

hodnocení (electronic Case Report Forms – eCRFs) a elektronické databáze studijní dokumentace (electronic Trial Master File – eTMF) se jedná například o elektronický systém centrální biochemické a hematologické laboratoře, elektronický systém centrálního vyhodnocování EKG záznamů (eResearchTechnology – eRT ECG), elektronický systém pro zařazování a randomizaci subjektů hodnocení a přidělování léčby (Interactive Response Technology – IRT: Interactive Web Response Systems – IWRS, Interactive Voice Response Systems – IVRS), elektronický systém patientských deníčků a dotazníků (electronic Patient Reported Outcome – ePRO) a další specifické elektronické systémy. Přístup musí být klinickému auditorovi udělen prostřednictvím vlastního jedinečného hesla.

## Praktické zkušenosti s prováděním remote auditů během pandemie nemoci covid-19

Na základě vlastních zkušeností z provádění remote auditů však lze potvrdit, že navzdory všem specifikům a limitům, které provází remote audit, je jejich provedení zcela jistě možné a také přínosné. Během provádění remote auditů v klinických centrech (mimo území České republiky) došlo k odhalení několika zásadních pochybení souvisejících s bezpečností subjektů hodnocení a validitou dat reportovaných klinickými centry během doby pandemie nemoci covid-19. Provedení remote auditu si ve srovnání s rutinním auditem klade vyšší nároky zejména na přípravnou fázi auditu, během níž se navíc ve srovnání s on-site auditu musí detailně specifikovat jak dokumenty dostupné během auditu a elektronické systémy s přístupem pro auditora, tak konkrétní členové studijního týmu a zástupci zadavatele, kteří budou během remote auditu k dispozici a budou odpovědní za jednotlivé fáze auditu. V přípravné fázi probíhá také test funkčnosti dohodnutých metod komunikace a je-li potřeba, konají se rovněž příslušná školení. Vzájemná spolupráce všech zúčastněných při přípravě auditu je zcela zásadní. Stěžejní je zejména příprava auditora, který relevantní dokumentaci a data kontroluje již během přípravné fáze na základě tzv. risk-based konceptu zadavatele.

Ve fázi vlastního remote auditu probíhá ověřování bezpečnosti subjektů hodnocení a validity dat ve zdrojových dokumentech (Source Data Review proti záznamům v eCRF) prostřednictvím předem dohodnuté metody, nejčastěji se jedná o videokonferenční hovory. V návaznosti na specifický proces komunikace probíhá předem definovaný proces sdílení požadovaných dokumentů a informací v přijatelném časovém rozmezí, nejčastěji tentýž pracovní den. Důležité jsou zejména pravidelné on-line diskuze se všemi zúčastněnými v předem dohodnutých intervalech. Považují za korektní, když si všechny odpovědi na dotazy, které indikují potenciální nálezy, auditor ověří opakovaně.

Po ukončení remote auditu v čase přípravy zprávy z auditu lze na rozdíl od rutinních on-site auditů doplnit do předem dohodnuté lhůty další relevantní informace či dokumenty, nebyly-li některé nesrovnalosti a potenciální nálezy dořešeny v průběhu remote auditu.

Mezi výhody provádění remote auditů patří větší bezpečnost, efektivita, flexibilita, nižší náklady na audit a důkladnější příprava auditora. Mezi nevýhody patří omezená možnost Source Data Review, a tedy nemožnost detekce některých nedostatků, zvýšené nároky na technické vybavení v klinickém centru a na způsobilost studijního týmu s technolo-

giemi pracovat, omezená komunikace a chybějící přímý kontakt či časově náročnější příprava na audit. Největší problém při provádění remote auditů představuje zajištění bezpečného přístupu ke zdrojové dokumentaci. Je nutné zdůraznit, že jakýkoli vzdálený přístup ke zdrojovým údajům subjektů hodnocení bez odpovídajícího zabezpečení a ochrany údajů je nepřijatelný a je nutné dodržovat relevantní právní normy.

## Potenciální rizikové oblasti při provádění klinických hodnocení a při dodržování správné klinické praxe související s pandemií onemocnění covid-19

Hlavním cílem remote auditu je ověření bezpečnosti subjektů hodnocení, validity dat a kontrola compliance s právními předpisy a platnými doporučeními a stanovisky regulačních autorit (SÚKL, EMA, FDA apod). Tímto směrem se zaměří pozornost nejen auditorů, ale taktéž inspektorů správné klinické praxe, a to také po ukončení současné pandemie. Rizikové oblasti při provádění klinického hodnocení představují především změny kontrolních návštěv subjektů hodnocení a provádění telefonických kontrol, včetně identifikace a zaznamenávání nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod, změny dávkování studijní medikace, záznamy o změnách souběžných onemocnění a o změnách dávkování doplňkové a průvodní léčby. Všechny uvedené aspekty mohou mít významný vliv na bezpečnost subjektů hodnocení, proto je kladen důraz na jejich náležitou kontrolu a dokumentování. Neméně důležité jsou rovněž záznamy o významných odchylkách laboratorních hodnot. Kontrola se zaměří taktéž na podmínky případného zapojení domácí zdravotní péče během doby pandemie a na zajištění kvalifikovaného zdravotnického personálu v případě podání studijní medikace nebo laboratorních odběrů v domácnostech subjektů hodnocení. Velmi důležitou oblast představuje informování subjektů hodnocení a potvrzování přijetí informace, jelikož i řádné zdokumentování celého procesu získávání informovaných souhlasů. V případě zaslání studijní medikace kurýrní službou probíhá kontrola příslušné dokumentace, včetně záznamů monitorování teploty během transportu. Bezpečnost subjektů hodnocení může významně ovlivnit také nedodržování předepsaného dávkování hodnoceného léčiva. V případě, že nelze pravidelně kontrolovat compliance užívání studijní medikace, hrozí, že subjekt hodnocení nedodržel léčbu přesně podle instrukcí protokolu klinického hodnocení, aniž by tato informace byla známá pro následné zpracování dat pro závěrečné vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčiva. Dalším rizikovým faktorem bez řádné a pravidelné kontroly zkoušejícího je nezaznamenávání požadovaných údajů, které s léčbou souvisí, do patientských deníčků. Vyjmenované oblasti tvořily významný podíl nálezů během klinických auditů již před pandemií nemoci covid-19, v současné situaci, bez provádění obvyklé průběžné kontroly v klinických centrech, se podíl těchto nálezů výrazně zvyšuje. V tomto kontextu je nutné vnímat a řešit celou řadu etických aspektů, které zvýšená míra některých nálezů konkrétně přináší do praxe, zejména ohrožení subjektů hodnocení.

V případě, že jsou kontrolní návštěvy v klinickém centru zcela vynechány s ohledem na zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení v době