

Klinické hodnocení léčiv z pohledu farmaceuta

Slavomír Strašík, Milan Vegerbauer

Nemocniční lékárna, FN Motol, Praha

V Evropě je schvalováno přibližně 4 000 klinických hodnocení ročně. Činnosti vztahující se k provádění klinických hodnocení a jejich dokumentace jsou vázány přísnými pravidly, jež vycházejí ze zásad Správné klinické praxe (GCP) a řady právních norem. V České republice je to především vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách hodnocení léčivých přípravků. Požadavky dané touto vyhláškou přinesly lékárnám potřebu jejich praktického řešení. Z těchto důvodů bude v článku hlavní pozornost věnována nastínění základních pravidel a předpisů, ze kterých činnosti farmaceuta v rámci klinického hodnocení vycházejí, důraz bude kladen na popis těchto činností a požadavků k jejich dokumentaci, stejně jako na hledisko nezbytnosti odborných předpokladů a znalosti potřebných zásad a nařízení.

Klíčová slova: klinické hodnocení léčiv, hodnocené léčivé přípravky, lékárna.

Clinical trials of medicines as seen by a pharmacist

Approximately 4 000 clinical trials are authorised in Europe each year. Activities related to providing of clinical trials and their documents are connected with very strict rules which are derived from principles of Good Clinical Practice (GCP) and legal rules. In the Czech Republic, it means especially decree No. 226/2008 Coll. on good clinical practice and detailed conditions of clinical trials on medicinal products. Requirements defined in this decree brought to pharmacies needs how they could be practically figured out. Because of these reasons major attention of the article will be paid to basic rules and directives which determinate the role of pharmacist in clinical trials. The activities of the pharmacists related to clinical trials, requirements on documents and needs of specialized skills and strong knowledge of necessary rules and directives will be described in this article.

Key words: clinical trials, investigational medicinal products, pharmacy.

Prakt. Lékáren. 2014; 10(5): 193–197

CRO – contract research organisation (smluvní výzkumná organizace). Viz tabulka 1.

ČR – Česká republika

EMA – European Medicines Agency (Evropská léková agentura)

FDA – U.S. Food and Drug Administration (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států)

GCP – Good Clinical Practice (Správná klinická praxe). Soubor opatření sloužící 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.

IMP – Investigational Medicinal Products. Hodnocené léčivé přípravky (testovaný přípravek, srovnávací přípravek, placebo). Viz tabulka 1.

IVRS – Interactive Voice Response System. Elektronický systém sloužící k zaznamenávání a generování dat a koordinaci úkonů pro dané klinické hodnocení.

MZČR – Ministerstvo zdravotnictví České republiky

MŽP – Ministerstvo životního prostředí

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

přípravků vyhláška č. 226/2008 Sb. Tato vyhláška nepřímo stanovuje i úlohu lékárny v procesu klinického hodnocení léčivých přípravků. Poukazuje na to zejména §19, odstavec 1, písmeno d: „Hodnocené léčivé přípravky jsou připravovány, upravovány, kontrolovány, uchovávány a vydávány v souladu se správnou lékařskou praxí, osoby, které zajišťují uvedené činnosti, musí splňovat odborné předpoklady“ (1). S výjimkou medicínálních plynů, infuzních roztoků, očkovacích látek a radiofarmak musí být hodnocené léčivé přípravky (tzv. *investigational medicinal products* – IMP) dodávány do lékárny (2). Změnilo se tak celkové vnímání klinického hodnocení z pohledu farmaceuta a jeho přístupu. Nové podmínky určené výše zmíněnou vyhláškou změnil v tomto směru od roku 2008 v ČR situaci a zvyklosti dané do té doby. A to jak na straně zadavatelů a monitorů klinických hodnocení, tak na straně státních institucí a samozřejmě i lékáren, které v mnohých případech nebyly materiálně, prostorově, ani odborně na klinické hodnocení léčiv připraveny. Až doplnění vyhlášky dalšími průvodními nařízeními a pokyny SÚKL nakonec postupně vneslo do systému potřebnou rovnováhu.

Vysvětlení důležitých pojmů zmiňovaných v dalším textu poskytuje tabulka 1.

Rozdělení klinického hodnocení

Klinické hodnocení léčiv můžeme označit jako systematické testování zkoumané látky pro-

váděné na určitých skupinách populace (subjektech hodnocení) za účelem zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické účinky, či stanovit nežádoucí účinky a ověřit bezpečnost nebo účinnost hodnoceného léčivého přípravku nebo přípravků.

Klinická hodnocení můžeme rozdělit z hlediska charakteru zadavatele, kterým může být farmaceutická společnost nebo odborná společnost (pak se jedná o tzv. „akademické studie“). Farmaceutická společnost musí ze zákona poskytovat hodnocený léčivý přípravek bezplatně, zatímco u akademických studií tomu tak být nemusí (4). Klinická hodnocení obecně nejsou hrazena ze zdravotního pojištění (5). V Evropě je schváleno přibližně 4 000 klinických hodnocení ročně, z toho je asi 61 % sponzorováno farmaceutickým průmyslem (6).

Pro lékárnu jako pracoviště podílejí se na zacházení s hodnoceným léčivým přípravkem je důležité praktické rozdělení klinických hodnocení na ta, která vyžadují úpravu nebo přípravu hodnoceného léčivého přípravku v lékárně, a ta, které další manipulaci vázanou na pracoviště lékárny nevyžadují. Pro farmaceuta pak dále může být důležité i hledisko výdeje hodnoceného léčivého přípravku, a to na výdej hodnoceného léčivého přípravku přímo subjektu hodnocení (neboli pacientovi), nebo výdej určenému členovi studijního týmu.

Úvod

V ČR upravuje pravidla správné klinické praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčivých

Tabulka 1. Základní pojmy a jejich význam pro farmaceuta (1, 2, 4, 8, 10, 13, 19)

Pojem	Vysvětlení	Význam pro farmaceuta
Zadavatel	Dle textů GCP je označován jako sponzor. Fyzická nebo právnická osoba, organizace, která je odpovědná za zahájení, průběh a ukončení klinického hodnocení. Vypracuje protokol a určí zkoušejícího. Odpovídá za jednání s etickou komisí a SÚKLe a podává SÚKLu informace a zprávy o zahájení a průběhu klinického hodnocení. Zadavatel nemusí vždy financovat klinické hodnocení (např. u akademických studií nebo je-li zadavatelem zkoušející). Zadavatel je také povinen zabezpečit, aby zkoušející řádně vedl dokumentaci vztahující se k danému klinickému hodnocení.	Poskytuje veškeré klíčové dokumenty vztahující se ke klinickému hodnocení a dovolující hodnotit jeho provedení a kvalitu získaných údajů, pro farmaceuta má význam protokol klinického hodnocení, který určuje zacházení s IMP. Většinou financuje klinické hodnocení a obvykle i dodává hodnocený léčivý přípravek zdarma do centra. Má oprávnění provádět audit.
CRO	Osoba nebo organizace (obchodní, akademická nebo jiná) smluvně zavázaná zadavateli k zajištění jedné nebo více povinností či funkcí zadavatele, vztahujících se ke klinickému hodnocení.	Představuje spojení mezi zadavatelem a centrem klinického hodnocení a zprostředkovává vzájemné požadavky. Je zaměstnavatelem monitora. V současnosti nejčastější praxe.
Zkoušející	Osoba odpovědná za provádění klinického hodnocení v místě jeho realizace. Je-li více zkoušejících, je ustanoven jeden jako hlavní zkoušející. Odpovídá za jmenování a kvalifikaci členů studijního týmu, za průběh klinického hodnocení v centru (výběr subjektů hodnocení, randomizaci, screening, skladování IMP) a za vedení veškeré dokumentace.	Vybírá členy studijního týmu a deleguje je k jednotlivým činnostem. Nese odpovědnost za řádné vedení klinického hodnocení v centru a související dokumentaci.
Monitor	Zajišťuje a dohlíží, aby zkoušející postupoval v souladu s protokolem, GCP a platnou legislativou. Určuje ho zadavatel, případně CRO (taktéž odpovídá za jeho kvalifikaci).	Spojení mezi zadavatelem a zkoušejícím, kontroluje řádné vedení klinického hodnocení a dokumentace. Poskytuje potřebné informace a řeší problémy, které se v centru mohou vyskytnout. Komunikuje s centrem před zahájením klinického hodnocení a po celou dobu jeho průběhu až do ukončení.
Hodnocený léčivý přípravek (IMP)	Léková forma léčivé látky nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (tzv. placebo), které se testují nebo používají pro srovnání v klinickém hodnocení. Hodnocený léčivý přípravek může být i již registrovaný léčivý přípravek, pokud je připravován nebo používán způsobem odlišným od schválené lékové formy, nebo je používán v neregistrované indikaci.	Pověřený farmaceut je odpovědný za jeho příjem, uchovávání, zacházení s ním, přípravu, úpravu, označování a výdej.
Protokol	Základní a klíčový dokument pro klinické hodnocení. V průběhu klinického hodnocení může mít jeden nebo i několik dodatků. Dokument, který podrobně popisuje cíle, plán, metodologii, statistickou rozvalu a uspořádání klinického hodnocení. Protokol obvykle také obsahuje základní informace a logické zdůvodnění klinického hodnocení. Náležitosti protokolu jsou uvedeny v příloze 1 vyhlášky č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi.	Zdroj informací o průběhu klinického hodnocení. Zde je uvedena základní charakteristika IMP.
Subjekt hodnocení	Fyzická osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného léčivého přípravku nebo jako člen srovnávací nebo kontrolní skupiny. Chrání ho kromě morálky lékaře stanoviska etické komise.	Pacient, uživatel hodnoceného léčivého přípravku. V případě, že přebírá hodnocený léčivý přípravek z lékárny, farmaceut dbá na jeho dostatečnou edukaci ke správnému uchovávání, zacházení a užívání.
Studijní tým	Pracovníci zdravotnického zařízení, ve kterém probíhá dané klinické hodnocení, podílející se na jeho realizaci.	Kromě zkoušejícího lékaře může zahrnovat sestry a zaměstnance dalších pracovišť (oddělení klinické biochemie, zobrazovacích metod, lékárny), případně studijního koordinátora.

Podklady pro klinické hodnocení léčiv ve zdravotnickém zařízení a jeho průběh

Podle vyhlášky č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi začíná klinické hodnocení podpisem prvního informovaného souhlasu subjektem hodnocení nebo jeho zákonným zástupcem. Klinické hodnocení nesmí začít dříve, než zadavatel obdrží schválení příslušných autorit – SÚKL, příslušná etická komise, případně dalších (MZČR, MŽP), které musí dostat k posouzení příslušnou dokumentaci, protokol klinického hodnocení včetně jeho doplňků a znění informovaného souhlasu. Před začátkem klinického hodnocení je nezbytné i podepsání smlouvy mezi zkoušejícím nebo zdravotnickým zařízením (pokud je zkoušející zaměstnancem zdravotnického zařízení) a zadavatelem a pojištění odpovědnosti za škodu. Tyto dokumenty bývají uloženy v centru klinického hodnocení

jako součást studijní dokumentace (1). Lékárna může být zahrnuta ve smlouvě mezi zadavatelem a zdravotnickým zařízením, jehož je součástí, nebo může mít smlouvu separátní, pokud je soukromým subjektem. V ideálním případě je ve smlouvě detailně popsán rozsah činností a povinností lékárny v rámci spolupráce na daném klinickém hodnocení.

Pro zadavatele (farmaceutickou firmu, případně CRO, akademický subjekt) ovšem začíná klinické hodnocení často mnohem dříve než pro studijní tým. Začátku klinického hodnocení předchází schůzky se zkoušejícím. Zjišťuje se, zda je klinické hodnocení v daném centru proveditelné, a to nejen z hlediska profilu a počtu pacientů, ale i materiálního, prostorového nebo personálního vybavení. Zkoušející by si měl na tyto schůzky vyčlenit dostatek času a věnovat potřebnou pozornost protokolu nebo jeho synopsi, aby měl přehled o náročnosti daného klinického hodnocení

(7). Z pohledu lékárny se může stát, že primárním cílem pro zadavatele je domluva se zkoušejícím a lékárna představuje jen marginální záležitost. Může to pak vést k situaci, kdy se až v průběhu klinického hodnocení zjistí, že lékárna nedisponuje potřebným zařízením pro proveditelnost daného klinického hodnocení (např. kalibrované váhy, mrazicí zařízení, laminární box a podobně). Vzniklé problémy mohou být potom řešitelné formou dodatků ke smlouvě (1).

Zahájení klinického hodnocení také předchází setkání zkoušejících (tzv. *investigator meeting*). Cílem setkání je zajistit, aby všichni zkoušející měli potřebné a identické informace a znali požadavky na provádění klinického hodnocení. V případě, že se neúčastní všichni členové studijního týmu, zajistí účastníci setkání předání informací ostatním členům studijního týmu (8).

Při oficiálním zahájení klinického hodnocení ve zdravotnickém zařízení (tzv. *iniciaci*) již

musí být vydáno souhlasné stanovisko etické komise a SÚKLu (4). Sejde se při ní celý studijní tým a bývá časově náročná (8). Proto je hlavně u zkoušejícího potřebné, aby si na ni vyčlenil dostatek času. S ohledem na to, že ne všechny procesy se týkají všech členů studijního týmu, není nutné, aby se průběhu celé iniciace účastnil každý člen týmu. Monitor většinou proškolí příslušnou část týmu, kterého se daná problematika týká, např. sestry k odebírání vzorků, farmaceuty k zacházení s hodnocenými přípravky. Toto proškolení by mělo být zaprotokolováno ve speciálním formuláři (tzv. „training log“).

Jednotliví členové studijního týmu podepíší také formulář, kterým je zkoušející pověřuje ke konkrétním činnostem v rámci klinického hodnocení a který je součástí dokumentace klinického hodnocení (tzv. *delegation* nebo *authorisation log*) (8). Zahajovací schůzky pro klinické hodnocení by se měl účastnit i farmaceut, buď přímo na oddělení, kde se schůzka koná, nebo nepřímo tak, že monitor odpovědný za klinické hodnocení navštíví lékárnu, což je mnohem častější praxí. Monitor kromě proškolení farmaceuta může, pokud mu to zadavatel nařídí, zkontrolovat prostorové a materiální vybavení lékárny pro dané klinické hodnocení (zejména pokud je to první návštěva monitora v lékárně). Kromě školení, jak zacházet s hodnoceným léčivým přípravkem, a obeznámení farmaceuta s povinnostmi, které budou spojeny s jeho spoluúčastí na klinickém hodnocení, bývají často v průběhu zahajovací schůzky diskutována některá sporná témata, která nejsou přesně definována v protokolu nebo ve smlouvě. Mohou se týkat zejména okolností způsobu výdeje hodnoceného léčivého přípravku (zda subjektům hodnocení nebo určeným členům studijního týmu), formy dokladů o výdeji (zda bude probíhat na recept nebo žádanku a jejich formát) a podobně. Detailně je diskutováno i dodávání hodnoceného léčivého přípravku, potvrzování jeho příjmu, případně příprava a likvidace (9). Návštěva lékárny nebo přítomnost farmaceuta při iniciační schůzce, případně při návštěvě monitora před zahájením klinického hodnocení (tzv. *pre-study visit*), bývá někdy z pohledu monitora opomenuta. Zvláště v případech, že hodnocený přípravek podléhá další manipulaci, kterou mohou provádět pouze farmaceuti (např. příprava cytostatik), by se takovéto opomenutí stávat nemělo.

Sporným faktem je přítomnost hodnoceného léčivého přípravku v centru ještě před začátkem klinického hodnocení. Je to poměrně častý a oblíbený postup zadavatelů. Zadavatel většinou

argumentuje tvrzením, že v průběhu zahajovací schůzky (tzv. iniciace) potřebuje hodnocený léčivý přípravek v centru kvůli proškolení k zacházení a vedení evidence (7). Veškeré zaškolení studijního týmu (tedy i farmaceutů) probíhá ale až v průběhu iniciační návštěvy. Proškolení, jak s hodnoceným léčivým přípravkem zacházet, je zaprotokolováno. Z těchto důvodů je problematické přijímat, uchovávat, případně vydávat hodnocený léčivý přípravek před oficiálním začátkem klinického hodnocení na oddělení, tedy v čase, kdy farmaceut ještě oficiálně není řádně proškolen, jak s hodnoceným léčivým přípravkem zacházet, a v podstatě není ještě oficiálně členem studijního týmu. Někteří zadavatelé volí jako řešení vzorek hodnoceného léčivého přípravku (tzv. *training kits*), který má monitor k dispozici jako demonstrační. Používají se hlavně u lékových forem náročnějších na manipulaci (např. inhalátor).

Úkoly farmaceuta jsou v průběhu klinického hodnocení určeny protokolem daného hodnocení a platnou legislativou. Na průběh ze strany zadavatele dohlíží monitor (1, 10). Během klinického hodnocení se může objevit i několik auditů. Audit slouží jako kontrola a měl by být nezávislý. Je definován jako systematické a nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení, jež má určit, zda byly realizovány a zaznamenány činnosti vztahující se ke klinickému hodnocení a přesně hlášeny údaje dle protokolu, standardních pracovních postupů zadavatele, GCP a platné legislativy (11). Audit může provádět jak zadavatel, tak i nezávislá instituce (např. SÚKL). Zkoušející je povinen si vymezit čas na audit a informovat o něm zadavatele. Nález auditů z hlediska lékárny se týkají většinou nedodržení protokolu, nesprávného skladování hodnocených léčivých přípravků nebo jejich výdejů (8). Výsledky auditu, pokud jsou závažné, mohou ovlivnit další budoucnost klinického hodnocení na centru. Audity mohou být plánované zadavatelem od začátku klinického hodnocení, nebo vynucené, pokud se v centru vyskytují problémy.

Činnosti lékárny v rámci klinického hodnocení léčiv

Příjem hodnocených léčivých přípravků

O zásilce hodnocených léčivých přípravků v ideálním případě informuje farmaceuta monitor nebo elektronický systém (IVRS). Zásilka většinou obsahuje jeden nebo několik teploměrů, které měří teplotu v průběhu transportu. Po přijetí hodnoceného léčivého přípravku

farmaceut zpravidla teploměr vypne, provede kontrolu teplotních podmínek během přepravy a od té chvíle je odpovědný za skladování hodnoceného léčivého přípravku až do okamžiku jeho výdeje do centra nebo subjektu hodnocení. Farmaceut nebo farmaceutický asistent provede kusovou kontrolu počtu dodaných balení hodnoceného léčivého přípravku, zkontroluje jejich šarži, expiraci a případné poškození během transportu (9).

Přijetí potvrdí na dodací list. V některých případech zadavatel požaduje zastavení teploměru až zkoušejícím v centru, takže je teplota zaznamenávána i v průběhu skladování v lékárně. Bývá to většinou v případech, kdy lékárna nedisponuje certifikovaným teploměrem nebo přímo kalibrovaným měřicím systémem.

Hodnocené léčivé přípravky musí být řádně označeny (1). Součástí klinického hodnocení léčiv mohou být jak neregistrované, tak registrované léčivé přípravky (4). Za jejich označení odpovídá zadavatel, který může tuto povinnost, především v případě registrovaných přípravků, smluvně přenést na další subjekty (distributor nebo lékárna). Tato činnost je protokolována.

Pokud se v průběhu klinického hodnocení stane, že zadavatel na základě stabilitních zkoušek prodlouží expiraci hodnoceného léčivého přípravku, je potřeba hodnocený léčivý přípravek znovu označit dle nastalé skutečnosti. Celý proces se nazývá přeznačování (*relabeling*). Může jej provést výrobce s příslušným povolením, farmaceut nebo jiný pověřený zdravotnický pracovník, případně monitor. Novým datem lze přelepit datum původní, nikoli ale číslo šarže (kvůli zachování možnosti kontroly jakosti). Celý proces by měla kontrolovat minimálně další osoba a měl by být zaznamenán do protokolu (12, 13).

Uchovávání hodnocených léčivých přípravků

Hodnocené léčivé přípravky (registrované i neregistrované) by měly být jak v lékárně, tak v centru skladovány odděleně od ostatních léčivých přípravků, aby se zabránilo riziku záměny (13). V některých případech zadavatel trvá na požadavku, aby hodnocené léčivé přípravky byly v průběhu klinického hodnocení skladovány v samostatném uzamykatelném prostoru (např. uzamykatelná skříňka), vyčleněném pouze pro dané klinické hodnocení a přístupném pouze pověřeným osobám. Důvodem mohou být obavy o zachování patentové ochrany.

Důležitá je striktní dodržování skladovacích podmínek. Podmínky uchovávání určuje zadava-

tel. Ne všechny lékárny disponují certifikovaným systémem pro kontinuální měření teplot. V tom případě má farmaceut povinnost vyplňovat protokolem určený formulář pro záznam teplot (tzv. *temperature log*), kde v časových intervalech zapisuje teploty dle přesně stanovených pokynů (1, 2). Pokud zadavatel nedůvěřuje teploměru v lékárně nebo lékárna nedostatečně deklaruje jejich kalibraci, bývá častou praxí i ve větších zařízeních, že zadavatel dodá teploměr, který odpovídá jeho požadavkům (14).

Příprava, úprava hodnocených léčivých přípravků

U některých protokolů je požadována příprava nebo úprava hodnoceného léčivého přípravku. Důvodem mohou být nedostačující stabilita hodnoceného léčivého přípravku, vyšší nároky na bezpečnost účastníků klinického hodnocení nebo požadavek na skrytí identity hodnoceného léčivého přípravku (tzv. zaslepení).

Úpravou hodnoceného léčivého přípravku se rozumí rozpouštění nebo ředění sirupů, prášků pro přípravu injekčního roztoku a/nebo přidání injekčního roztoku do infuze. Úpravu hodnoceného léčivého přípravku lze provádět pouze v lékárnách nebo ve zdravotnických zařízeních. Postup pro úpravu stanovuje zadavatel, úprava musí probíhat za podmínek schválených pro klinické hodnocení a činnosti s ní spojené musí být dokumentovány.

Přípravou hodnoceného léčivého přípravku se rozumí příprava, včetně neúměrně náročné nebo nebezpečné úpravy, jako je úprava injekčně podávaných cytostatik nebo přípravků určených pro parenterální výživu, týká se také radiofarmak a léčivých přípravků pro genovou terapii. Tato příprava musí probíhat v lékárně (případně na pracovištích nukleární medicíny, pokud se jedná o radiofarmaka), která je k tomu prostorově, materiálně a personálně vybavena (2, 14). Postup pro přípravu stanovuje zadavatel, příprava musí probíhat za podmínek schválených pro provádění klinického hodnocení. Pracoviště připravující hodnocený léčivý přípravek je povinno postupovat v souladu se schváleným standardním operačním postupem nebo technologickým předpisem včetně vedení záznamů o přípravě v listinné nebo elektronické podobě. (2) Farmaceut nebo farmaceutický asistent musí dodržovat platnou legislativu (vyhláška č. 84/2008, Sb. o správné lékárenské praxi).

Z pohledu nároků na čistotu prostor je nejméně náročná magistraliter příprava. Přípravu perorálních nebo topických lékových forem

obvykle zajišťuje oddělení individuální přípravy (14). V případě sterilní přípravy je do procesu klinického hodnocení zapojeno oddělení vybavené prostory s vyššími nároky na čistotu (pracovní boxy s laminárním prouděním vzduchu a předepsanou třídou čistoty). Příprava cytostatik se realizuje na odděleních schválených příslušnou autoritou (SÚKL). Pouze v odůvodněných případech může probíhat příprava v místě klinického hodnocení, výjimky schvaluje SÚKL (15). Příprava je detailně popsána v dokumentaci ke klinickému hodnocení, kterou poskytuje zadavatel.

Výdej hodnocených léčivých přípravků

Hodnocené léčivé přípravky mohou být vydávány v lékárně jak členům studijního týmu, tak přímo subjektům hodnocení, a to na žádanku nebo recept, na kterých je vyznačeno, že se jedná o klinické hodnocení. Dále je vhodné specifikovat, o jaké klinické hodnocení se jedná, např. číslem protokolu nebo názvem klinického hodnocení.

Hodnocený léčivý přípravek obvykle přebírá z lékárny některý z členů studijního týmu pověřený zkoušejícím. Převzme jej do příslušného centra, kde je za další manipulaci plně odpovědný zkoušející nebo osoba jím pověřená (1, 10). Farmaceut v případě dohody se zadavatelem může kontrolovat podmínky skladování (13). V minulosti byla tato činnost podmíněná pokynem SÚKL a prováděna jednou měsíčně. SÚKL ale tuto povinnost již zrušil a v současné době se jedná spíše o doporučení. Někteří zadavatelé proto od měsíční kontroly skladování farmaceutem upustili.

Subjektu hodnocení jsou v lékárně zpravidla vydávány lékové formy hodnocených léčivých přípravků, u kterých není podání komplikované (např. tablety). Farmaceut označí hodnocený léčivý přípravek číslem subjektu hodnocení a jménem zkoušejícího, pokud již tak neučinil zadavatel. Také se přesvědčí, jestli je na každém balení označení „pro účely klinického hodnocení“ (2). Na závěr poučí subjekt hodnocení o správném způsobu užívání a uchovávání hodnoceného léčivého přípravku. Při výdeji na recept není vybírán regulační poplatek (2). V některých případech vyžaduje zadavatel k dokladování výdejů svůj vlastní formulář.

Při každém výdeji musí být na příslušném dokladu o výdeji řádně vyznačena vydávaná šarže nebo identifikační číslo hodnoceného léčivého přípravku a čas výdeje (např. u termolabilních látek). Přebírající osoba stvrdí převzetí hodnoceného léčivého přípravku podpisem (2, 16).

Vlastní transport hodnocených léčivých přípravků ve zdravotnickém zařízení (zejména větších nemocnicích) může být specifikován interní směrnici.

Veškerý pohyb (příjem a výdej) hodnocených léčivých přípravků je dokumentován pomocí určeného formuláře (tzv. *accountability logu*). Vytváří ho zadavatel a za vedení zodpovídá zkoušející nebo jím pověřená osoba (většinou sestra nebo farmaceut). Vyplňuje se datum příjmu a výdeje, šarže a expirace, případně číselný kód pro identifikaci obsahu balení hodnoceného přípravku a iniciály nebo podpis odpovědného člena studijního týmu. Při výdeji subjektu hodnocení zapisuje farmaceut do formuláře zpravidla i jeho přidělené identifikační číslo (číslo subjektu hodnocení). Formulář musí být veden tak, aby bylo vždy možné dohledat, kde se v daný okamžik hodnocený léčivý přípravek nachází, resp. kdy byl vydán do centra nebo subjektu hodnocení.

Likvidace hodnocených léčivých přípravků

Po skončení klinického hodnocení je nutné zlikvidovat všechna využitá i nevyužitá balení a obaly hodnocených léčivých přípravků. Využitá balení (respektive jejich obaly) se shromažďují, subjekty hodnocení je vrací buď do lékárny nebo do centra, neboť mohou i při dostatečné compliance obsahovat zbytky hodnoceného léčiva. Nevyužitá balení mohou být taková, kterým skončila expirace, nebo taková, kterým expirace ještě neskončila, ale nebyla využita do ukončení klinického hodnocení. Při nakládání s nepoužitelnými hodnocenými léčivými přípravky se postupuje stejně jako při nakládání s nebezpečnými odpady a musí být odstraněny včetně jejich obalů tak, aby nedošlo k ohrožení života nebo zdraví lidí nebo zvířat anebo životního prostředí (4). Likvidaci zajišťuje zadavatel v souladu s platnými právními předpisy a je za ni zodpovědný včetně náležité dokumentace (1, 2). Preferencí je, aby likvidace proběhla v režii zadavatele mimo území ČR.

V některých případech se zdravotnické zařízení smluvně zaváže k zlikvidování nepoužitelných hodnocených léčivých přípravků. Je třeba ale brát v úvahu, že zadavatel zpravidla požaduje certifikát dokladující likvidaci, případně podpis osoby, která hodnocené léčivé přípravky zlikvidovala nebo k zlikvidování samostatně odevzdala. Ve velkých nemocnicích to může být problematické. Hodnocené přípravky jsou likvidovány ve většině případů s ostatním odpadem stejné kategorie ve spalovně, která může,

ale nemusí patřit nemocnici. Pro možné administrativní nesnáze se pak opět stává vhodnější variantou likvidace mimo zdravotnické zařízení v sídle zadavatele. Výjimkou mohou být použité lahvičky od cytostatik, které se likvidují neprodleně po přípravě a zapsání do dokumentace.

Hodnocené léčivé přípravky s obsahem omamných a psychotropních látek

Hodnocené léčivé přípravky obsahující omamné látky a psychotropní látky podléhají zvláštnímu režimu, který je daný legislativou ČR (zákon 167/1998 Sb. o návykových látkách a jeho přílohy). Pokud se jedná o klinické hodnocení, u kterého hodnocený léčivý přípravek obsahuje omamnou nebo psychotropní látku, musí mít zadavatel kromě schválení SÚKLu a etické komise ještě povolení MZČR pro dovoz tohoto hodnoceného léčivého přípravku (15). Hodnocené léčivé přípravky s obsahem omamné nebo psychotropní látky (uvedené v příloze č. 1, 3, 4 nebo 5 nařízení vlády o seznamu návykových látek a přípravky je obsahující) se skladují v nepřenositelném uzamykatelném kovovém trezoru (14, 17).

V ideálním případě by měl být trezor pro uchovávání takového hodnoceného léčivého přípravku samostatný nebo je alespoň potřeba oddělit registrované léčivé přípravky s obsahem omamných a psychotropních látek od hodnocených léčivých přípravků, pokud jsou skladovány v prostoru téhož trezoru, aby se maximálně zamezilo riziku záměny. O pohybech (příjmu a výdeji) vede lékárna záznamy v evidenční knize návykových látek. Záznamy by se neměly provádět do téže evidenční knihy, ve které lékárna zaznamenává registrované léčivé přípravky. V ideálním případě je však pro každé klinické hodnocení založena a vedena samostatná evidenční kniha.

Vydávat hodnocené léčivé přípravky s obsahem omamných a psychotropních látek je oprávněn pouze farmaceut, nikoli farmaceutický asistent. Preskripcí a výdej hodnocených léčivých přípravků, které obsahují návykovou látku uvedenou v příloze č. 1 nebo 5 nařízení vlády o seznamu návykových látek, jsou vázány na recept nebo na žádanku s modrým pruhem (2, 16, 17).

Ukončení klinického hodnocení

Klinické hodnocení v daném centru prakticky končí závěrečnou návštěvou monitora (tzv. „close-out visit“), která slouží k uzavření klinického hodnocení (8). Celý proces se běžně nazývá terminací klinického hodnocení.

Ukončením se podle vyhlášky o správné klinické praxi rozumí okamžik, kdy je ve vztahu k subjektům hodnocení proveden v ČR poslední úkon stanovený protokolem klinického hodnocení; za takový úkon se však nepovažuje následné sledování subjektu hodnocení (1). Dokumentace se po skončení klinického hodnocení skladuje ve zdravotnickém zařízení pokud možno na jednom místě (např. nemocniční archiv) minimálně 15 let, nebo do doby, která je dána smluvně mezi zadavatelem a zdravotnickým zařízením (4, 18). Regulační autority (SÚKL, EMA, FDA apod.) mohou hodnocení kontrolovat i mnoho let po jeho skončení (8).

Pokud ještě není po skončení klinického hodnocení léčivý přípravek zaregistrován, může být dále používán v režimu tzv. „použití ze soucitu“ neboli „*compassionate use*“. Tento režim umožňuje dostupnost léčby za definovaných podmínek pro pacienty se závažným onemocněním, kteří nemají možnost uspokojivé terapie za pomoci dostupných registrovaných léčivých přípravků a z této léčby profitují. Může se jednat i o pacienty, kteří nemohou v klinickém hodnocení dále pokračovat nebo se ho účastnit (19).

Odborné předpoklady

Odborné předpoklady pro účast na klinickém hodnocení léčiv určuje legislativa. Předpokladem pro klinické hodnocení humánních léčivých přípravků je u zkoušejícího řádně ukončené magisterské studium v oboru všeobecné lékařství (1, 4). Pokud v centru spolupracuje na klinickém hodnocení několik lékařů, musí být jeden zkoušející jmenován jako hlavní (tzv. „*Principal Investigator*“). Dle doporučení SÚKLu by měli být součástí studijního týmu dva odborní pracovníci lékárny, kvůli vzájemné zastupitelnosti (13). Alespoň jeden z dvojice by měl být farmaceut. Odborným předpokladem pro farmaceuta je absolvování pětiletého prezenčního studia v akreditovaném zdravotnickém magisterském studijním programu farmacie obsahujícím teoretickou a praktickou výuku, z toho nejméně 6 měsíců praxe v lékárně. U farmaceutického asistenta je to absolvování nejméně tříletého studia v oboru diplomovaný farmaceutický asistent na vyšších zdravotnických školách nebo střední zdravotnické školy v oboru farmaceutický laborant, pokud bylo studium prvního ročníku zahájeno nejpozději ve školním roce 2004/2005 (1, 20, 21). Jako nezbytná se ukazuje alespoň elementární znalost anglického jazyka (8). Význam má i správné pochopení anglicky psaného textu – příkladem je interpretace anglických výrazů „*should*“ a „*shall*“ (často překlá-

daných jako „měl by“), které jsou v kontextu GCP a evropské legislativy chápány jako výrazné doporučení. To znamená povinnost danou činností vykonat. Protože povinnost takto striktně označenou výrazem „*musí*“ zatím rezervujeme raději pro situace konkrétně vymezené českou legislativou, vyznívá pak takový text poněkud neurčitě (22).

Závěr

Kvalitní a kvalifikovaný studijní tým je pro každé centrum klinického hodnocení naprostou nutností vzhledem k množství klinických hodnocení, které v ČR probíhají. Při práci na klinickém hodnocení je nutná znalost GCP, která by měla být i podkladem k získání certifikátu o absolvování kurzu GCP. Zapojení lékáren do procesu klinického hodnocení má svůj význam ve zlepšení kontroly pravidel manipulace s hodnocenými léčivými přípravky a vedení dokumentace o činnostech s tím spojených. Nutná je v tomto směru samozřejmě i erudovaná a flexibilní spolupráce se zbytkem studijního týmu a zástupci zadavatele klinického hodnocení. Přínosem zapojení lékárny v klinickém hodnocení léčivých přípravků a farmaceuta, který se stane součástí studijního týmu, by mělo být zvýšení kvality, transparentnosti a bezpečnosti klinického hodnocení.

Literatura

1. Vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, v platném znění. Dostupné na: www.portal.gov.
2. Pokyn SÚKL LEK-12 ze dne 5. 12. 2008 o podmínkách pro klinická hodnocení léčivých přípravků v lékárnách [online]. [cit 10. 6. 2014]. Dostupné na: www.sukl.cz.
3. Strnadová V, Svobodník A, Křepelka F. Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků. 1. vydání. Praha: Grada; 2007: 150 s.
4. Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, v platném znění. Dostupné na: www.portal.gov.
5. Úhrada léčivého přípravku v rámci klinického hodnocení. Všeobecná zdravotní pojišťovna [online]. c2014 [cit 10. 6. 2014]. <<http://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/uhrada-leciveho-pripravku-v-ramci-klinickeho-hodnoceni>>.
6. Clinical trials in human medicines. European medicines agency [online]. c2014 [cit 10. 6. 2014]. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000489.jsp&mid=WC0b01ac058060676f>.
7. Hrdličková D. Spolupráce zkoušejícího se zadavatelem v klinickém hodnocení léčiv. Klinická farmakologie a farmacie. 2007; 21(3–4): 122–124.
8. Kopečná E, Paseka J, Jedličková A. Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení. 1. vydání. Praha: Galea; 2009: 144.
9. Feio J. Clinical trials: the role of hospital pharmacy. Hospital pharmacy europe [online]. c2014 [cit 25. 8. 2014]. Dostupné na: <<http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/clinical-trials-role-hospital-pharmacy>>.

10. ICH guideline for good clinical practice E6(R1), 1996[online]. [cit 10. 6. 2014]. Dostupné na: www.ich.org.
11. Pokyn SÚKLu KLH 10, verze 1 z 9. 6. 2011 o vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe [online]. [cit 10. 6. 2014]. Dostupné na: www.sukl.cz.
12. Pokyn SÚKLu VYR 32 verze 3 z 1. 12. 2011: Úvod k pokynům pro správnou výrobní praxi [online]. [cit 10. 6. 2014]. Dostupné na: www.sukl.cz.
13. Otázky ke klinickému hodnocení humánních přípravků. SÚKL[online]. c2014 [cit. 10. 6. 2014]. < <http://www.sukl.cz/leciva/otazky-ke-klinickemu-hodnoceni-humannich-leciv-vych-pripravku>>.
14. Vyhláška č. 84/2008 Sb. o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými přípravky v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky, v platném znění. Dostupné na: www.portal.gov.
15. Prezentace ze semináře č. 5. SÚKL [online]. c2014 [cit.25. 8.2014]. <<http://www.sukl.cz/sukl/prezentace-ze-seminare-c-5>>.
16. Vyhláška č. 54/2008 Sb. o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pra-

vidlech používání lékařských předpisů, v platném znění. Dostupné na: www.portal.gov.

17. Zákon č. 167/198 o návykových látkách, v platném znění. Dostupné na: www.portal.gov.

18. Vyhláška č. 98/2012 Sb., o zdravotnické dokumentaci, v platném znění. Dostupné na: www.portal.gov.

19. Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of regulation (ec) no 726/2004[online]. [cit 10. 6. 2014]. Dostupné na: www.ema.europa.eu.

20. 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.

21. 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.

22. Pokyn SÚKLu KLH 17 verze 1 z 10. 6. 2011 Zkoušející [online]. [cit 10. 6. 2014]. Dostupné na: www.sukl.cz.

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2014
Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2014

PharmDr. Slavomír Strašík
Nemocniční lékárna, FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5
slavomir.strasik@fnmotol.cz

