

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 případně 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 medikace kurýrem (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 významných 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 eCRF<sup>5</sup>

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.

<sup>5</sup> Zdrojem uvedených příkladů jsou nálezy detekované autorem článku během remote auditů.