

///// tematická studie / thematic article //////////////////////////////////////


VLIV PANDEMIE ONEMOCNĚNÍ COVID-19 NA PROVÁDĚNÍ KLINICKÝCH HODNOCENÍ A MOŽNÉ ETICKÉ DOPADY

Abstrakt: *Pandemie onemocnění covid-19 způsobila v oblasti provádění klinických hodnocení významné změny obvyklých postupů a modifikaci relevantní studijní dokumentace, které zasáhly také činnosti zajišťující kontrolu bezpečnosti účastníků klinických hodnocení, dodržování správné klinické praxe a kontrolu integrity a validity dat získaných při provádění klinických hodnocení během doby trvání pandemie. Článek se zabývá etickými směrnicemi a právními předpisy, které regulují oblast klinických hodnocení, a pojednává o etických implikacích, ke kterým vedly vynucené změny rutinních procesů a postupů v provádění klinických hodnocení během nouzového stavu pandemie onemocnění covid-19. Zároveň se článek věnuje reflexi etických důsledků provádění klinických hodnocení během nouzového stavu a možnostem ověřování kvality a zajišťování pravidelného dohledu nad klinickým výzkumem.*

Klíčová slova: *etická dilemata; etické implikace; covid-19; klinická hodnocení; remote audit*

ANETTA JEDLIČKOVÁ

Fakulta humanitních studií UK
Pátkova 2137/5, 182 00 Praha 8
email / Anetta.Jedlickova@fhs.cuni.cz

 0000-0003-1239-4046

The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Conduct of Clinical Trials and Potential Ethical Consequences

Abstract: *The COVID-19 pandemic led to significant changes of the usual procedures in the clinical trials conduct, as well as to modifications of the relevant study documentation, which also affected regular quality assurance activities ensuring the safety of clinical trial participants, compliance with good clinical practice, and the integrity and validity of the clinical trial data collected during the COVID-19 pandemic. The paper deals with the ethical guidelines and legal regulations that govern the conduct of clinical trials and discusses the ethical implications that arose from the forced adjustments of routine processes and procedures in the clinical trial conduct during the COVID-19 public health emergency. The paper also reflects on the ethical consequences of conducting clinical trials during the public health emergency, as well as on means of performing quality assurance activities and a regular oversight of clinical research.*

Keywords: *ethical dilemmas; ethical implications; clinical trials; COVID-19; remote audit*

1. Úvod

Od druhé poloviny 20. století se postupně začaly vyvíjet právní normy a etické standardy, které definovaly konkrétní požadavky na provádění klinického výzkumu zahrnujícího lidské subjekty. Před pandemií onemocnění covid-19 patřilo k nezpochybnitelné rutině požadované legislativní i etické normy dodržovat, a to jak ve farmaceutických korporacích, tak v klinických centrech, v nichž se klinická hodnocení prováděla. Zároveň probíhala pravidelná kontrola kvality provádění klinických hodnocení, jež sloužila jako garance zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení¹ a validity dat shromažďovaných, analyzovaných a vyhodnocovaných během klinických hodnocení. Pandemie nemoci covid-19 si však vyžádala podstatné změny v celé řadě procesů a postupů při provádění klinických hodnocení (nesouvisejících s diagnostikou, vakcinací či léčbou nemoci covid-19), což vedlo k vzniku různých etických dilemat. Národní regulační a kontrolní úřady (tzv. regulační autority), které jsou za regulaci klinických hodnocení v jednotlivých zemích odpovědné, vydaly pro provádění klinických hodnocení během nouzového stavu obecná doporučení a zadavatelé klinických hodnocení v jejich návaznosti modifikovali nezbytné studijní procedury a studijní dokumentaci související s klinickými hodnoceními. Tyto bezprecedentní změny měly za následek nemožnost provádět pravidelné monitorování a rutinní audity v klinických centrech a vedly k poklesu úrovně hodnocení kvality probíhajících klinických studií, což může mít významné etické dopady z důvodu ohrožení bezpečnosti subjektů hodnocení.

2. Etické požadavky na provádění klinických hodnocení léčivých přípravků

Téma etiky výzkumu a nutnosti regulace klinických experimentů se dostávalo do popředí odborných diskusí zejména v návaznosti na Norimberský proces probíhající v letech 1945–1946 a postupně byly přijímány a uváděny do praxe různé etické kodexy týkající se klinického výzkumu. K historicky nejdůležitějším etickým kodexům souvisejícím s výzkumem patří Norimberský kodex (1947), v němž byly poprvé specifikovány etické požadavky

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. Viz Česko, „Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů,“ § 51 odst. 2 písmeno g) in *Sbírka zákonů České republiky*, 2007.

na ochranu účastníků klinického výzkumu. Byla v něm explicitně stanovena nutnost dobrovolného souhlasu účastníka klinického výzkumu, včetně specifikace podmínek, za kterých může být souhlas udělen. V Norimberském kodexu je rovněž zdůrazněna osobní povinnost a odpovědnost výzkumníka při udělení dobrovolného souhlasu účastníka klinického výzkumu. Dále byly v kodexu stanoveny požadavky na kvalifikaci výzkumníků a na povinnost minimalizovat riziko a zdravotní postižení účastníků klinického výzkumu. V Norimberském kodexu byla také zdůrazněna možnost účastníka svou účast v klinickém výzkumu kdykoliv svobodně ukončit a povinnost výzkumníka ukončit výzkum v kterékoli fázi, jestliže má důvodné podezření domnívat se, že další pokračování výzkumu by mohlo způsobit ublížení na zdraví, postižení nebo smrt účastníka klinického výzkumu.²

Dalším důležitým dokumentem je Ženevská deklarace, která byla přijata Valným shromážděním Světové lékařské asociace (*World Medical Association, WMA*) v roce 1948 jako revize Hippokratovy přísahy a byla považována za její novelizaci v souladu s vývojem doby. Dokument je známý jako Ženevský lékařský slib a byl dále opakovaně revidován. Důraz klade zejména na ochranu lidského života a nejvýznamnější kritérium, na které má lékař při své praxi dbát, představuje zdraví pacientů (v dřívějších verzích deklarace také život pacientů). V uvedeném slibu je rovněž uvedeno, že ani nátlak a vyhrožování nedonutí lékaře k tomu, aby své lékařské znalosti obrátil proti člověku.³

Mezinárodní kodex lékařské etiky (*World Medical Association International Code of Medical Ethics*) byl přijat WMA v roce 1949 a dále opakovaně revidován. Stanovil tři oblasti povinností lékaře – všeobecné etické povinnosti lékaře, povinnosti lékaře vůči pacientům a povinnosti vůči kolegům. Aktuálně v době přípravy tohoto textu probíhá revize kodexu.⁴

Dalším významným dokumentem zabývajícím se etikou klinického výzkumu je Helsinská deklarace, která byla přijata v roce 1964 na 18. zasedání WMA v Helsinkách a byla rovněž opakovaně revidována a doplňována. Stanovila etické principy, pravidla a cíle biomedicínského výzkumu. Helsinská deklarace je určena především pro lékaře zabývajících se výzkumem za účasti lidských subjektů, avšak WMA vyzývá v deklaraci všechny účast-

² The Nuremberg Code 1947, viz Alexander Mitscherlich and Fred Mielke, *Doctors of Infamy: The Story of the Nazi Medical Crimes* (New York: Schuman, 1949), xxiii–xxv.

³ WMA, „Declaration of Geneva.“

⁴ WMA, „Public Consultation on a Draft Revised Version of the International Code of Medical Ethics.“

níky, kteří se podílejí na lékařském výzkumu, aby přijali zásady, které jsou v Helsinské deklaraci ustanoveny.⁵

V roce 1974 vznikla v USA podepsáním zákona National Research Act Národní komise pro ochranu lidských subjektů účastnících se biomedicínského a behaviorálního výzkumu (*National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*), jejíž cílem bylo určit etická pravidla pro biomedicínský výzkum a stanovit pravidelný dohled nad výzkumem. Poprvé tím vznikl závazný legislativní požadavek na fungování systému etického dohledu a vymezil se koncept Institutional Review Boards (IRB, etické komise v USA). V roce 1979 vydala komise Belmontskou zprávu (*The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*), která se kromě vytýčení tří základních etických principů (respekt k osobám, princip beneficence a princip spravedlnosti) zabývá taktéž problematikou informovaného souhlasu, etickým posuzováním biomedicínského výzkumu, včetně nutnosti posuzování poměru rizika a přínosu daného výzkumu, a výběrem vhodných subjektů hodnocení.⁶

Důležitou součástí významných etických dokumentů v oblasti klinického výzkumu tvoří rovněž Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské subjekty (*International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*), které byly přijaty v roce 1993 v návaznosti na návrh z roku 1982. Směrnice byly přijaty Radou pro mezinárodní organizaci lékařských věd (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS) ve spolupráci se Světovou zdravotnickou organizací (*World Health Organization*, WHO), dále revidovány v letech 2002 a 2016 a nyní je známe pod názvem „International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans.“⁷ V kontextu s tématem pandemie nemoci covid-19 je důležitá především směrnice č. 20, která je věnována provádění výzkumu při různých katastrofách a při vypuknutí nemoci, protože provádění výzkumu v těchto situacích přináší důležité výzvy, jako je potřeba rychle získávat znalosti o dané situaci, neustále udržovat důvěru veřejnosti a překonávat praktické překážky s pečlivým zajištěním validity výsledků vědeckého výzkumu a dodržováním etických principů.

⁵ WMA, „Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.“

⁶ Department of Health, Education, and Welfare, „The Belmont Report,“ Rockville, MD, 2016.

⁷ Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), „International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans,“ Geneva, 2016.

3. Nejdůležitější právní předpisy pro provádění klinických hodnocení léčivých přípravků

Výzkum a vývoj léčivých přípravků přináší nové možnosti terapie různých onemocnění, a představují tak neodmyslitelnou součást moderní medicíny. Výzkum je regulován celou řadou předpisů, pro provádění klinického hodnocení léčivých přípravků v České republice se jedná o zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) a o vyhlášku č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (dále jen vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi). 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. V případě, že se provádění klinického hodnocení účastní smluvní výzkumná organizace nebo jiný subjekt, mají tyto zaveden systém zabezpečování a řízení jakosti obdobně jako zadavatel.⁸

Pojem správná klinická praxe definuje v článku 1 odst. 2 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES jako:

soubor mezinárodně uznávaných etických a vědeckých požadavků na jakost, které musí být dodržovány při navrhování, provádění, zaznamenávání a předkládání zpráv o klinických hodnoceních s účastí lidských subjektů. Dodržování této správné praxe zaručuje ochranu práv, bezpečnosti a kvality života subjektů hodnocení a věrohodnost výsledků klinického hodnocení.⁹

⁸ Česko, „Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků,“ ustanovení § 12 odst. 1, in *Sbírka zákonů České republiky*, 2008.

⁹ Evropský parlament a Rada Evropské unie (EU), „Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků,“ čl. 1 odst. 2. in *Úřední věstník Evropské unie*, 2001.

Přestože nařízení č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES bylo zveřejněno v Úředním věstníku Evropské unie dne 27. května 2014 a v platnost vstoupilo dvacátým dnem po vyhlášení, účinnost nařízení však bude podle článku 82 odst. 2 a odst. 3 a podle článku 99 tohoto nařízení až po zveřejnění oznámení, které proběhne po auditu portálu EU a databáze EU a dosažení jejich plné funkčnosti, nejdříve však šest měsíců po zveřejnění oznámení.¹⁰ Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) na svých stránkách upozorňuje, že k nabytí účinnosti nařízení č. 536/2014 dojde po spuštění portálu a databáze EU, které bude dne 31. ledna 2022.¹¹ Zásady a pokyny pro správnou klinickou praxi zajišťují, aby provádění klinického hodnocení respektovalo požadavky na ochranu lidských práv a důstojnosti člověka.¹²

Správnou klinickou praxi definuje také SÚKL ve svých pokynech pro klinická hodnocení jako:

Standard pro plánování, provádění, vedení, monitorování, auditování, zapisování, analyzování a hlášení klinických hodnocení, který zajišťuje, že údaje a nahlášené výsledky jsou věrohodné, přesné, a že jsou chráněna práva a integrita subjektů hodnocení i důvěrnost údajů o subjektech hodnocení.¹³

Dalším významným dokumentem pro provádění klinických hodnocení je směrnice správné klinické praxe (*ICH Guideline for Good Clinical Practice E6*, dále ICH GCP E6), která byla přijata Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (*The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ICH) v roce 1996 a revidována v roce 2016 s datem účinnosti 14. června 2017 jako ICH GCP E6(R2). Cílem směrnice je zajistit mezinárodní standard pravidel pro provádění klinických hodnocení léčivých přípravků a ochranu subjektů hodnocení a určit podmínky, na jejichž základě by data získána v průběhu klinických hodnocení byla vzájemně akceptována regulačními autoritami

¹⁰ Evropský parlament a Rada EU, „Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES,“ čl. 82 odst. 2 a odst. 3 a čl. 99. in *Úřední věstník Evropské unie*, 2014.

¹¹ SÚKL, „Důležitá informace pro žadatele o klinické hodnocení k nabytí účinnosti nařízení č. 536/2014 a možnosti jeho uplatňování v praxi,“ 2021.

¹² Komise Evropských společenství, „Směrnice Komise 2005/28/ES ze dne 8. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocení humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků,“ Preambule odst. 2. in *Úřední věstník Evropské unie*, 2005.

¹³ SÚKL, „Pokyn KLH-10 verze 1,“ odst. 1.24, 2011.

jednotlivých zemí. Směrnice v osmi kapitolách podrobně specifikuje povinnosti všech účastníků klinického hodnocení (zkoušejícího, zadavatele, monitora¹⁴ i etických komisí), stanovuje požadavky na kvalitu, obsah a vedení dokumentace a požadavky na monitorování, reportování a archivaci. Zdůrazňuje také nutnost pravidelné kontroly provádění klinického hodnocení. Revize směrnice ICH GCP E6(R2) nově pro zajištění ochrany subjektů hodnocení a spolehlivosti výsledků klinického hodnocení specifikuje rovněž nároky na zavedení procesu zajištění a řízení kvality, identifikaci rizik, jejich vyhodnocování a kontrolu, dokumentování procesu řízení kvality, vyhodnocování účinnosti přijatých opatření a reportování odchylek od předdefinovaných rizik. Revize směrnice dále uvádí podmínky pro elektronické zpracování dat z klinického hodnocení a/nebo vzdálených elektronických systémů pro zpracování dat z klinických hodnocení a specifikuje požadavky na validaci elektronických systémů, sběr dat a nakládání s daty, na údržbu systému, bezpečnostní opatření, kontrolu změn dat, zálohování dat, jejich obnovu, plánování pro stav nouze a vyřazení z provozu.¹⁵ V současné době připravuje expertní pracovní skupina novou revizi směrnice ICH GCP E6(R3), která klade značný důraz zejména na kvalitu provádění klinických hodnocení. Zatím je k dispozici návrh z března 2021, který byl publikován dne 24. června 2021.¹⁶

Všechny uvedené právní normy tvoří základ pro provádění klinických hodnocení a musí být dodržovány při jejich plánování, průběhu i při vyhodnocování dat a výsledků z klinických hodnocení. Je nutné připomenout, že žádná mimořádná či krizová situace nezabaví zadavatele ani zkoušející jejich povinnosti zajistit, aby klinické hodnocení bylo prováděno a údaje byly získávány, dokumentovány, zpracovávány, vyhodnocovány a hlášeny podle požadovaných předpisů tak, aby byla zaručena jak jejich věrohodnost

¹⁴ 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. Viz Česko, „Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech“, § 52 odst. 2. Zadavatelem se rozumí fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování klinického hodnocení. Ibid., § 51 odst. 2 písmeno d). Monitor je zadavatelem ustanovená osoba, která sleduje klinické hodnocení v místě klinického hodnocení před jeho zahájením, v jeho průběhu a při jeho ukončení a zajišťuje součinnost zadavatele se zkoušejícími. Viz Česko, „Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi“, ustanovení § 21 odst. 3.

¹⁵ European Medicines Agency, „Guideline for Good Clinical Practice E6(R2),“ čl. 5.0.2–5.0.7; 5.5.3, London, 2016.

¹⁶ Více viz European Medicines Agency, „ICH Guideline E6 on Good Clinical Practice, Draft ICH E6 Principles,“ Amsterdam, 2021.

a správnost, tak bezpečnost subjektů hodnocení. Možnost plnění této povinnosti v řádném rozsahu však byla během mimořádné situace nouzového stavu z důvodu pandemie nemoci covid-19 významně narušena, a to v celosvětovém měřítku. Docházelo k závažnému porušování původně schváleného protokolu klinického hodnocení a další studijní dokumentace, včetně dodržování rozpisu kontrolních návštěv určených protokolem, provádění klíčového hodnocení bezpečnosti, laboratorních testů či různých diagnostických vyšetření, vydávání, aplikace nebo užívání hodnocených léčivých přípravků, a to vše se zásadním dopadem na bezpečnost subjektů hodnocení a možnost vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti hodnoceného léčiva.

Jedním z důvodů byl omezený kontakt se subjekty hodnocení, což přinášelo riziko opožděného diagnostikování změn zdravotního stavu, které je ohrožovaly rozličnými závažnými zdravotními komplikacemi, a mnohdy dokonce i na životě. Změny původního studijního protokolu a plánovaných procedur, k nimž během nouzového stavu docházelo, nepřímo umožňovaly nedodržování etických principů v praxi (zejména princip beneficence a non-maleficence) s významnými etickými dopady. Dalším důvodem byl omezený kontakt se zadavateli klinických studií, což způsobovalo celou řadu organizačních i praktických problémů, které znemožňovaly pravidelnou kontrolu provádění klinických hodnocení, a tím především včasné zachycení signifikantních nedostatků, které také vedou k ohrožení bezpečnosti subjektů hodnocení. Jakákoli změna do zaběhnutého fungujícího systému s jasnými postupy a procedurami vždy představuje nezanedbatelné riziko opomenutí důležitých aspektů, které mohou být následně důvodem závažných etických implikací.

4. Vliv nouzového stavu na provádění klinických hodnocení v době pandemie onemocnění covid-19

Praktické dopady mimořádných opatření během nouzového stavu na kvalitu provádění klinických hodnocení byly značné. Všechny podstatné změny si vyžádaly zásadní modifikaci studijní dokumentace a úpravy procedur souvisejících s klinickými studii, což vedlo k dodatkům již schválených protokolů klinických hodnocení a k aktualizacím další studijní dokumentace, včetně formulářů informací pro pacienta a informovaného souhlasu. V souvislosti s vyvíjející se epidemiologickou situací vydaly příslušné národní regulační a kontrolní úřady (tzv. regulační autority) obecná doporučení pro provádění klinických hodnocení během nouzového stavu. Se všemi uvedenými změnami docházelo zároveň k poklesu úrovně hodnocení

kvality probíhajících klinických studií, a to zejména z důvodu nemožnosti provádět pravidelné monitorování a rutinní audity v klinických centrech podle původních plánů zadavatelů.

Z důvodu absence kontroly provádění klinických hodnocení nelze tedy potvrdit ani dostatečné zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení, ani validitu a integritu dat shromažďovaných během nouzového stavu. Někteří zadavatelé upřednostňovali kontrolu správné klinické praxe alespoň částečně formou vzdálených (*remote*) auditů. Jiní zadavatelé zůstávali bez jakékoli možnosti ověření kvality provádění klinického hodnocení, což lze považovat za porušení požadavku zavedení a udržování systémů zabezpečování a řízení kvality, požadavku identifikace rizik, jejich vyhodnocování a kontroly či pravidelného dohledu nad výzkumem. Během *remote* auditů provedených autorkou tohoto textu došlo k detekování jak zásadních pochybení souvisejících s bezpečností subjektů hodnocení či validitou dat, tak závažných porušení právních předpisů, doporučení regulačních autorit a souladu (*compliance*) se studijní dokumentací. Na významnosti proto nabývá etické dilema, zda je více etické neprovádět během nouzového stavu žádné audity, jak doporučují regulační autority,¹⁷ avšak s významnými riziky, které s sebou přináší nemalé etické implikace, nebo provádět alespoň *remote* audity, které sice nepochybně mají své limity, představují však důležitou a účinnou součást procesu managementu kvality, která je schopna závažné etické dopady včas detekovat a zabránit vážným důsledkům ohrožení zdraví subjektů hodnocení.

¹⁷ Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Medicines Agency, EMA) ve svých pokynech k provádění klinických hodnocení během pandemie nemoci covid-19 uvádí, že audity by v klinických centrech neměly být prováděny a měly by být odloženy. Audity mohou být zvažovány pouze v případě kritických studií, je-li jejich provedení považováno za zásadní, např. za účelem prověření závažných odchylek od protokolu klinického hodnocení nebo při porušení příslušných právních předpisů, nikoli však jako rutinní kontrola kvality. Viz European Medicines Agency, „Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic,“ čl. 12. Amsterdam, 2021.

Stanovisko SÚKL neobsahuje žádné pokyny pro provádění auditů klinických hodnocení v době nouzového stavu, avšak SÚKL se k *remote* způsobům ověřování dat vyjadřuje odmítavě a *remote* monitorování považuje za porušení správné klinické praxe a právních předpisů. Viz SÚKL, „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,“ Praha, 2020.

5. Nejdůležitější etické implikace změn v provádění klinických hodnocení během nouzového stavu

Závažné etické implikace přinesly především změny v organizaci kontrolních návštěv subjektů hodnocení v klinických centrech a provádění kontrolních vizit prostřednictvím telefonických hovorů. S nimi totiž úzce souvisí opožděná, případně dokonce zcela opomenutá identifikace nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod a jejich nekompletní a nesprávné zaznamenávání či opožděné hlášení, což s sebou nese významné riziko pro bezpečnost subjektů hodnocení s nezanedbatelnými etickými důsledky. Vynucené změny dávkování studijní medikace z jiných než zdravotních důvodů, neúplné informování o změnách, či dokonce zhoršení souběžných onemocnění, případně o změnách dávkování doplňkové a průvodní léčby tvoří rovněž velkou skupinu předem neočekávaných událostí, k nimž během nouzového stavu docházelo a které kvůli jejich neopomenutelnému potenciálu významně ohrozit bezpečnost subjektů hodnocení nelze přehlížet.

Opožděná detekce významných odchylek laboratorních hodnot mimo referenční meze může mít za následek bezprostřední ohrožení života se závažnými etickými důsledky a během nouzového stavu k opožděné detekci nikoli ojediněle docházelo. Důležitou součástí provádění klinických hodnocení představuje také řádné a včasné informování subjektů hodnocení o všech případných změnách, které by mohly ovlivnit svobodné rozhodnutí o dobrovolném pokračování účasti v klinické studii. Tato skutečnost se během nouzového stavu v praxi značně zanedbávala, což má zásadní etické implikace. Rizikovým faktorem pro bezpečnost subjektů hodnocení i validity dat představuje také nezaznamenávání požadovaných údajů, které s léčbou souvisí, do patientských deníků a jejich pravidelná kontrola.

Na základě zkušeností získaných během remote auditů v době pandemie nemoci covid-19 poukazují auditoři správné klinické praxe na závažné nedostatky, které se vyskytly při provádění klinických hodnocení a které v několika případech vedly z důvodu ohrožení bezpečnosti subjektů hodnocení, a tedy z důvodu závažných etických dopadů, ke kritickým nálezům.¹⁸ Pozorované nedostatky budou vyžadovat následný výzkum, který poskytne srovnání závažnosti a frekvence jednotlivých nálezů s nálezem před pandemií. Zásadní skupiny pozorovaných nálezů jsou následující:¹⁹

¹⁸ Viz Anetta Jedličková, „Ethical Implications of Procedural or Protocol Adjustments to Clinical Research Involving the Participation of Human Subjects during the COVID-19 Pandemic,“ *Ethics & Bioethics* 11, no. 3–4 (2021): 181–95.

¹⁹ *Ibid.*

- neadekvátní dohled zadavatele klinického hodnocení a nedostatečné vedení klinické studie,
- neadekvátní dohled hlavního zkoušejícího,
- nedostatečné vedení klinické studie ze strany smluvní výzkumné organizace,
- nesprávnost a/nebo neúplnost vyplnění shromážděných údajů do záznamových listů subjektů hodnocení (*Case Report Form*, CRF). Do této skupiny patří např. nesrovnalosti mezi zdrojovými údaji a CRF, nedostatek zdrojových dat na podporu záznamů uvedených v CRF, případně chybějící zdrojová data,
- zpětné datování zdrojových dokumentů,
- nedostatečný proces informovaného souhlasu,
- nedodržení ukončení účasti ve studii podle kritérií protokolu klinického hodnocení,
- nenahlášení závažných nežádoucích příhod,
- nedodržení zařazovacích a vylučovacích kritérií,
- laboratorní výsledky mimo referenční meze byly vyhodnoceny jako klinicky signifikantní, nebyla však provedena žádná příhodná opatření
- nedodržení schválených úprav studijní dokumentace a změněných procedur,
- signifikantně opožděné zaznamenávání údajů do CRF.

Uvedené skupiny nálezů mohou představovat významné riziko pro bezpečnost subjektů hodnocení se závažnými etickými dopady. Je evidentní, že k pravidelné kontrole provádění klinických hodnocení by tedy mělo docházet i během mimořádných situací, a to alespoň formou remote auditů.

6. Reflexe etických implikací provádění klinických hodnocení během nouzového stavu

Pro všechny zúčastněné strany přinesly nastalé změny během nové a zatím nepoznané sociální události bezprecedentní situace, s nimiž se musely vypořádat. Během provádění auditů správné klinické praxe jsem měla možnost pozorovat celou řadu problémů, které přinášely etická dilemata, a rozličné postupy, jimiž jednotlivé skupiny odborníků nastalou situaci řešily tak, aby etické důsledky byly co nejpříjemnější. Docházelo rovněž k zásadním změnám ve vztazích mezi stanovenými rolemi, jelikož nová sociální realita již nemohla být dále udržována ve funkčním stavu rutinními způsoby, na které byly jednotlivé skupiny zvyklé. Na jedné straně stál subjekt hodnocení vzná-

šející své oprávněné nároky na způsob vedení klinického hodnocení, s nímž byl obeznámen a jenž odsouhlasil udělením svého informovaného souhlasu, na druhé straně stál studijní tým, který v objektivně existující problematické situaci tyto nároky a očekávání, a s nimi taktéž své obvyklé povinnosti, nebyl schopen naplnit.

Praktické řešení během pandemie vyžadovalo přijmout opatření, která se od dodržování správné klinické praxe významně odkláněla, jako například odložení či úplné zrušení pravidelných kontrolních návštěv, odborných vyšetření či laboratorních odběrů. V této situaci byla znát nejistota studijních týmů a vznikající tenze ve vztazích v klinických centrech, které přinášely oprávněné obavy z možných etických důsledků. Pravidelně jsem pozorovala větší ochotu a otevřenost členů studijních týmů svěit se s nejistotou, v mnoha případech také vyjádřit nesouhlas s novými postupy, které z jejich odborného hlediska mohly významně ohrozit bezpečnost subjektů hodnocení, což bylo pro mnohé z nich eticky nepřijatelné, a tak rozhořčeně odmítali přijmout za případné následky osobní odpovědnost.

Jde o zásadní posun v pojetí odpovědnosti za provádění klinických hodnocení. Před vznikem současné pandemie bylo obvyklé, že během auditů se členové studijních týmů snažili vzniklé problémy svorně zakrýt a zatajit, mnohdy s aktivní účastí pracovníků zadavatele klinického hodnocení. Během pandemie však členové studijních týmů v klinických centrech o problémech, sporných otázkách a potížích iniciativně a otevřeně diskutovali, cítili povinnost odborně zpochybnit různá problematická rozhodnutí zadavatelů klinických hodnocení a nezastřeně poukazovat či stěžovat si na neodbornost některých rozhodnutí. Své odborné postoje mnohdy dokládali rozličnými důkazy či dobrovolnými rozhodnutími subjektů hodnocení, které však nebyly zadavateli akceptovány. Takové situace přinášely napětí nejen mezi subjekty hodnocení a ošetřujícími týmy v klinických centrech, ale také v rámci samotných studijních týmů. Nikoli ojediněle se osobního rozhovoru se mnou jako s nezávislým auditorem dožadovali mimo oficiálně schválený program auditu různí členové týmu a měli potřebu obeznámit mě se svými postřehy a stížnostmi, což je zcela nová situace, protože obvykle se auditorům jednotliví členové týmů během auditu aktivně vyhýbají. Nyní však od auditora očekávali oporu.

Podobná situace byla pozorována rovněž v týmech zadavatelů klinických hodnocení, kde se největším problémem jevílo převzetí odpovědnosti za konkrétní rozhodnutí. Z pohledu nezávislého pozorovatele však nejzávažnější komplikací představuje napětí mezi zadavateli a studijními týmy, protože právě na kvalitě jejich vzájemné komunikace a následné spolupráci

je postaven zdárný a bezproblémový průběh klinického hodnocení. Nelze opomenout, že jednotlivé struktury každého systému jsou na sobě navzájem závislé a každá změna v jedné ze struktur vyvolává změny v ostatních. V mimořádných a krizových situacích, jakou nouzový stav během současné pandemie bezpochyby představuje, se fungující systém každou změnou zákonitě vychyluje z rovnováhy a takový stav může mít závažné důsledky.

Nenaslouchání názorům všech článků systému je zásadní chybou, protože je nutné včas zachytit změny vzorců jak sociálních konfigurací, tak následně jejich vztahů a dbát o stabilitu, vyváženost a účinnou adaptaci. Jednotlivé systémy a jejich součásti se vytvářením vhodných rozhodnutí a podmínek vzájemně udržují, a tím vytvářejí funkčnost celého systému. V kontextu tématu tohoto textu nelze tedy předpokládat, že bez vzájemné spolupráce zadavatelů, studijních týmů v klinických centrech a v neposlední řadě také subjektů hodnocení během jakékoli mimořádné situace budou klinická hodnocení probíhat bez potíží. Z pozorování však vyplynulo, že zadavatelé rozhodovali bez vzájemného ověření funkčnosti svých rozhodnutí s klinickými centry, a tedy vhodné podmínky pro fungování systému jako celku v mnoha případech nevytvořili.

V souvislosti se sociálním kontextem pandemie nemoci covid-19, v němž konkrétní tenze mezi různými sociálními skupinami v oblasti provádění klinických hodnocení vznikají, představuje nejistota, která vyplývá z konkrétní situace, významný problém. Podle některých autorů vychází nejistota ve zdravotnických systémech z:

nemožnosti zvládnout celý komplex lékařských znalostí a dovedností, z mezer v lékařských poznatcích a z omezení účinků léčby, které navzdory neustálému pokroku lékařské vědy existují, dále z potíží v rozlišování mezi osobní nevědomostí a neznalostí a z neschopnosti samotné medicíny.²⁰

V době krize se k těmto faktorům přidává nejistota z dalšího vývoje pandemie a nejistota z etických důsledků odborně sporných rozhodnutí a z převzetí odpovědnosti za problematická rozhodnutí. Na tomto místě je nutné připomenout, že ačkoli regulační autority povolily různá mimořádná opatření a změny v obvyklých procesech provádění klinických hodnocení, jakož i zásadní úpravy původně schválené studijní dokumentace, etické principy, které tvoří základ pro etické požadavky při provádění klinických hodnocení, zůstaly beze změn a bez jakýchkoli modifikací či úlev. Naopak,

²⁰ Renée C. Fox, „Medical Uncertainty Revisited,“ in *Gender, Health and Healing*, eds. G. Bendelow et al. (London: Routledge, 2002), 236–53.

SÚKL v souvislosti s mimořádnými opatřeními uvádí, že 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.²¹ Porušení etických principů tedy nelze omluvit mimořádnými opatřeními a úpravami procesů či studijní dokumentace během nouzového stavu. Zcela nepostrádatelné je neustálé uvědomování si vlastní odpovědnosti za důsledky rozhodování a jednání. Filosof Hans Jonas postavil etiku do konfliktu s moderní dobou, kdy člověk na základě pokroku techniky a vědy získává moc nad životy druhých. Výzkumníci se také rozhodují a jednají na základě etiky odpovědnosti ve smyslu prospektivní odpovědnosti, která podle Jonase zakládá taktéž etický princip předběžné opatrnosti.²²

Etický základ biomedicínského výzkumu nemůže být omezen na pouhé dodržování předpisů a etických principů, musí být založen také na včasné získávání výsledků. Výsledky, které jsou získány příliš pozdě, například kvůli obtížím při dosažení potřebného počtu účastníků výzkumu k naplnění stanoveného cíle, učiní výzkum zbytečným, a tudíž eticky nepřijatelným. Jak zdůrazňují někteří autoři, je třeba připomenout, že integrita vědeckého výzkumu je založena na epistemologických a etických principech, které zaručují důkladnost, spolehlivost a poctivost. Respektování těchto principů zaručuje důvěryhodnost výzkumů probíhajících na lidských subjektech a představuje důvěru, kterou do nich může společnost vložit. Etické ospravedlnění výzkumů s lidskými subjekty spočívá v kolektivním zlepšení blahobytu, které vyplývá z očekávaných nových poznatků. S lidskými subjekty by se však nemělo zacházet jako s prostředkem k dosažení cíle. Podle Immanuela Kanta nesmí být člověk výlučně používán jako prostředek pro jiné účely, je uznáván jako účel sám o sobě. Jde o lidskou důstojnost, jež nepřipouští žádný ekvivalent.²³ Důležitou roli v procesu utváření veřejného mínění o významu a hodnotě klinického výzkumu, na získání veřejné podpory a na zvýšení účasti v klinickém výzkumu hrají etické komise. Jejich činnost by však neměla být omezena pouze na administrativní analýzu předložené žádosti a studijní dokumentace, ale každý plánovaný výzkumný

²¹ SÚKL, „Stanovisko odboru klinických hodnocení léčivých přípravků SÚKL k probíhajícímu klinickým hodnocením a k ještě nezahájeným klinickým hodnocením v souvislosti s COVID-19 ze dne 22. 12. 2020,“ Praha, 2020.

²² Hans Jonas, *Princip odpovědnosti. Pokus o etiku pro technologickou civilizaci* (Praha: Oikoymenh, 1997).

²³ Immanuel Kant, *Základy metafyziky mravů* (Praha: Oikoymenh, 2014), 53–54.

projekt musí zařadit do obecného kontextu všech projektů. Pouze tímto způsobem bude umožněno nejen dostatečné posouzení všech etických aspektů předkládaného klinického hodnocení, ale také následný úspěšný výsledek výzkumného projektu, a tím i lepší pochopení důležitosti provádění klinických studií jak účastníky klinického výzkumu, tak celé společnosti.²⁴

7. Závěr

Při provádění klinických hodnocení během pandemie onemocnění covid-19 docházelo k podstatným změnám dlouhodobě vyzkoušených a odborníky akceptovaných procesů, které mohou mít závažné etické důsledky. Je proto nutné apelovat na odpovědnost každého jednotlivce, který se klinických hodnocení v době současné pandemie zúčastňuje aktivně či pasivně. Dopad pandemie nemoci covid-19 na klinický výzkum se od jiných pravidelně probíhajících epidemií, s nimiž měli zkoušející dosud zkušenosti, liší především délkou trvání. Změny v provádění klinických hodnocení byly pro zachování klinického výzkumu nezbytné, s možnými iniciátory potřebných modifikací je však nutné včas diskutovat a určit prioritní oblasti, které by mohly ohrozit výsledky výzkumu. Aktéry změn jsou nejen regulační autority a následně zadavatelé klinických hodnocení, ale zcela jistě také zkoušející se svým studijním týmem. Neméně důležité je zaměřit pozornost na faktory, které během pandemie zásadně ovlivňují zdraví a poskytování zdravotní péče, jasně je včas identifikovat, při návrhu jakýchkoli změn s nimi počítat a jejich míru významnosti zařadit do procesu rozhodování. Zadavatelé musí svá rozhodnutí provádět na základě pravidelného vyhodnocování rizik. Studijní týmy musí na nesmyslnost některých požadavků zadavatele otevřeně poukazovat a se zadavateli efektivně komunikovat. Obě strany však musí sledovat stejný cíl a tím je bezpečnost subjektů hodnocení a validita dat z klinického hodnocení. Bez respektu k etickým principům a k lidské důstojnosti je však dosažení tohoto cíle nemožné, jelikož následky chybného provádění klinických hodnocení mohou být závažné. V neposlední řadě akcentují někteří autoři také důležitost hlasu neodborné veřejnosti, zejména při vytváření pravidel etiky ve výzkumu. Zamýšlejí se nad mírou vlivu neodborné veřejnosti na kompetentní orgány a vyzdvihují, že je zásadní zejména pochopení hodnot, které motivují či znepokojují veřejnost. Máme-li také pro případné další pandemie vybudovat důvěryhodné výzkumné prostředí, mělo by naše

²⁴ C. Bahans et al., „Ethical Considerations of the Dynamics of Clinical Trials in an Epidemic Context: Studies on COVID-19,“ *Ethics, Medicine and Public Health* 16 (2021): 100621.

úsilí zahrnovat obšírné a kontinuální zapojení společnosti do vytváření podmínek pro navrhování a provádění klinických hodnocení, příslušných regulačních požadavků a etického posuzování.²⁵

Nyní nastává čas na získávání konstruktivních zpětných vazeb od všech zúčastněných stran, jejich detailní rozbor a následnou kvalifikovanou diskusi odborníků na danou problematiku s cílem zajistit standardy a metodologii pro navrhování, provádění a kontrolu klinických hodnocení, a to včetně účinných způsobů monitorování a klinických auditů, které by bylo možné bezpečně a účinně aplikovat během dalších mimořádných situací, jež by v budoucnu mohly nastat. Důležitým cílem je zachovat věrohodnost výsledků klinických výzkumů také během mimořádných situací. Je pozitivní, že konstruktivní diskuse již probíhají, a to na úrovni globální spolupráce, což umožňuje získané poznatky aplikovat v rozličných zemích, případně znalosti dále rozvíjet, nikoli je znovu objevovat. Je nutné ocenit, že pozoruhodného pokroku v této oblasti bylo dosaženo v poměrně krátké době.²⁶

Bibliografie:

Bahans, C., S. Leymarie, D. Malauzat, M. Girard, and C. Demiot. „Ethical Considerations of the Dynamics of Clinical Trials in an Epidemic Context: Studies on COVID-19.“ *Ethics, Medicine and Public Health* 16 (2021): 100621. <https://doi.org/10.1016/j.jemep.2020.100621>.

Bierer, B. E., S. A. White, J. M. Barnes, and L. Gelin. „Ethical Challenges in Clinical Research During the COVID-19 Pandemic.“ *Journal of Bioethical Inquiry* 17, no. 4 (2020): 717–22. <https://doi.org/10.1007/s11673-020-10045-4>.

Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). „International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans.“ Fourth Edition. Geneva, 2016. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>.

Česko. „Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů.“ In *Sbírka zákonů České republiky*, 2007. <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378/zneni-20210526>.

²⁵ Shaun Griffin and Hugh Whittall, „Human Challenge Trials – How Should the Public Be Involved in Pandemic Research Policy-Making?“, *Nuffield Council on Bioethics* (blog), June 8, 2021.

²⁶ B. E. Bierer et al., „Ethical Challenges in Clinical Research During the COVID-19 Pandemic“, *Journal of Bioethical Inquiry* 17, no. 4 (2020): 717–22.

Česko. „Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků.“ In *Sbírka zákonů České republiky*, 2008. <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-226>.

Department of Health, Education, and Welfare. „The Belmont Report.“ Rockville, MD, 2016. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>.

European Medicines Agency. „Guideline for Good Clinical Practice E6(R2).“ London, 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf.

European Medicines Agency. „ICH Guideline E6 on Good Clinical Practice, Draft ICH E6 Principles.“ Amsterdam, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e6-good-clinical-practice-draft-ich-e6-principles_en.pdf.

European Medicines Agency. „Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic.“ Amsterdam, 2021. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf.

Evropský parlament a Rada Evropské unie. „Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků.“ In *Úřední věstník Evropské unie*, 2001. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020&from=CS>.

Evropský parlament a Rada Evropské unie. „Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES.“ In *Úřední věstník Evropské unie*, 2014. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=CS>.

Fox, Renée C. „Medical Uncertainty Revisited.“ In *Gender, Health and Healing*, edited by G. Bendelow, M. Carpenter, C. Vautier, and S. Williams, 236–53. London: Routledge, 2002.

Griffin, Shaun, and Hugh Whittall. „Human Challenge Trials – How Should the Public Be Involved in Pandemic Research Policy-Making?“ *Nuffield Council on Bioethics* (blog). June 8, 2021. <https://www.nuffieldbioethics.org/blog/human-challenge-trials-how-should-the-public-be-involved-in-pandemic-research-policy-making>.

Jedličková, Anetta. „Ethical Implications of Procedural or Protocol Adjustments to Clinical Research Involving the Participation of Human Subjects during the COVID-19 Pandemic.“ *Ethics & Bioethics* 11, no. 3–4 (2021): 181–95.

<https://doi.org/10.2478/ebce-2021-0018>.

Jonas, Hans. *Princip odpovědnosti. Pokus o etiku pro technologickou civilizaci*. Praha: Oikoymenh, 1997.

Kant, Immanuel. *Základy metafyziky mravů*. Praha: Oikoymenh, 2014.

Komise Evropských společenství. „Směrnice Komise 2005/28/ES ze dne 8. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků.“ In *Úřední věstník Evropské unie*, 2005. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0028&from=EN>.

Mitscherlich, Alexander, and Fred Mielke. *Doctors of Infamy: The Story of the Nazi Medical Crimes*. New York: Schuman, 1949.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). „Pokyn KLH-10 verze 1.“ Praha, 2011. <https://www.sukl.cz/leciva/klh-10-verze-1>.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). „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.“ Praha, 2020. <https://www.sukl.cz/leciva/stanovisko-odboru-klinicky-hodnoceni-licivych-pripravku>.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). „Důležitá informace pro žadatele o klinické hodnocení k nabytí účinnosti nařízení č. 536/2014 a možnosti jeho uplatňování v praxi.“ Praha, 2021. <https://www.sukl.cz/leciva/dulezita-informace-pro-zadatele-o-klinicke-hodnoceni-k-1>.

World Medical Association (WMA). „Declaration of Geneva.“ <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-geneva>.

World Medical Association (WMA). „Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.“ <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.

World Medical Association (WMA). „Public Consultation on a Draft Revised Version of the International Code of Medical Ethics.“ <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-geneva/public-consultation-on-a-draft-revised-version-of-the-icome/>.