



KLINICKÁ HODNOCENÍ LÉČIV V LÉKÁRNĚ

Autoři: Mgr. Martina Klímková, Thomayerova nemocnice, Praha,
PharmDr. Slavomír Strašík, FN Motol, Praha
PharmDr. Martin Šimíček, FN u sv. Anny v Brně
Mgr. Milan Vegerbauer, FN Motol, Praha

Oponent: Mgr. Martin Brož, FN Brno

Obsah:

1. Úvod
2. Limity
3. Definice
4. Základní pojmy
5. Začátek klinického hodnocení léčiv
 - 5.1. Před zahájením klinického hodnocení léčiv
 - 5.2. Zahájení klinického hodnocení léčiv
 - 5.3. Iniciace klinického hodnocení léčiv
 - 5.4. Zajištění hodnoceného léčivého přípravku
 - 5.5. Rozsah studijního týmu v lékárně
6. Průběh klinického hodnocení
 - 6.1. Příjem hodnoceného léčivého přípravku
 - 6.2. Uchovávání hodnoceného léčivého přípravku
 - 6.3. Výdej hodnoceného léčivého přípravku
 - 6.4. Příprava a úprava hodnoceného léčivého přípravku
 - 6.5. Balení a značení hodnoceného léčivého přípravku
 - 6.6. Příprava placeba v lékárně
 - 6.7. Změna údajů na obalu hodnoceného léčivého přípravku
 - 6.8. Dokumentace klinického hodnocení
7. Monitorace, audit
8. Ukončení klinického hodnocení
9. Likvidace
10. Odborné předpoklady a požadavky na zaměstnance lékárny
11. Seznam zkratk
12. Použitá a doporučená literatura

1. Úvod

Základem bezpečného, odborného a kvalitně provedeného klinického hodnocení léčiv (KHL) ve zdravotnickém zařízení je studijní tým. Legislativa České republiky (ČR), která ukládá provádění určitých činností spojených s KHL lékárně a zahrnuje tak nepřímo do tohoto týmu i farmaceuta, případně farmaceutického asistenta, je ale v mnoha bodech neurčitá (1). Vzniká proto celá řada otázek, jak konkrétně řešit některé specifické problémy v oblasti KHL.

2. Limity

Doporučený postup není určen pro práci zkoušejícího, monitora nebo jiné členy studijního týmu, zdravotní sestry a koordinátory klinického hodnocení.

3. Definice

Doporučený postup upřesňuje bližší podmínky a požadavky kladené na klinické hodnocení léčiv ve zdravotnických zařízeních u činností vázaných na lékárně.

Doporučený postup dále blíže specifikuje činnosti a povinnosti farmaceuta, případně farmaceutického asistenta, které mu ukládá legislativa, pravidla správné klinické praxe (Good Clinical Practice – GCP), případně interní předpisy zdravotnického zařízení. Farmaceut je zpravidla k účasti v KHL jmenován vedoucím lékárníkem, zkoušející daného KHL jej následně pověřuje konkrétními činnostmi v rámci tohoto KHL, jimiž jsou zejména příjem, uchovávání, příprava, úprava a výdej hodnoceného léčivého přípravku (HLP).

Při tvorbě doporučeného postupu vycházíme z platné legislativy ČR, principů správné klinické praxe (GCP), pokynů a nařízení Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a dalších předpisů.

4. Základní pojmy

Hodnocený léčivý přípravek (HLP)

V klinické praxi je HLP rovněž označován i anglickým termínem *Investigational Medicinal Product (IMP)* a rozumí se tím přípravek testovaný, srovnávací nebo placebo (přípravek bez účinné látky). Jedná se o lékovou formu léčivé látky nebo přípravku získaného technologickým zpracováním pouze pomocných látek (placebo), které se testují nebo používají pro srovnání v KHL. HLP může být i již registrovaný léčivý přípravek, pokud se používá nebo zhotovuje (včetně změn složení lékové formy nebo obalu) způsobem, který se liší od registrované podoby léčivého přípravku, nebo pokud se používá pro neregistrovanou indikaci nebo za účelem získání dalších informací o registrované variantě léčivého přípravku (2,3,4).

Subjekt hodnocení

Fyzická osoba, která se účastní KHL buď jako příjemce testovaného HLP nebo jako člen srovnávací nebo kontrolní skupiny, může jím být pacient či zdravý dobrovolník (2,3,4).

Zkoušející

Lékař, který je odpovědný za provádění KHL v místě jeho realizace. Pokud na daném KHL v daném místě pracuje více zkoušejících, je vždy jeden jmenován jako hlavní zkoušející, který nese odpovědnost za celý tým. Odpovídá i za vedení veškeré dokumentace o KHL. Zajišťuje, aby všechny osoby spolupracující na KHL byly dostatečně zkušené a přiměřeně kvalifikované, a vede jejich písemnou evidenci a je zodpovědný za proškolení v rozsahu potřebném pro jejich činnost v rámci KHL (1,3,4,5).

Studijní tým

Studijním týmem se rozumí všichni pracovníci, kteří se KHL v daném zdravotnickém zařízení účastní, a zahrnuje hlavního zkoušejícího, případně další zkoušející lékaře, zdravotní sestry, farmaceuty a farmaceutické asistenty, studijního koordinátora.

Monitor

Je interní či externí pracovník zadavatele KHL nebo CRO pověřený zajištěním dohledu nad realizací KHL a prováděním kontroly správného vedení dokumentace, k čemuž by měl mít příslušnou kvalifikaci. Jeho úkolem je též dohlížet, zda zkoušející postupuje dle platné legislativy, protokolu a správné klinické praxe. Zajišťuje spojení mezi zkoušejícím, případně centrem KHL a zadavatelem KHL (1,6).

Zadavatel

Fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování KHL. Může jím být pouze osoba, která má bydliště nebo sídlo na území České republiky nebo některého z členských států Evropské unie (EU), popřípadě osoba, která ustanovila oprávněného zástupce splňujícího tuto podmínku. Pokud se nejedná o tzv. akademické studie, hradí zadavatel náklady na KHL (2,4).

CRO

Smluvní výzkumná organizace (z angl. *Contract Research Organisation*).

Osoba nebo organizace (obchodní, akademická nebo jiná) smluvně zavázaná zadavateli k zajištění jedné nebo více činností zadavatele, vztahujících se ke KHL (2,3,4).

5. Začátek klinického hodnocení léčiv

5.1. Před zahájením klinického hodnocení léčiv

Před zahájením KHL se uskuteční jednání zadavatele a lékárny, které má za cíl ověřit technické a prostorové vybavení zdravotnického zařízení (7), upřesnit požadavky spojené s KHL a odměnu pro studijní tým.

KHL by nemělo začít dříve, než je podepsána smlouva mezi zadavatelem a poskytovatelem zdravotních služeb, případně zkoušejícím pokud je zkoušející zaměstnancem poskytovatele zdravotních služeb. Smlouva by měla mimo jiné obsahovat všechny činnosti lékárny, stanovení povinností a odpovědnosti s KHL související.

5.2. Zahájení klinického hodnocení léčiv

Klinické hodnocení může být zahájeno pouze tehdy, pokud k danému klinickému hodnocení vydala souhlasné stanovisko lokální nebo multicentrická a následně lokální etická komise a SÚKL vydal povolení k zahájení klinického hodnocení nebo nezamítl klinické hodnocení anebo oznámil zadavateli, že proti ohlašovanému klinickému hodnocení nemá námítky (3). U některých KHL se ještě může vyžadovat schválení Ministerstva zdravotnictví ČR (MZČR) nebo Ministerstva životního prostředí ČR (MŽPČR) (8). Pro zkoušejícího a zadavatele musí být též uzavřeno pojištění odpovědnosti za škodu (1).

Podle legislativy ČR začíná KHL v okamžiku, kdy první subjekt hodnocení nebo jeho zákonný zástupce podepíše informovaný souhlas s účastí v daném KHL nebo je zdokumentováno zařazení subjektu hodnocení, který není schopen udělit souhlas a tento postup je explicitně schválen etickou komisí a je podrobně uveden v protokolu KHL (1).

5.3. Inicie klinického hodnocení léčiv

Proškolení všech členů studijního týmu k zacházení s HLP je povinností zkoušejícího, který vede v daném centru KHL studijní tým (1, 3, 4, 5). Proškolení a pověření konkrétními činnostmi je v písemné formě uloženo v dokumentaci KHL pro případnou inspekci GCP či audit. Samotné zahájení KHL ve zdravotnickém zařízení je obecně nazýváno iniciace, do jejího průběhu by měl být zapojen celý studijní tým a koná se v místě realizace KHL. Přítomný monitor KHL, jakožto zástupce zadavatele (7, 9), sdělí farmaceutům a farmaceutickým asistentům všechny detailní informace o požadavcích na zacházení s HLP v rámci daného KHL, a to včetně požadavků na příjem, uchovávání, kontrolu, přípravu, výdej, stažení, vrácení a likvidaci HLP a také vedení a uchovávání dokumentace veškerých záznamů o zacházení s HLP. Poskytnuté informace musí být předány v písemné podobě, která je součástí dokumentace KHL (tzv. *Pharmacy File*) a je uchovávána a spravována v souladu s požadavky zadavatele. Základními součástmi poskytnuté dokumentace jsou zpravidla protokol klinického hodnocení (popisuje cíle, uspořádání, plán, metodologii a statistickou rozvahu daného klinického hodnocení) a jeho případné doplňky, tzv. investigátorská brožura (*Investigator's Brochure*, aktuální souhrn údajů o hodnoceném léčivu) (1,4), dále by měla tato dokumentace obsahovat souhrn protokolu v českém jazyce, důležité kontaktní údaje pro dané klinické hodnocení, stanovisko etické komise, případně návody k používání techniky či elektronických systémů využívaných specificky v daném klinickém hodnocení. Na základě informací z iniciační návštěvy zpracuje farmaceut přehledný standardní operační postup (SOP) pro zacházení s HLP a vloží jej jako úvodní stranu do dokumentace klinického hodnocení. Od členů studijního týmu může být vyžadován aktuální životopis.

5.4. Zajištění hodnoceného léčivého přípravku

Pro zajištění HLP v klinickém hodnocení platí:

- a) Zadavatel ve většině případů poskytuje zdarma HLP (tzn. testované, srovnávací i placebo, jsou-li v klinickém hodnocení použity) a případné pomůcky používané pro jejich podávání.
- b) Zadavatel zajistí, aby se veškeré dodávky HLP uskutečňovaly za podmínek a při dodržení požadavků správné distribuční praxe.
- c) Zadavatel musí zajistit označení HLP.
- d) Zadavatel zajistí, aby se klinické hodnocení uskutečnilo za podmínek a při dodržení požadavků správné lékařské praxe a správné klinické praxe.

e) Zadavatel zajistí, aby se dodávky připravených nebo upravených HLP ze skupiny cytostatik z lékárny do centra uskutečňovaly za podmínek, které neovlivní jakost, účinnost a bezpečnost HLP (1,2). Výše uvedené by mělo platit i pro biologickou léčbu či přípravky moderní terapie, které vyžadují náročnější úpravu, která je považována za přípravu a musí být prováděna farmaceutem v lékárnách.

5.5. Rozsah studijního týmu v lékárně

Administrativní náročnost jednotlivých KHL se liší v závislosti na množství práce, které je požadováno. Nelze tedy stanovit, jaký je maximální počet KHL, na kterých se může podílet jeden farmaceut. Nadto vytížení každého farmaceuta příslušné lékárny závisí i na celkové organizaci práce v této lékárně. Součástí studijního týmu jsou minimálně dva farmaceuti, kvůli vzájemné zastupitelnosti v případě nepřítomnosti jednoho z nich (10,11). Tento požadavek bývá kontrolován v rámci inspekce GCPx Pro KHL, u nichž je vyžadována 24 hodinová pohotovost, případně zvláště časově a odborně náročná příprava, může být jmenováno i více farmaceutů. Do studijního týmu mohou být podle potřeb zařazeni i farmaceutičtí asistenti se specializovanou způsobilostí a vykonávat odborné činnosti v rozsahu stanoveném platnou legislativou, případně vykonávat dané činnosti pod dohledem farmaceuta (11,12).

6. Průběh klinického hodnocení

6.1. Příjem hodnoceného léčivého přípravku

Je vhodné, aby zásilku přijímal farmaceut zapojený do daného KHL, který je proškolený k zacházení s HLP a znalý instrukcí, jež se mohou k přebírce vztahovat (např. zacházení se zařízením monitorujícím teplotu v průběhu transportu). Příjmu zásilky HLP do lékárny by měla předcházet informace o jejím odeslání od zadavatele, a to buď prostřednictvím monitora nebo systému IVRS/IWRS (*interactive voice/web response system*). Farmaceut zkontroluje, zda HLP přišel nepoškozený, a dále, pokud není se zadavatelem dohodnuto jinak, zastaví přiložený teploměr a provede kusovou kontrolu HLP. Počet a čísla balení, šarže a expirace se musí shodovat s údaji na dodacím listě. Dodací list se ověří razítkem lékárny, jménem a podpisem farmaceuta a datem a časem příjmu zásilky (9). Originál dodacího listu, eventuálně spolu s teplotním grafem z transportu, se založí do dokumentace klinického hodnocení, případně se provede zápis přijatých balení HLP do zadavatelem určeného formuláře. HLP spolu s kopií dodacího listu se uloží odděleně od ostatních léčivých přípravků v souladu s podmínkami skladování tak, aby byly prokazatelně chráněny před kontaminací a znehodnocením během uchovávání (1). Zadavatel KHL může požadovat nahlášení příjmu HLP do systému IVRS/IWRS a předání informace o doručené zásilce zkoušejícímu lékaři nebo monitorovi KHL. V případě jakékoli neshody (chybějící či poškozené balení, teplotní odchylka v průběhu transportu) farmaceut neprodleně kontaktuje monitora klinického hodnocení. Balení HLP, jichž se neshoda týká, by měla být náležitě označena a uložena odděleně od ostatních balení až do vyřešení daného nesouladu (3,13,14).

6.2. Uchovávání hodnoceného léčivého přípravku

Podmínky uchovávání HLP stanovuje zadavatel klinického hodnocení. Je vhodné preferovat skladování HLP v lékárně, zvláště u těch přípravků, které vyžadují specifické podmínky uchovávání (např. úzké teplotní rozmezí či sníženou teplotu). Z prostorových nebo logistických důvodů může být HLP skladován i přímo na oddělení, kde klinické hodnocení probíhá.

Za skladování HLP v lékárně odpovídá farmaceut. Za skladování HLP na oddělení odpovídá zkoušející. Pokud zadavatel výslovně nepožaduje pravidelné návštěvy farmaceuta za účelem kontrolování správného skladování HLP na oddělení, nejsou nutné. V opačném případě provádí farmaceut kontrolu uchovávání v pravidelných intervalech dle požadavků zadavatele a vede o ní záznam (2, 5, 9, 15).

V lékárně by měly být HLP skladovány odděleně od ostatních léčivých přípravků způsobem umožňujícím odlišit HLP z jednotlivých klinických hodnocení (13). Tento požadavek se prakticky zajistí například umístěním HLP do uzavíratelných obalů (např. kartonů) s označením identifikujícím jasně příslušné klinické hodnocení, případně zodpovědné farmaceuty. Tímto opatřením je zamezeno tomu, aby byly HLP dostupné někomu jinému než členu studijního týmu nebo osobě monitora konkrétního klinického hodnocení. Pro HLP všech probíhajících klinických hodnocení je vyhrazeno samostatné, viditelně označené skladovací místo. Může to být například zvláštní police nebo regál, nejlépe v samostatné uzamykatelné místnosti. V případě termolabilních léčiv by měla být k dispozici samostatná lednice nebo chladicí box. Pokud tomu tak není, je část lednice nebo chladicího boxu, v níž jsou HLP uskladněny, viditelně označena, např. nápisem "Léčiva pro klinická hodnocení".

V případě překročení teplotního rozmezí při skladování HLP je zapotřebí okamžitě informovat monitora příslušného KHL a zajistit nápravné opatření (kontrola nastavení lednice, kontrola uzavření dveří, případně přesun HLP do jiného chladicího zařízení). Následně se postupuje dle pokynů zadavatele, případně monitora klinického hodnocení.

V případě, že lékárna nedisponuje kalibrovaným a validovaným teploměrem nebo monitorovacím systémem, může zadavatel do lékárny dodat takové zařízení, které odpovídá jeho požadavkům. Časový interval recalibrace teploměrů je dán konstrukcí a technickým stavem teploměrů. Doba mezi dvěma následnými kalibracemi nesmí být delší než 24 měsíců. V rámci kalibrace teploměrů se zjišťuje také chyba měřidla. U termolabilních léčiv do $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ a u ostatních léčiv do $\pm 1,0^{\circ}\text{C}$ (16).

HLP nevyhovující jakosti, po uplynutí doby jejich použitelnosti, uchovávané nebo připravené za jiných než předepsaných podmínek, zjevně poškozené nebo nespotřebované či určené k likvidaci musí být příslušně označeny a uchovávány odděleně od ostatních HLP (9).

HLP obsahující omamné a psychotropní látky uvedené v příloze č. 1, 3, 4, a 5 nařízení vlády o seznamu návykových látek a přípravek je obsahující se skladují v uzamčených místnostech, jejichž stěny, stropy, podlahy, okna a dveře jsou z materiálu znesnadňujícího proniknutí ke skladovaným látkám, nebo v nepřenosných uzamykatelných schránkách z oceli nebo ve zvláštním k tomu účelu vyrobeném uzamykatelném zařízení neoddělitelně ukotveném do stěny, stropu nebo podlahy zhotovených z pevných materiálů (13,17). Trezor pro uchovávání HLP s obsahem omamných nebo psychotropních látek by měl být pro každé KHL samostatný, nebo by v rámci jednoho trezoru měly být odděleny registrované léčivé přípravky od HLP, aby se co nejméně riziko záměny (18).

6.3. Výdej hodnoceného léčivého přípravku

Způsob výdeje HLP a jeho evidenci určí zadavatel klinického hodnocení. HLP smí být vydány pouze určeným členům studijního týmu nebo přímo subjektu klinického hodnocení. Dokladem pro výdej může být žádanka nebo lékařský předpis předepsaný zkoušejícím nebo jiným lékařem, který je k tomu zkoušejícím pověřen (2, 13, 14). Doklad pro výdej musí obsahovat jednoznačné údaje o HLP a ostatní náležitosti lékařského předpisu nebo žádanky, dále je na něm uvedeno „Pro účely klinického hodnocení“ a přesné označení klinického hodnocení (2, 13).

Doklad pro výdej se opatří razítkem lékárny, datem vydání HLP a jménem a podpisem vydávajícího farmaceuta. Na jeden lékařský předpis pro klinické hodnocení lze uskutečnit pouze jeden výdej léčivého přípravku, nelze jej opakovat (2,13,19). HLP obsahující omamné a psychotropní látky uvedené v příloze č. 1, 3, 4, a 5 nařízení vlády o seznamu návykových látek se vydávají na žádanku nebo recept s modrým pruhem (13,17,19). V případě potřeby zaeviduje farmaceut vydané HLP do výdejového formuláře v dokumentaci klinického hodnocení.

Požadavky na transport HLP určuje a zabezpečuje zadavatel klinického hodnocení. Transport HLP v rámci areálu zdravotnického zařízení provádí člen studijního týmu osobně. Pokud zadavatel požaduje, provádí se transport termolabilních HLP (2-8oC) v přenosných chladicích boxech, případně s elektronickým zařízením zaznamenávajícím teplotu během přepravy. Ve zdravotnickém zařízení může být transport HLP obecně specifikován i interní směrnici.

Výdej hodnoceného léčivého přípravku subjektu klinického hodnocení

Vydává-li farmaceut HLP přímo subjektu klinického hodnocení, zkontroluje, případně doplní, náležitosti na obalu HLP a poučí subjekt o správném užívání a skladování. Na obalu HLP by měly být údaje umožňující přesnou identifikaci KHL (označení klinického hodnocení - např. číslem protokolu), šarže nebo kód identifikující obsah balení, podmínky uchovávání a doba použitelnosti, případně identifikační číslo subjektu hodnocení, název zadavatele, jméno zkoušejícího a místo klinického hodnocení, pokud nejsou uvedeny ve vysvětlujícím dokumentu určeném pro subjekt hodnocení nebo osobu podávající HLP (např. informace pro pacienta, pokyny pro užívání). Subjekt klinického hodnocení potvrdí svým jménem, podpisem, datem a časem výdeje doklad pro výdej HLP. Potvrzený doklad pro výdej HLP se založí do dokumentace KHL.

Výdej celé zásilky hodnoceného léčivého přípravku na oddělení

Člen studijního týmu, který zásilku HLP přebírá, potvrdí svým jménem, podpisem, datem a časem výdeje doklad pro výdej HLP. Originál nebo kopie dodacího listu a potvrzený doklad pro výdej HLP se založí do dokumentace KHL.

6.4. Příprava a úprava hodnoceného léčivého přípravku

Přípravou léčiva pro klinické hodnocení se rozumí příprava, včetně neúměrně náročné nebo nebezpečné úpravy jako je úprava radiofarmak, injekčně podávaných cytostatik, LP pro genovou terapii nebo LP určených pro parenterální výživu. Postup pro přípravu stanovuje zadavatel, příprava musí probíhat za podmínek schválených pro provádění klinického hodnocení. Pracoviště připravující léčivo pro klinické hodnocení je povinno postupovat v

souladu se schváleným standardním operačním postupem nebo technologickým předpisem včetně vedení záznamů o přípravě v listinné nebo elektronické podobě (2).

Úpravou léčiva pro klinické hodnocení se rozumí ředění léčivého přípravku, rozpouštění nebo ředění sirupů, prášku pro přípravu injekčního přípravku a/nebo přidání injekčního roztoku do infuze, pokud jsou prováděny v obalech určených k tomuto účelu nebo v případě sterilních léčivých přípravků pomocí zdravotnických prostředků zaručujících sterilitu. Postup pro úpravu stanovuje zadavatel, HLP mohou být upravovány pouze za podmínek schválených pro provádění klinického hodnocení. Činnosti spojené s úpravou musí být dokumentovány, a to v listinné nebo elektronické podobě (2).

Kontrolu HLP provádí připravující pracoviště podle požadavků zadavatele, minimálně však v rozsahu požadavků § 9 vyhlášky č. 84/2008 Sb. o správné lékárenské praxi (2). U připravených HLP kontroluje vydávající farmaceut vzhled, množství, obal a označení. U HLP připravených hromadně do 20 balení konečného produktu kontroluje osoba, která HLP připravila, certifikát použitých léčivých látek a pomocných látek a úplnost dokumentace. U HLP připravených hromadně v množství nad 20 balení konečného produktu se provádí vstupní, mezioperační a výstupní kontrola podle předem vypracované dokumentace. Po propuštění HLP připravených v šaržích se vzorek každé šarže uchovává po dobu použitelnosti (13).

U HLP připravovaných opakovaně na žádanku se jejich příprava a kontrola provádí podle technologického předpisu nebo podle standardního operačního postupu předem vypracovaného pro tyto případy podle § 22 vyhlášky 84/2008 Sb. o správné lékárenské praxi a obsahuje následující náležitosti (13):

- postup přípravy HLP
- složení HLP včetně množství léčivé látky případně placebo v jednotce hmotnosti nebo objemu
- určení obalového materiálu HLP
- způsob označení HLP
- podmínky uchovávání HLP
- postupy pro provádění kontrol přípravy HLP, včetně rozsahu těchto kontrol
- dobu použitelnosti HLP.

Technologický předpis je součástí dokumentace klinického hodnocení, je ověřen datem a podpisem farmaceuta a je průběžně aktualizován. Provedené změny se vyznačují tak, aby byl vždy zachován původní text, změna je opatřena datem a podpisem farmaceuta (13). Zadavatel dále odpovídá za to, že o každé přípravě HLP je veden záznam.

6.5. Balení a značení hodnoceného léčivého přípravku

Změna/narušení primárního obalu registrovaného výrobku je výrobní činnost. Balení a značení smí provádět držitel povolení k výrobě LP nebo lékárna. Lékárna smí balit a značit HLP pouze pro použití ve zdravotnickém zařízení, jehož je součástí, a je zapotřebí, aby doložila osvědčení o věcném a technickém vybavení lékárny vydané SÚKL. Značení nepodléhají přípravky, které nemají statut HLP, např. záchranná medikace, podpůrná medikace, základní medikace (baseline therapy), diagnostické přípravky aj.

Značí se primární i sekundární obal HLP v češtině, případně dalších jazycích, přičemž primární obal nesmí být narušen. U přípravků, které nebudou dále upravovány (zaslepovány), může proběhnout doplňkové značení, které však nesmí překrývat původní značení, název zadavatele, centra nebo zkoušejícího, identifikaci klinického hodnocení (kód) včetně místa, zkoušejícího a

subjektu. U přípravků, které byly zaslepeny nebo u placebo se značí na vnější obal: název zadavatele (hlavní kontakt pro případ nouze), léková forma, způsob podání, množství léčiva obsaženého v balení, číslo šarže nebo kód identifikující obsah, identifikace klinického hodnocení, identifikační kód subjektu hodnocení či místo pro jeho doplnění, údaje o době použitelnosti HLP, údaje o podmínkách uchovávání a text “pouze pro použití v klinickém hodnocení” nebo jiný text obdobného významu v českém jazyce. U vnitřních obalů, které mohou zůstat odděleny od obalů vnějších, je třeba uvést všechny údaje jako na vnějším obalu. Činnost se provádí a dokumentuje dle zásad správné výrobní praxe (20).

6.6. Příprava placebo v lékárně

Lékárna smí připravovat placebo pouze pro použití ve zdravotnickém zařízení, jehož je součástí, a je zapotřebí, aby doložila osvědčení o věcném a technickém vybavení lékárny vydané SÚKL. Placebo lze připravovat pouze ze surovin uvedených v Českém lékopise nebo vyhlášce č. 85/2008Sb, a které zároveň splňují lékopisné požadavky na kvalitu surovin (21). Popis vstupní, výstupní a mezioperační kontroly je stanoven technologických předpisem. Doba použitelnosti placebo připraveného v lékárně je 1 - 3 měsíce (22).

6.7. Změna údajů na obalu hodnoceného léčivého přípravku

Nejčastěji se jedná o změnu doby použitelnosti. Obal HLP se označí dalším štítkem, na kterém je uvedeno nové datum použitelnosti a zopakován údaj identifikující šarži konkrétního HLP. Štítkem lze přelepit původní datum použitelnosti, nikoliv ale původní šarži z důvodu zachování možnosti kontroly jakosti. Za změnu údajů na obalu HLP odpovídá zadavatel a provádí ji výrobce HLP s příslušným povolením nebo proškolený farmaceut.. Pokud toto není možné, provede značení proškolený monitor Celou změnu údajů na obalu HLP by měla kontrolovat další pověřená osoba, v případě lékárny se jedná o farmaceuta ze studijního týmu. Proces by měl být zaznamenán do protokolu, který se založí do dokumentace klinického hodnocení (15,20).

6.8. Dokumentace klinického hodnocení

Lékárna zajistí, aby dokumentaci k HLP jednotlivých klinických hodnocení vedl předem určený pracovník lékárny, který je členem studijního týmu. Dokumentace činností prováděných lékárnou je vedena dle požadavků zadavatele, a to elektronicky nebo na formulářích poskytnutých zadavatelem, minimálně však v rozsahu požadavků § 22 vyhlášky č.84/2008 Sb. a tím jsou:

- Záznamy o příjmu HLP včetně jejich šarží, reklamací z důvodu závady v jakosti, stahování HLP z oběhu, informacích o podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek, doklady o výdeji HLP, teplotě uchovávání HLP
- Technologické předpisy
- Standardní operační postupy vztahující se k přípravě a kontrole HLP, uchovávání a výdeji HLP, zpracování a předávání informací o podezření na nežádoucí účinek HLP
- Evidence návykových látek
- Recepty a žádanky na HLP obsahující návykové látky (13).

Evidence skladových zásob, příjmu a výdeje HLP se vede tak, aby bylo možno rozlišit: lékovou formu HLP, množství účinné látky obsažené v jednotce hmotnosti, objemu nebo jednotce lékové formy a dále velikost balení HLP (13). Kdykoli musí být možné doložit aktuální stav HLP, jejich pohyb a dodržení pravidel správné klinické praxe a správné lékárenské praxe (2).

Dokumentace klinického hodnocení se v lékárně uchovává tak, aby nedošlo k její záměně. Při každém podezření nebo zjištění nesprávného postupu v dokumentaci klinického hodnocení, přípravě nebo aplikaci HLP a jiných pochybení v provádění klinického hodnocení informuje lékárna zadavatele a provede záznam o události do dokumentace klinického hodnocení. Zároveň se vede systém nápravných opatření proti opakování chyb a nedostatků ve zpracování klinických hodnocení (2).

Pro HLP obsahující omamné a psychotropní látky je nutno vést evidenční knihu návykových látek a zapisovat všechny příjmy a výdeje dle požadavků vyhlášky č. 123/2006 Sb. o evidenci a dokumentaci návykových látek a přípravků. Na konci každého měsíce provádí farmaceut inventuru a také roční hlášení o příjmu, výdeji a stavu zásob omamných a psychotropních látek na SÚKL dle zákona č. 167/1998 Sb. (17, 23). Jedna evidenční kniha návykových látek je určena pro evidenci pouze jednoho klinického hodnocení a je součástí dokumentace KHL.

Na základě informací z iniciační návštěvy a z dostupných protokolů a synopsí zpracuje farmaceut standardní operační postup (SOP) pro zacházení s HLP, případně jej nechá vypracovat zadavatelem a pouze upraví a schválí. Standardní operační postup pro zacházení s HLP je součástí dokumentace klinického hodnocení a měl by obsahovat:

- identifikaci klinického hodnocení (EudraCT No, číslo Protokolu)
- kontakty na zkoušejícího, členy studijního týmu
- způsob převzetí zásilky HLP
- způsob evidence příjmu a výdeje HLP (IVRS, IWRS, vzor papírové evidence)
- místo uchovávání HLP. V případě uchovávání HLP v lékárně je nutno uvést způsob zaznamenávání teploty během uchovávání. V případě uchovávání HLP na oddělení je nutno uvést, zda je požadována kontrola uchovávání HLP na oddělení a jak často
- jméno farmaceuta, který SOP zpracoval, jméno osoby, která ho schválila a datum schválení

Pro větší přehlednost je vhodné vést celkový seznam klinických hodnocení, která v daném zdravotnickém zařízení probíhají, a který by měl obsahovat údaje jasně identifikující dané klinické hodnocení. Tedy název a číslo klinického hodnocení, jméno zadavatele, jména zkoušejících, farmaceutů, případně farmaceutických asistentů, název oddělení/kliniky, kde bude klinické hodnocení prováděno, délku trvání klinického hodnocení a jeho aktuální stav a v případě zrušení klinického hodnocení i důvod tohoto zrušení. S výhodou mohou být uvedeny i další informace, například o podmínkách uchovávání HLP. Seznam může být veden i v elektronické formě a měl by se pravidelně aktualizovat.

7. Monitorace, audit

Monitorace je dohled nad průběhem KHL prováděný monitorem příslušného KHL. Farmaceut nebo farmaceutický asistent delegovaný k činnostem pro dané KHL by si měl vyčlenit na monitorovací návštěvu dostatek času. Dále je potřeba, aby lékárna zajistila oddělený prostor pro audit/kontrolu správnosti vedení dokumentace klinického hodnocení tak, aby pracovníci zadavatele, resp. CRO, neměli přístup k dokumentaci jiných klinických hodnocení. Lékárna by měla zpřístupnit v průběhu monitorace nebo případného auditu prostory určené pro uchovávání KHL a potřebnou dokumentaci (1,2,4). O monitoracích, případně auditech je vhodné vést písemný nebo elektronický záznam, zejména v případě, že jejich zaznamenávání není součástí dokumentace poskytnuté zadavatelem.

8. Ukončení klinického hodnocení

Klinické hodnocení většinou bývá ukončeno za standardních podmínek stanovených zadavatelem na začátku klinického hodnocení. Vyskytne-li se v souvislosti s prováděním klinického hodnocení nebo vývojem HLP nová skutečnost, která může ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení, jsou zadavatel a zkoušející povinni přijmout okamžitá opatření k ochraně subjektů hodnocení před hrozícím nebezpečím a je-li to nutné, klinické hodnocení předčasně ukončit (3).

Recepty či žádanky se uchovávají jako zdrojová dokumentace, nepředávají se zdravotním pojišťovněm a i po ukončení KHL zůstávají ve zdravotnickém zařízení archivovány spolu s ostatní dokumentací. Po ukončení klinického hodnocení předá farmaceut dokumentaci ke klinickému hodnocení monitorovi KHL oproti podepsanému písemnému prohlášení, ve kterém se monitor jakožto zástupce zadavatele KHL zavazuje uložit dokumentaci klinického hodnocení podle požadavku protokolu a legislativy po celou požadovanou dobu archivace. Prohlášení je zpracováno ve dvou vyhotoveních, jedno dostává zadavatel klinického hodnocení a druhé zůstává uchováno v lékárně. V případě, že dokumentace zůstává po dohodě se zadavatelem v lékárně, je uložena na předem stanoveném místě s vyznačením roku, kdy končí povinnost archivace.

Dokumentaci o klinickém hodnocení jsou povinni zadavatel, zkoušející nebo zdravotnické zařízení, pokud je zkoušející jeho zaměstnancem, uchovávat nejméně po dobu 15 let od ukončení klinického hodnocení (1, 3, 24). Podle interních směrnic daného zdravotnického zařízení nebo požadavků zadavatele může být stanoveno i déle. Zejména ve větších zdravotnických zařízeních je vhodné, aby byla dokumentace po ukončení KHL uchovávána na jednom místě, např. v nemocničním archivu (14). Dokumentaci vztahující se obecně k zacházení s omamnými a psychotropními látkami je nutno uzavřít a uchovávat po dobu 5 let (16, 23).

9. Likvidace

Likvidace nespotebovaných HLP nebo HLP s prošlou dobou expirace se provádí podle požadavků zadavatele, se kterými je farmaceut seznámen již na začátku klinického hodnocení.

Náklady vzniklé lékárně s odevzdáním nepoužitelných léčiv klinického hodnocení a jejich odstraněním hradí zadavatel.

Nespotřebovaná = „nepoužitelná léčiva“ klinického hodnocení musí být odstraněna včetně jejich obalů tak, aby nedošlo k ohrožení života a zdraví lidí nebo zvířat anebo životního prostředí (13). Postupuje se stejně jako při nakládání s nebezpečnými odpady, včetně jejich evidence podle zvláštního právního předpisu, kterým je zákon č. 185/2001 Sb. (25). Dle tohoto zákona odstraňování nepoužitelných léčiv provádí právnické nebo fyzické osoby se souhlasem k této činnosti. Osoby odstraňující „nepoužitelná léčiva“ musí vést a uchovávat evidenci a doklady o likvidaci odstraňovaných léčiv.

O předání nespotebovaných HLP monitorovi nebo distribuční firmě se sepíše záznam, který se založí do dokumentace klinického hodnocení.

Za obdobných podmínek je nutné zlikvidovat i veškeré obaly od využitých HLP, vyjma použitých lahviček od cytostatik, které se nikdy neuchovávají, ale likvidují ihned po přípravě.

Preferencí je, aby likvidace KHL proběhla v režii zadavatele mimo zdravotnické zařízení. Pokud probíhá ve zdravotnickém zařízení, většinou se řídí interní směrnicí o nakládání s odpady, případně dalšími požadavky zadavatele.

10. Odborné předpoklady a požadavky na zaměstnance lékárny

Odborným předpokladem pro farmaceuta je absolvování 5letého studia v magisterském studijním programu v oboru farmacie. U farmaceutického asistenta je to absolvování nejméně tříletého studia v oboru diplomovaný farmaceutický asistent (10,11). Pro členy studijního týmu se doporučuje aktivní znalost anglického jazyka. Vhodná je pravidelná účast členů studijních týmů na školení správné klinické praxe (GCP) s dokladem o absolvování. Toto školení by měl zajistit zadavatel, který jej požaduje pro své KHL, ze strany zadavatele většinou bývá požadavek na jeho aktuálnost maximálně dva roky. Častou nevýhodou školení pořádaného zadavatelem může být omezená platnost pouze pro konkrétní KHL, z tohoto důvodu je doporučovanou variantou absolvování obecně platného kurzu správné klinické praxe (zaštitěného regulační autoritou - v našich podmínkách SÚKL, alternativou s jistou mírou širší platnosti může být např. kurz organizovaný některou CRO ve spolupráci se zdravotnickým zařízením, ve kterém pravidelně probíhají klinická hodnocení a jehož zaměstnanci jsou do této činnosti zapojeni).

11. Použité zkratky

CRO - Contract Research Organisation, smluvní výzkumná organizace

ČR- Česká republika

EU -Evropská unie

GCP – good clinical practice (správná klinická praxe)

HLP - hodnocený léčivý přípravek

IVRS – Interactive Voice Response System

IWRS – Interactive Web Response System

KHL – klinické hodnocení léčiv

LP - léčivý přípravek

MZČR - Ministerstvo zdravotnictví ČR

MŽPČR - Ministerstvo životního prostředí ČR

SOP - Standardní operační postup

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

Datum předpokládané aktualizace: 11/2018

12. Informační zdroje a literatura

- [1] Vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků.
- [2] Pokyn SÚKL LEK-12 ze dne 5.12.2008 o podmínkách pro klinická hodnocení léčivých přípravků v lékárnách.
- [3] Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů.
- [4] Pokyn SÚKL KLH 10, verze 1 ze dne 9.6.2011 o vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe.
- [5] Pokyn SÚKL KLH 17, verze 1 ze dne 10.6.2011 Zkoušející.
- [6] Pokyn SÚKL KLH 16 ze dne 10.6.2011 Zadavatel.
- [7] Strnadová V., Svobodník A., Křepelka F. Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků. 1. vydání. Praha: Grada, 2007: 150s.
- [8] Presentace ze semináře č. 5. SÚKL [online]. c2014 [cit.25. 8.2014]. <<http://www.sukl.cz/sukl/presentace-ze-seminare-c-5>>.
- [9] Svobodník A, Demlová R, Pecen L. Klinické studie v praxi. 1. vydání. Brno: Facta Medica, s.r.o.; 2014, 232s, in press.
- [10] Zákon č. 95/2004 Sb. o podmínkách získávání a uznávání odborné způsobilosti a specializované způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání lékaře, zubního lékaře a farmaceuta, v platném znění. Dostupné na: www.portal.gov
- [11] Zákon č. 96/2004 Sb. o podmínkách získávání a uznávání způsobilosti k výkonu nelékařských zdravotnických povolání a k výkonu činností souvisejících s poskytováním zdravotní péče a o změně některých souvisejících zákonů, v platném znění. Dostupné na: www.portal.gov.
- [12] Vyhláška č. 55/2011 Sb. o činnostech zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků. Dostupné na www.portal.gov.
- [13] Vyhláška č. 84/2008 Sb. o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících LP.
- [14] Professional Guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials, verze I, 2013, dostupné na www.rpharms.com
- [15] Otázky ke klinickému hodnocení humánních přípravků. SÚKL[online]. c2014 [cit. 21. 11. 2014]. < <http://www.sukl.cz/leciva/otazky-ke-klinickemu-hodnoceni-humannich-lecivych-pripravku>>.
- [16] Pokyn SÚKL DIS-15 ze dne 6.11.2013 Sledování a kontrola teploty při skladování a přepravě.
- [17] Zákon č. 167/198 o návykových látkách, v platném znění. Dostupné na: www.portal.gov.
- [18] Presentace ze semináře č. 5. SÚKL [online]. c2014 [cit.25.8.2014]. <<http://www.sukl.cz/sukl/presentace-ze-seminare-c-5>>.
- [19] Vyhláška č. 54/2008 Sb. o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů, v platném znění. Dostupné na: www.portal.gov.
- [20] Pokyn SÚKL VYR32 doplněk 13 verze 1 ze dne 31.7.2010 výroba hodnocených léčivých přípravků.
- [21] Vyhláška č. 85/2008 Sb. o stanovení seznamu léčivých látek a pomocných látek, které lze použít pro přípravu léčivých přípravků.
- [22] Pokyn SÚKL LEK-5 verze 3 s platností od 10.6.2014 Doporučené doby použitelnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárně.
- [23] Vyhláška č. 123/2006 Sb. o evidenci a dokumentaci návykových látek a přípravků.
- [24] Vyhláška č. 98/2012 Sb., o zdravotnické dokumentaci, v platném znění. Dostupné na: www.portal.gov.
- [25] Zákon č. 185/2001 Sb. o odpadech a o změnách některých dalších zákonů.