

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. Details 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 případech 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