednání jako další rizikovou oblast při provádění klinických hodnocení. Z výzkumu o podvodném jednání v klinických hodnoceních před současnou pandemií plyne, že podvody se vyskytly ve 13,1 % ze všech auditovaných klinických hodnocení (8), což jednoznačně poukazuje na důležitou roli průběžné kontroly dat v klinických centrech. Závažnost nálezů během auditů nutí k zamýšlení a odpovědnému zvážení, zda nevykonávání kontroly v klinických centrech alespoň formou remote auditů v době současné pandemie není neetické z důvodu podcenění potenciálních rizik, zejména zvýšeného rizika ohrožení subjektů hodnocení a validity dat. Z vlastních zkušeností při provádění remote auditů mohu potvrdit, že kromě závažných a kritických nálezů byly identifikovány také případy podvodu.

V této souvislosti je také nutné připomenout, že v případě, že zadavatel z důvodu bezpečnosti subjektu hodnocení uplatňuje některá mimořádná opatření, je nutné zdokumentovat, že subjekt hodnocení souhlasí s navrženým postupem, např. s kontrolními telefonickými návštěvami či s alternativním způsobem doručení studijní medicíny (4).

Po ukončení platnosti stanoviska odboru klinických hodnocení léčivých přípravků SÚKL v souvislosti s nouzovým stavem měli zadavatelé přejít na běžný režim a nadále již neuplatňovat mimořádná opatření povolená tímto stanoviskem (9). Přechod na obvyklý režim přinesl celou řadu dalších problémů, které musí zadavatelé i zkoušející řešit, je proto nutné, aby jejich řešení probíhalo v souladu s etickými principy.

Pro názornost jsou níže uvedeny některé skupiny nálezů, které jsem detekovala v průběhu remote auditů během pandemie nemoci covid-19 a které mají potenciál ohrozit jak bezpečnost subjektů hodnocení, tak validitu dat z klinického hodnocení.

- Neadekvátní dohled zadavatele a nedostatečné vedení klinické studie ze strany smluvní výzkumné organizace
- Neadekvátní dohled hlavního zkoušejícího
- Nedodržení zařazovacích a vylučovacích kritérií
- Nedodržení ukončení účasti ve studii podle kritérií protokolu klinického hodnocení
- Nenahlášení závažných nežádoucích příhod
- U klinicky signifikantních laboratorních výsledků mimo referenční meze nebyla provedena žádná nutná opatření
- Nedostatečný proces informovaného souhlasu
- Chybějící zdrojová data nebo zdrojové dokumenty
- Nesprávnost a/nebo neúplnost vyplnění údajů v eCRF⁵

Nálezy pozorované během remote auditů jednoznačně poukazují na nutnost kontroly provádění klinických hodnocení také během nouzového stavu. Zejména v případech velmi omezeného, nebo dokonce žádného on-site monitorování v klinických centrech hrozí, že nedodržování předpisů či požadavků studijní dokumentace bude identifikováno s významným

opožděním, případně vůbec, a to může vést k závažným dopadům na bezpečnost subjektů hodnocení se závažnými etickými implikacemi.

Závěr

Mimořádná situace pandemie onemocnění covid-19 významným způsobem zasáhla také oblast klinického výzkumu. Bylo nutné signifikantně modifikovat celou řadu dlouhodobě ověřených procesů, a to jak ze strany regulačních autorit, tak ze strany zadavatelů. Jelikož následky chybného provádění klinických hodnocení mohou být závažné, je pozitivní, že regulační autority vytvořily v poměrně krátké časové lhůtě konkrétní požadavky přizpůsobené okolnostem a možnostem nouzového stavu. Klinická centra musela všechny úpravy náležitě aplikovat bez možnosti jakéhokoli zaškolení, navíc při nesmírné vytiženosti z důvodu extrémního přetížení zdravotnických zařízení. Z diskuzí se zkoušejícími během provedených auditů vyplývá, že z důvodu nepřehledných a často se měnících požadavků zadavatelů vznikaly během nouzového stavu zbytečné chyby s více či méně závažnými důsledky na validitu dat, z nichž některé již nelze odstranit. Studijní týmy jsou při provádění klinických hodnocení v době nouzového stavu nepochybně pod velkým tlakem, je proto nutné, aby zhoršující od zadavatelů dostávali jednoznačné a zejména proveditelné pokyny. Zadavatelé si musí být vědomi, že svých povinností zajistit ochranu subjektů hodnocení a validitu výsledků klinického hodnocení zejména včasnou identifikací rizik, jejich vyhodnocováním a kontrolou (10), nejsou zbaveni žádnou mimořádnou událostí. Za provádění klinických hodnocení v době pandemie nesou za svá rozhodnutí odpovědnost, je proto nutné, aby s vývojem situace pravidelně prováděli vyhodnocování rizik. Z dlouhodobé praxe a také ze zkušeností během remote auditů správné klinické praxe v době pandemie nemoci covid-19 jednoznačně plyne, že pochybení v klinických centrech vznikají především nesprávným vedením klinických hodnocení ze strany zadavatele. Studijní týmy potřebují zvláště v mimořádných situacích zvýšenou podporu, avšak mnoho zkoušejících během auditů potvrdilo, že se jim mnohokrát nedostalo žádné konkrétní pomoci, často obdrželi pouze informační bulletiny s obecnými informacemi.

Při provádění klinických hodnocení záleží v dnešní době více než kdy jindy na morálce, odpovědnosti a svědomitosti každého jednotlivce. Respekt k etickým principům a základní povinnost úcty k člověku, ke zdraví i k samotnému životu, důsledné opatrování lidských hodnot, dodržování legislativních předpisů a mimořádných opatření představují stěžejní požadavky potřebné pro předcházení jakéhokoli ohrožení lidské důstojnosti. Je nutné zamezit závažným následkům, které vznikají jako konsekvence provinění člověka zanedbáním povinností či z důvodu neschopnosti identifikovat zásadní etická dilemata, vést kvalifikovanou etickou rozvahou a nalézat řešení problémů v souladu s etickými profesními standardy. Je evidentní, že etika výzkumu hraje nadále zásadní roli při řešení dopadů pandemie nemoci covid-19 na integritu klinických hodnocení a při prevenci negativních etických implikací.

⁵ Zdrojem uvedených příkladů jsou nálezy detekované autorem článku během remote auditů.

LITERATURA

1. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, § 51 odst. 2 písm. d), g), § 52 odst. 2 a § 56 odst. 3. In: Sbírka zákonů České republiky 2007. ISSN 1211-1244. Dostupné z WWW: <<https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378/zneni-20210526>>.
2. Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ustanovení § 12 odst. 1 a § 22 odst. 1. In: Sbírka zákonů České republiky 2008. ISSN 1211-1244. Dostupné z WWW: <<https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-226>>.
3. Akacha M, Branson J, Bretz F et al. Challenges in Assessing the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Integrity and Interpretability of Clinical Trials. Stat Biopharm Res 2020; 12(4): 419–426. Dostupné z DOI: <10.1080/19466315.2020.1788984>.
4. Stanovisko odboru klinických hodnocení léčivých přípravků SÚKL k probíhajícím klinickým hodnocením a k ještě nezahájeným klinickým hodnocením v souvislosti s COVID-19 ze dne 22. 12. 2020. SÚKL 2020. [cit. 2021–10–22]. Dostupné z WWW: <<https://www.sukl.cz/leciva/stanovisko-odboru-klinicky-hodnoceni-lecivych-pripravku?highlightWords=stanoviska+odboru+klinicky%3BDch+hodnoceni%3AD+l%3CA9%C4%8Div%C3BDch+p%5C99%C3ADpravek%C5AF+S%C39AKL+dne+22.12.2020>>.
5. GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC, Version 4. European Medicines Agency 2021. [cit. 2021–10–22]. Dostupné z WWW: <https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf>.
6. Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. Food and Drug Administration, Version 2021. [cit. 2021–10–22]. Dostupné z WWW: <<https://www.fda.gov/media/136238/download>>.
7. NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů). Evropský parlament a Rada EU. In: Úřední věstník Evropské unie 2016. [cit. 2021–10–22]. Dostupné z WWW: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=EN>>.
8. Jedličková A. Podvod v klinickém hodnocení léčiv z pohledu etiky a práva. Univerzita Karlova, Fakulta humanitních studií: Praha 2015. ISBN 978-80-87398-76-0.
9. Dnem 30. 6. 2021 bude ukončena platnost stanoviska odboru klinických hodnocení léčivých přípravků SÚKL ze dne 22. 12. 2020. SÚKL 2021. [cit. 2021–10–22]. Dostupné z WWW: <<https://www.sukl.cz/leciva/dnem-30-6-2021-bude-ukoncena-platnost-stanoviska-odboru>>.
10. Guideline for good clinical practice E6(R2), čl. 5. 0. 2–5. 0. 7. European Medicines Agency 2016. [cit. 2021–10–22]. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf>.