

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 diskusi 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. Zachovávaní 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).