

Audit v klinickém hodnocení léčivých přípravků

MUDr. Anetta Jedličková

Fakulta humanitních studií, Univerzita Karlova v Praze

V článku jsou popsány audity v klinickém hodnocení léčivých přípravků a jejich průběh. Autor upozorňuje na podvodné jednání, které představuje závažný problém ve výzkumu a vývoji léčiv. Článek obsahuje dvě kazuistiky týkající se podvodů v této oblasti.

Klíčová slova: klinické hodnocení léčivých přípravků, audit v klinickém hodnocení, podvod v klinickém hodnocení, lékařská etika.

Audit in clinical trials

In the article are described audits in clinical trials and their organization. The author points out misconduct/fraud as a serious problem in medical research. The article contains two case reports related to fraud in clinical trials.

Key words: clinical trials, audits in clinical trials, misconduct/fraud in clinical trials, medical ethics.

Med. praxi 2014; 11(1): 44–46

Úvod

Klinická hodnocení léčivých přípravků jsou v dnešní době neodmyslitelnou součástí výzkumu a vývoje ve farmaceutickém průmyslu. Hlavním cílem klinických hodnocení je potvrdit účinnost a bezpečnost hodnoceného léčivého přípravku před uvedením do klinické praxe, případně ověřit bezpečnost léčiva také po jeho zaregistrování. V současnosti se obvykle provádí multicentrická klinická hodnocení, během kterých dochází ke shromažďování velkého množství rozličných dat z různých zemí či kontinentů, jež se následně statisticky vyhodnocují. Důležitým úkolem všech zadavatelů klinických hodnocení je zajistit, aby se data sbírala ve všech klinických centrech za stejných podmínek, aby tak byla srovnatelná, transparentní, spolehlivá, věrohodná a validní (3).

Co je audit v klinickém hodnocení

Dle platné legislativy je každý zadavatel klinického hodnocení povinen zajistit zavedení a udržování systémů zabezpečování a řízení jakosti. Do tohoto systému patří nejen pravidelný monitoring klinických hodnocení v centrech, která je provádí, ale také klinický audit u všech zúčastněných subjektů, tj. u zadavatele, v klinických centrech, u dodavatelů služeb (např. biochemické a hematologické laboratoře, elektronické databáze), dále audity statistického zpracování dat apod. (3). Vyhláška 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, v § 22, odst. 1 definuje audit následovně: „Za audit se považuje systematické a na zadavateli nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení, jež má určit, zda byly realizovány činnosti vztahující se ke klinickému hodnocení a zda byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny údaje podle protokolu, stan-

dardních pracovních postupů zadavatele, správné klinické praxe a souvisejících právních předpisů.“ (4). Audit představuje nenahraditelnou, účinnou a objektivní součást systému zabezpečování a řízení kvality klinického hodnocení. Dobře provedený audit by se neměl omezit pouze na hledání chyb, ale měl by odhalit taktéž systémové nedostatky. Pečlivá a důsledná analýza všech poznatků získaných během auditu by měla vést ke konstruktivním závěrům, případně k doporučením takových konkrétních opatření k nápravě či změně procesů, jež lze uplatnit v širším kontextu pro všechna klinická centra, ve kterých probíhá dané klinické hodnocení, případně i pro více klinických hodnocení. V neposlední řadě by měl být audit rovněž cenným zdrojem pro cílený trénink zaměřený na nedostatky vyplývající z nálezu pozorovaných při auditu (3).

S jakými audity v klinickém hodnocení se můžeme setkat

Audity se provádějí ve všech fázích klinického hodnocení, například ve fázi přípravy klinického hodnocení se kontroluje studijní dokumentace, organizují se systémové audity všech plánovaných účastníků a identifikují se systémové chyby. V průběhu klinického hodnocení jsou nejčastější audity v klinických centrech, tzv. »On-site« audity, které budou detailněji popsány dále. Dnes jsou časté též farmakovigilanční audity, jakož i audity dokumentace zadavatele. Ve fázi zpracování dat se kontroluje databáze, postup statistického zpracování, počítačový systém a závěrečná zpráva. Také po ukončení klinického hodnocení, tedy během doby archivování dokumentů, mohou probíhat audity kdekoli podle potřeby. Podle kauzality se audity dělí na rutinní audity, které jsou předem naplánovány, dále nařizené audity (anglicky »For Cause« neboli directed audit), které probíhají při podezření z non-compliance či

podvodu, a předinspekční audity před hlášenou inspekci regulační autority (3).

Průběh auditů klinického hodnocení

Audit klinického hodnocení probíhá ve třech fázích. Během **první, přípravné fáze** se obě zúčastněné strany, tzn. auditor i auditované osoby, připravují na audit kontrolou studijní dokumentace, hodnocených léčiv, zařízení centra apod. **Druhá, nejdůležitější fáze** auditu, je charakteristická vlastní kontrolou v klinickém centru. Při úvodním pohovoru auditor zjišťuje odpovědnosti a povinnosti jednotlivých účastníků výzkumného týmu, jejich zkušenosti a příslušná školení. Při následné kontrole dokumentace ověřuje, zda je delegování dílčích činností na jednotlivé členy týmu odpovídající, kontroluje jejich životopisy, kvalifikaci, příslušné smlouvy, dohody o mlčenlivosti apod.

Dále se auditor zaměřuje na záznamy o subjektech hodnocení, např. zda jsou informované souhlasy datovány a podepsány subjektem hodnocení a náležitě delegovanou osobou a zda je proces získání informovaného souhlasu řádně zdokumentován. Klade se důraz na to, zda byl subjekt hodnocení o klinickém hodnocení náležitě poučen. H. Haškovcová zdůrazňuje rozdíl v obsahu pojmů »informovat a poučit« a upozorňuje, že informovaný pacient ještě nemusí být poučený (2). Dále se auditor zaměří na záznamy o náboru, zařazení a identifikaci subjektů hodnocení. Velká pozornost je věnována kontrole zařazovacích a vylučovacích kritérií a dodržování studijního protokolu. Důležitou částí auditu je kontrola záznamů nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod, záznamů o všech změnách souběžných onemocnění, o změnách dávkování doplňkové a průvodní léčby. Prověří se taktéž významné odchylky laboratorních hodnot, případně záznamy o úmrtí. Během auditu je ověřován soulad údajů zaznamenaných v zá-

Tabulka 1. Klasifikace nálezů při auditech (3)

I. Nezávažné nálezy (Minor Audit Findings)	II. Závažné nálezy (Major Audit Findings)	III. Kritické nálezy (Critical Audit Findings)
Jedná se o nezávažné odchylky od protokolu, právních norem, standardních operačních postupů (SOP) a správné klinické praxe, které neovlivní kvalitu klinického hodnocení a neohroží bezpečnost subjektů hodnocení.	Jedná se o závažné odchylky od protokolu, právních norem, SOP a správné klinické praxe, které bezprostředně neovlivňují kvalitu klinického hodnocení, tj. validitu dat, a neohrožují bezpečnost subjektů hodnocení, avšak mohly by v případě, že by nebyla provedena jejich korekce.	Jedná se o závažné odchylky od protokolu, právních norem, SOP a správné klinické praxe, které by mohly ovlivnit validitu dat a ohrožují bezpečnost subjektů hodnocení. Jejich korekce již většinou není možná.

znamových listech subjektů hodnocení, které jsou dnes již z velké části v elektronické podobě, s údaji uvedenými ve zdrojové dokumentaci. Dále auditor prověřuje zacházení s hodnocenými léčivými a kontroluje, zda jsou podmínky uchovávání a přístup k hodnocenému léčivu v souladu s pokyny zadavatele a zda jsou výdej a navrácení léčivého přípravku náležitým způsobem kontrolovány a dokumentovány. Auditor také prověřuje, zda jsou v klinickém centru k dispozici zařízení a přístroje nutné pro dané klinické hodnocení, zda jsou kalibrovány a splňují podmínky pro bezpečné a řádné provádění klinického hodnocení a zda probíhají jejich pravidelné revize. V průběhu auditů je taktéž kontrolována aktuálnost a úplnost studijní dokumentace, její uložení a přístup k ní. V neposlední řadě auditor ověřuje zacházení s biologickým materiálem (odběr, označování, uskladňování a transport vzorků) a prověřuje se také systém elektronického zacházení s údaji a stupeň jejich zabezpečení (ochrana před neoprávněným přístupem k údajům, dokumentování jejich změn a zálohování dat). Audit v klinickém centru je ukončen závěrečnou diskusí auditora a auditovaných osob o poznatcích získaných během auditu, o nalezených chybách, nesrovnalostech, odchylkách, opomenutích či nečitelnostech zápisů v kontrolovaných dokumentech. Během **třetí fáze po ukončení auditu** auditor všechny pozorované poznatky vyhodnocuje a vypracuje nejprve návrhovou verzi zprávy o auditu, ke které se kompetentní osoby mají možnost vyjádřit. Následně vypracuje auditor finální verzi zprávy o auditu, ve které jsou uvedeny detailní informace o jeho průběhu a zjištěných nálezech. Nezbytnou součástí zprávy o auditu je vyhodnocení souladu se správnou klinickou praxí. Zpráva o auditu se archivuje s důvěrnými dokumenty a rutinně se nepředkládá regulační autoritě (SÚKL). Pokaždém auditu se vystaví certifikát o auditu, který obdrží zadavatel auditu, a jenž je uložen společně se studijní dokumentací v klinickém centru (3).

Nálezy při auditu v klinickém hodnocení léčivých přípravků

Dle závažnosti nálezu a jeho vlivu na kvalitu provádění klinického hodnocení dělíme nálezy do tří kategorií (tabulka 1):

Při klasifikaci pozorovaných nálezů musí auditor individuálně zvážit všechny okolnosti a možné souvislosti každého nálezu a posoudit jeho vliv na bezpečnost subjektů hodnocení a validitu dat (3).

Podvod v klinickém hodnocení

Jedním z důležitých cílů auditu v klinickém hodnocení je nepochybně taktéž včasné odhalení podvodů či případných pokusů o neetické nebo podvodné jednání. Za podvodem a pokusem o podvod v klinickém hodnocení je třeba hledat záměr, nikoli chybné jednání, omyl nebo zanedbání povinnosti. Je to jednání s úmyslem realizovat, zaznamenat, analyzovat či hlásit příslušné skutečnosti jinak než pravdivě. Podvodů se mohou dopouštět všichni účastníci klinického hodnocení, tedy subjekt hodnocení, zkoušející, spoluzkoušející a studijní sestry, monitor, zadavatel, smluvní výzkumná organizace, data manažer, statistik i autor závěrečné zprávy (3). Jak definovat podvod v klinickém hodnocení, jak je podvod častý, co je hlavním motivem k podvodnému jednání a jak účinně zabránit takovému jednání jsou otázky, kterými se zabývají nejen auditoři a inspektoři regulačních orgánů, ale také velká část odborné veřejnosti, která je ztotožněna s mravními zásadami lékařské etiky. Výsledky auditů prováděných farmaceutickými firmami se nepublikují, a proto jen stěží lze přesně určit četnost podvodů v klinických hodnoceních, které jsou nejčastěji detekované právě během auditů. Na veřejnost se dostane pouze část v tisku publikovaných kauz, případně podvody zveřejněné na stránkách FDA. Odhady uváděné v literatuře se různí. Na tomto místě proto uvádím pouze četnost podvodů podložených svými osobními zkušenostmi nezávislého klinického auditora, kdy k odhalení podvodného jednání došlo přibližně ve 12% ze všech auditů provedených na území Evropy za posledních pět let (tabulka 2).

Kazuistika č. 1

Monitor si během své monitorační návštěvy povšiml sporných údajů v záznamech subjektů hodnocení. Podle SOP nahlásil toto zjištění kompetentním osobám ve své společnosti

Tabulka 2. Četnost podvodů v klinickém hodnocení

Země	počet auditů	počet podvodů
Česká republika	25	1
Lotyšsko	2	
Litva	2	
Rusko	7	
Slovensko	6	
Německo	7	2
Polsko	5	1
Španělsko	2	
Anglie	2	
Francie	5	
Švédsko	3	1
Rumunsko	4	
Bulharsko	12	6
Itálie	1	
Řecko	1	
Belgie	3	
Bělorusko	3	
Maďarsko	2	1
Ukrajina	2	
Rakousko	2	
Turecko	2	
Nizozemsko	3	
CELKEM	101	12
Z odhalených podvodů během své desetileté praxe uvedu dva případy.		

a po kontrole dostupných dat bylo následující den rozhodnuto, že bude v daném klinickém centru co nejrychleji proveden nařízený audit. Do centra bylo odesláno oznámení o auditu z časových důvodů pouze faxem a e-mailem a následující den byl audit zahájen. Po počátečním rozhovoru se zkoušejícím lékařem si auditor vyžádal studijní dokumentaci všech subjektů hodnocení. Zkoušející lékař oznámil, že veškerou zdravotní dokumentaci skartoval, protože mu všichni pacienti předchozí den oznámili, že již dále nemají zájem pokračovat v klinickém hodnocení, a navíc, že si nepřejí, aby byla jejich data jakkoli zpracovávána. Další vyšetřování probíhalo již za účasti právníků a navzdory zničené papírové dokumentaci se podařilo najít v dostupných datech (EKG a krevní vzorky byly vyhodnocová-

ny v centrální laboratoři) jednoznačné důkazy, že minimálně dvě třetiny subjektů hodnocení zahrzených v tomto klinickém centru neexistovaly.

Kazuistika č. 2

Během auditu v centru, které hlásilo zcela jiné bezpečnostní parametry než jiná centra, si auditor povšiml pochybných časových údajů v provádění jistého vyšetření, jehož provedení trvá několik minut. Ze záznamů vytištěných přístrojem, na kterém se dané vyšetření provádělo, bylo patrné, že v průběhu stejné vizity byli pacienti vyšetřováni vždy po jedné minutě. Zkoušející lékař neposkytl žádné vysvětlení, jak lze stihnout dané vyšetření v tak krátkém časovém intervalu u většího počtu pacientů. Po následném důkladném porovnání rukopisů subjektů hodnocení, které se ukázaly být z velké části zcela identické, se nakonec potvrdilo, že rukopis patří zkoušejícímu lékaři a jak informované souhlasy, tak i patientské deníčky byly vyplňovány zkoušejícím nikoli pacienty.

Diskuze a závěr

V obou případech nebylo možné použít zaznamenaná data k následnému statistickému zpracování a vyhodnocení, což je nepochybně správné. V obou případech farmaceutická společnost ukončila spolupráci se zkoušejícím lékařem, a to nejen v daném klinickém hodnocení, ale také do budoucna. Nabízí se k diskuzi otázka, zda jsou uskutečněné kroky dostačující. Je třeba se ptát, zda nedošlo k porušení smlouvy mezi zkoušejícím a farmaceutickou společností, případně k naplnění skutkové podstaty některého z trestních činů a postih by neměl být o něco přísnější. Jedná se nesporně o palčivé problémy, které s sebou výzkum a vývoj léčivých přípravků nese. S tím úzce souvisí potřeba dostatečného dohledu ze strany etických komisí také v průběhu výzkumného projektu, nikoli pouze v souvislosti se schvalovacím procesem. V neposlední řadě je potřeba na problematiku podvodů v klinických hodnoceních upozorňovat a diskutovat ji. Značný vliv na zvyšování úrovně

etického jednání může mít také systematická výuka lékařské etiky. Podrobněji se této problematice věnuje H. Haškovcová (1). Takový postup může být následně cestou k prevenci podvodů a k provádění klinických hodnocení v souladu s mravními principy lékařské etiky.

Literatura

1. Haškovcová H. Lékařská etika, 3. rozš. vyd., Praha, Galén, 2002.
2. Haškovcová H. Informovaný souhlas Proč a jak? Praha, Galén, 2007.
3. Kopečná E, Paseka J, Jedličková A. Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení, Praha, Galén, 2009.
4. Vyhláška 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: www.mvcr.cz/soubor/sb072-08-pdf.aspx.

Článek přijat redakcí: 22. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2014

MUDr. Anetta Jedličková

Nezávislý klinický auditor

V Záhorském 844, 190 12 Praha 9

anettaj@seznam.cz
