

Klinické studie – role (nemocničního) farmaceuta

Roman Goněc, Masarykův onkologický ústav



Osnova:

- Teorie klinických hodnocení léčiv (KHL)
 - Vývoj nových léčiv, **klinické studie**
 - Základní pojmy týkající se KHL
- **Legislativa**
- **Příprava účasti** lékárníka na klinickém hodnocení
 - Vyjednávání před zahájením klinického hodnocení LP
 - Rozsah studijního týmu v lékárně
 - Zahájení klinického hodnocení léčiv, iniciace
- **Zacházení s HLP v průběhu klinického hodnocení**
- Role farmaceuta, přínosy a výhled do budoucna

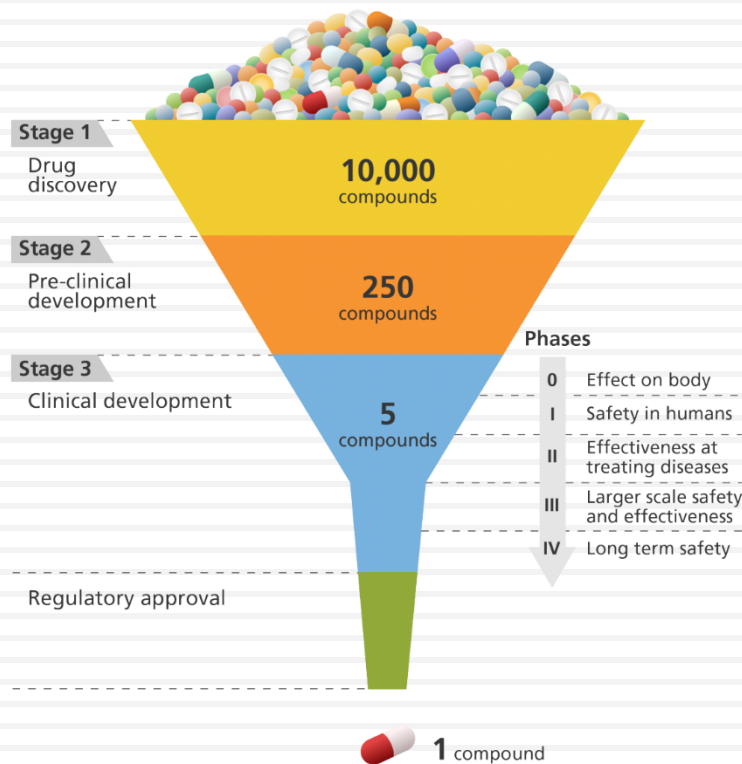
Proč (odkdy) se klinická hodnocení týkají lékáren?

Vyhláška 226/2008 Sb.

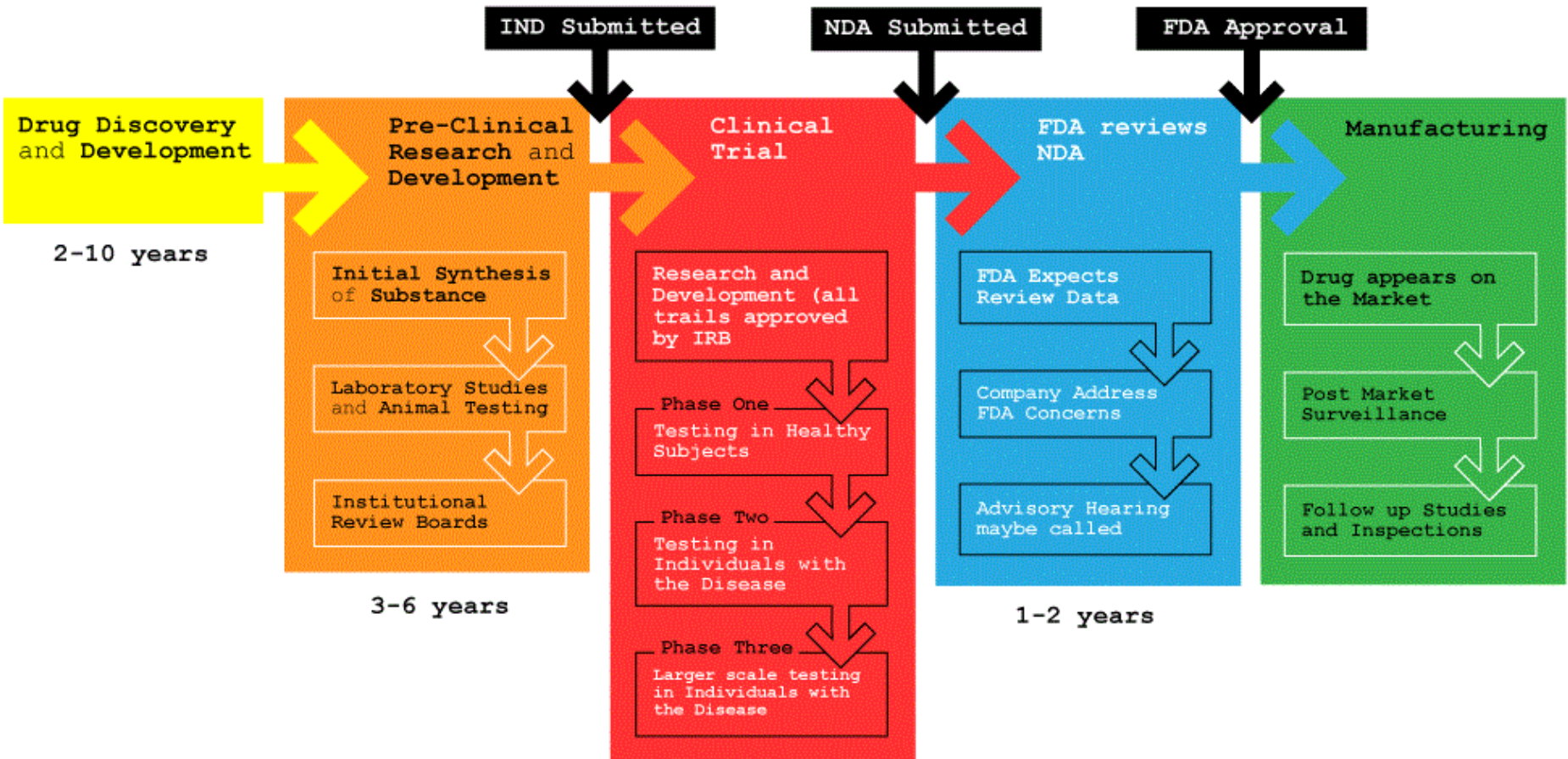
Harmonizace se směrnicí EK: DIRECTIVE 2001/20/EC

- **Pokyn SÚKL LEK 12** (verze 1 platná k 1.1. 2018) + **semináře**
- 12 let zkušeností (zejména nemocniční lékárny)
- Doporučený postup SNL a ČLnK

Vývoj nových léčiv – klinické studie



Vývoj nového léčiva:



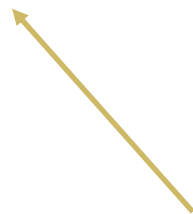
FDA = US Food and Drug Administration
IND = Investigation New Drug
NDA = New Drug Application

Fáze klinického hodnocení léčiva

- Předklinické testování (buňky, tkáně, zvířata)
 - I – první podání člověku (**zdraví, dospělí dobrovolníci**)
 - ▣ farmakokinetika a dynamika, **bezpečnost, snášenlivost**
 - II – první podání pacientům
 - ▣ především **bezpečnost, hledání dávky, ověření účinnosti**
- Desítky pacientů
- Stovky pacientů
-

Fáze klinického hodnocení léčiva

- III – bezpečnost a účinnost na velkém vzorku pacientů
 - ▣ **prokázání účinnosti** na **velkém počtu subjektů KH**
 - ▣ IIIb – **registrovaný LP**, ale mimo rozsah registračního rozhodnutí (nová indikace, úprava dávky, jiná populace)
- IV – přípravky registrované v ČR a použité dle SPC
 - ▣ **dlouhodobá bezpečnost**, všechny LP registrovány a použity v souladu s rozhodnutím o registraci



Tisíce pacientů

Vývoj generického přípravku

Bioekvivalenční studie (farmakokinetická):

- nahrazuje náročné a nákladné předklinické a klinické hodnocení
- zajišťuje, že všechny přípravky na farmaceutickém trhu se stejnou účinnou látkou, ve stejné síle a stejné lékové formě jsou **terapeuticky zaměnitelné**
- neprovádí se u parenterálních přípravků

- všechny perorální lékové formy s okamžitým (neřízeným) uvolňováním léčiva se považují za **stejně z hlediska bioekvivalence**
 - perorální **roztok může být bioekvivalentní k perorální tabletě s okamžitým uvolňováním** a naopak

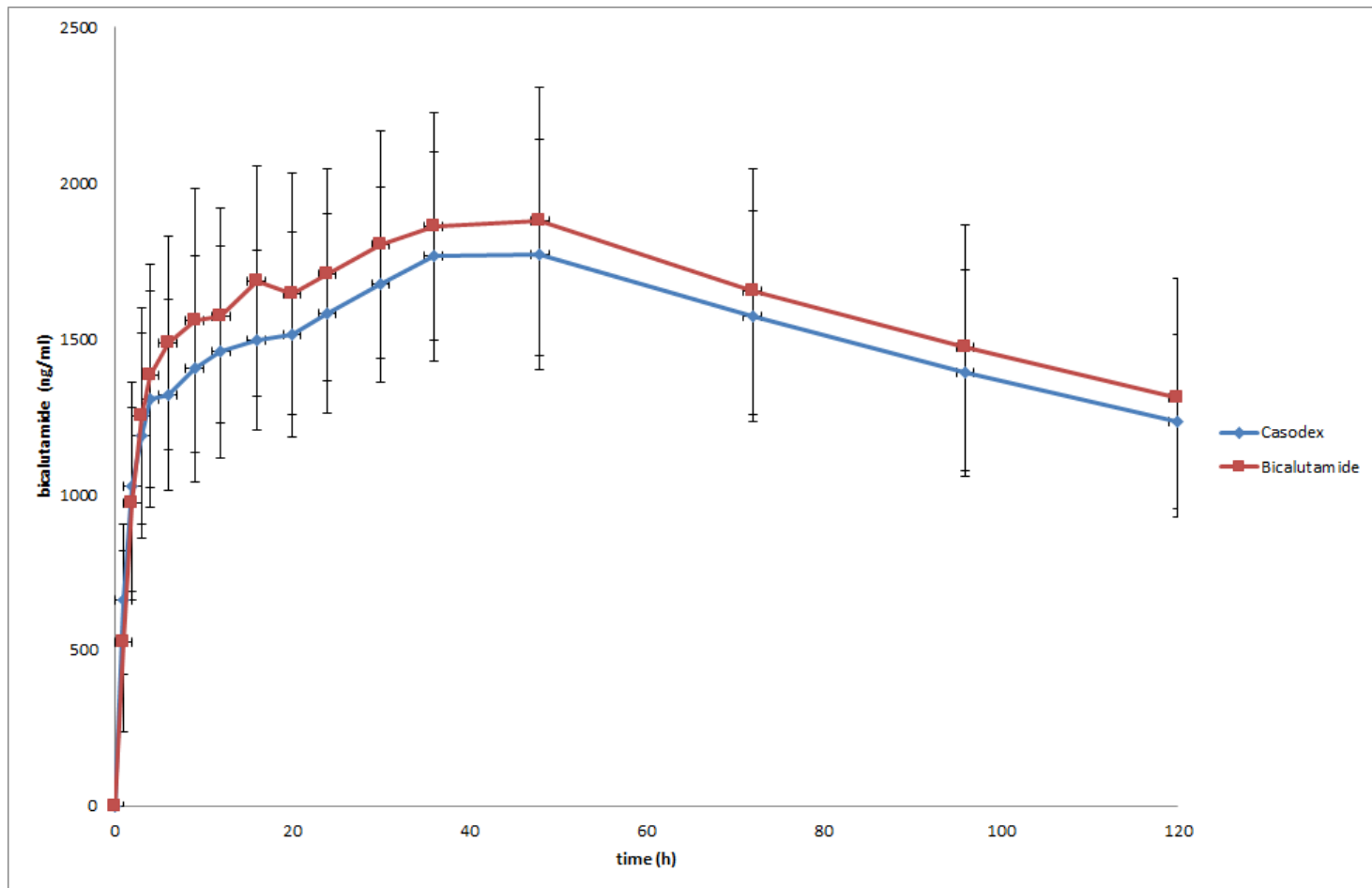
Bioekvivalenční studie



- provádí se na minimálně **12 zdravých dobrovolnících**, výjimečně na pacientech (obvykle se počet pohybuje kolem 30)
- testuje se obvykle **jedna dávka nejvyšší síly**
- lék se podává **bez jiné medikace** a nejčastěji **nalačno**, (případně jak nalačno, tak s jídlem)
- hodnotí se **kinetický profil léku** (primárně AUC , nebo Ae - kumulativní renální exkrece - nebo koncentrace léčivé látky u studií v ustáleném stavu) 12–18 odběrů
- **90% interval spolehlivosti poměru průměrných hodnot sledovaných parametrů leží v intervalu 0,80–1,25**, tzn. že z devadesáti procent je zaručeno, že sledované parametry dosahují hodnot 80–125 % hodnot referenčního přípravku
- Pro léčiva s úzkým terapeutickým indexem interval **0,90-1,10**

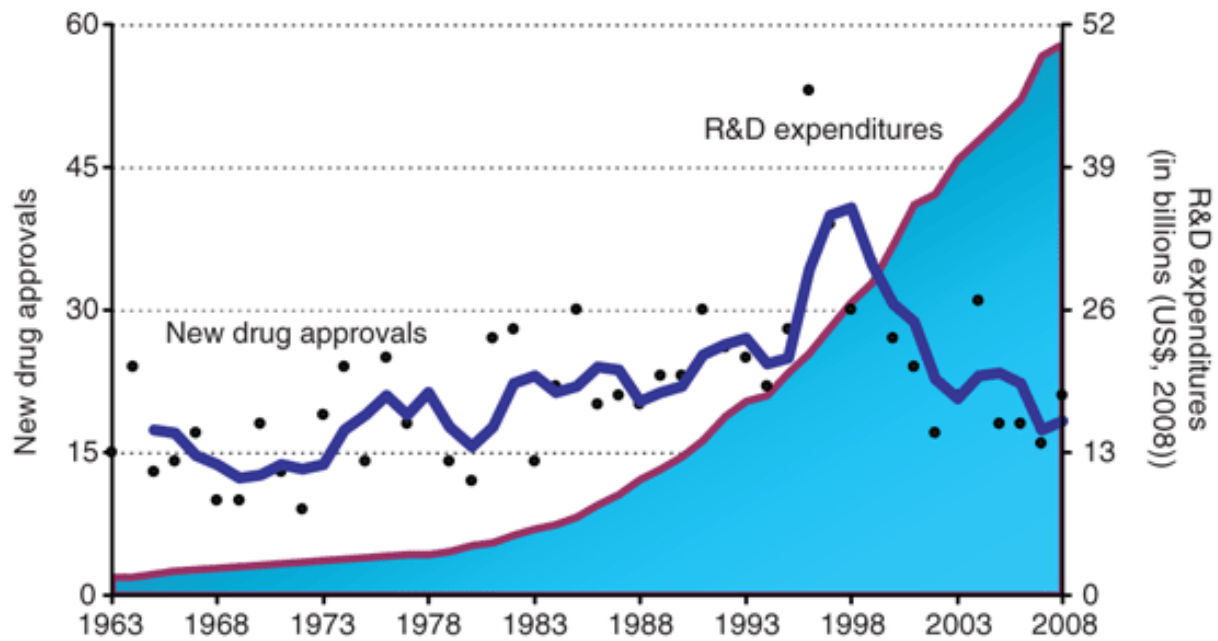
!!!! Teoreticky jeden generický přípravek může dosahovat hodnot 80 % a druhý 125

Bioekvivalenční studie

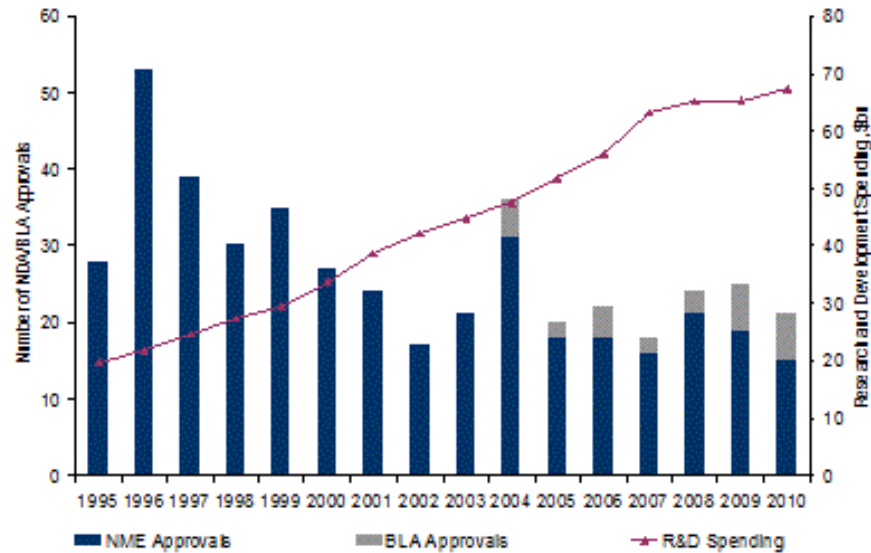


Rozdíly ve vývoji léčiv

	originál	generika	biosimilars
Preklinické studie	ano	ne	ano
Klinické studie fáze I-III	ano	ne	ano
Bioekvivalenční studie	ne	ano	ne
Poregistrační sledování	ano	ano	ano
Délka vývoje	8-10 let	2-3 roky	6-7 let
náklady	až 1 mld. eur	do 1 mil. eur	100-150 mil. eur



Pharmaceutical and Biotech R&D Expenditure (\$bn) v/s Number of NME/BLA Approvals, the US, 1995–2010



Source: GBI Research, US FDA, PhRMA

Databáze schválených klinických hodnocení je dostupná na webových stránkách SÚKL (<http://www.sukl.cz/modules/evaluation/>):



[Úvod](#) / Databáze klinických hodnocení

Vyhledávání

Pro vyhledání zvolte alespoň jednu možnost (např. indikační skupinu...)

Část názvu studie:

Indikační skupina:










Část názvu diagnózy:

Rok předložení žádosti:

Místo/město:

Definované požadavky na populaci:

- In utero
- Předčasně narození novorozenci (<= 37 týdnů)
- Novorozenci (0 - 27 dnů)
- Kojenci a batolata (28 dnů - 23 měsíců)
- Děti předškolní a nižší školní věk (2 - 11 let)
- Dospívající (12 - 17 let)
- Dospělí (18 - 65 let)
- Dospělí vyššího věku (> 65 let)
- Muži
- Ženy

-  Databáze léků
-  Databáze lékáren
-  **Databáze klinic. hodnocení**
-  Registr zdrav. prostředků
-  Konopí k léčebným účelům
-  Důležitá upozornění
-  Hlášení pro SÚKL
-  Informace k Brexitu
-  Ochranné prvky

Help guide our efforts to modernize ClinicalTrials.gov. Send us your comments by March 14, 2020.

ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world.

Explore 327,154 research studies in all 50 states and in 209 countries.

ClinicalTrials.gov is a resource provided by the U.S. National Library of Medicine.

IMPORTANT: Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our disclaimer for details.

Before participating in a study, talk to your health

Find a study (all fields optional)

Status

- Recruiting and not yet recruiting studies
All studies

Condition or disease (For example: breast cancer)

Search input field for condition or disease with a clear button (X)

Základní pojmy KHL (zdroj: SÚKL)



Subjekt hodnocení (Trial Subject)

- **fyzická osoba**, která se účastní klinického hodnocení jako:
 - ▣ příjemce hodnoceného léčiva
 - ▣ člen srovnávací nebo kontrolní skupiny

Může jím být:

- ▣ pacient či zdravý dobrovolník



Hodnocený léčivý přípravek (HLP)

Investigational Medicinal Product (IMP)

- ▣ přípravek testovaný
- ▣ srovnávací
- ▣ placebo
- *léková forma **léčivé látky** nebo přípravku získaného technologickým zpracováním **pouze pomocných látek (placebo)**, které se testují nebo používají pro srovnání v KHL*
- **i již registrovaný léčivý přípravek, pokud se používá nebo zhotovuje 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



Zkoušející (Investigator)

- Lékař, který odpovídá za průběh klinického hodnocení v daném centru
- Pokud je zkoušejících v daném centru více, je jeden z nich určen jako **hlavní zkoušející**



Studijní tým

- všichni pracovníci, kteří se KHL v daném zdravotnickém zařízení účastní - hlavní zkoušející, případně další zkoušející lékaři, zdravotní sestry, **farmaceuti a farmaceutické asistentky**, studijní koordinátor(ka)...

Zkoušející

- Provádí KH dle protokolu a s písemným souhlasem subjektů
- Školí a dohlíží na všechny další osoby podílející se na KH
- **Vede dokumentaci** o subjektech a léčivech
- Informuje neprodleně zdravotnické zařízení, etickou komisi a zadavatele o všech závažných bezpečnostních informacích a zahajuje okamžitá opatření

Zkoušející a přípravek (bod 4.6 K LH-17)

- Může **delegovat zodpovědnost za hodnocené léčivé přípravky na farmaceuta** či jinou osobu, která pak:
 - **vede záznamy** o dodávání, stavu zásob, užívání, vrácení, likvidaci s potřebnými detaily
 - Zajišťuje **správnou manipulaci a uchovávání**, vede záznamy o nakládání
 - **Zajišťuje užívání LP pacientem** podle protokolu
 - Má zodpovědnost za **sledování compliance pacienta**, sbírá nepoužitou medikaci, vede evidenci a vrací zadavateli (není-li ošetřeno jinak) – v záznamovém listu pacienta

Zadavatel (Sponsor)

- Fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, případně financování klinického hodnocení
- Může jím být pouze osoba s bydlištěm nebo sídlem nebo zástupcem na území ČR nebo jiného státu EHP
 - ▣ Obvykle výrobce/R&D firma
 - ▣ Může být **nemocnice, výzkumná instituce, odborná společnost, univerzita...**

Zadavatel (Sponsor)

- Organizačně a finančně zaštiťuje KH
- **Vybírá pracoviště** a zkoušející, zajišťuje pojištění KH, **lékárnu**
- Vytváří a archivuje dokumenty
- Komunikuje s kontrolními orgány, etickou komisí a zkoušejícími a informuje
- Dohlíží na provedení celého KH a nese za něj odpovědnost

Zadavatel a přípravek (bod 5.13 a 5.14 KHL-16)

- Zajišťuje správnost a kompletnost údajů o přípravku, jeho správnou výrobu a značení, správné balení, všechnu dokumentaci
- Stanovuje podmínky uchovávání, způsoby ředění a podávání, informuje o postupech
- Zajišťuje rychlé odslepení u zaslepených KH
- Je zodpovědný za poskytování přípravků v potřebné kvalitě a množství po dobu KH, za uchovávání vzorků šarží, likvidaci zbytků

Zadavatel a přípravek (bod 5.13 a 5.14 KHL-16)

- **Zajišťuje** pro dané centrum **lékárnou**, která má potřebný rozsah činnosti pro dané KH (př. cytostatika)
- Poskytuje lékárně patřičnou dokumentaci (manuály k zacházení s přípravkem, IB/SPC, souhrn protokolu? ...)
- Zodpovídá za **dostatečnou informovanost** pracovníků lékárny, toto by mělo být **zdokumentováno písemně**

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

Monitor



- CRA (Clinical Research Associate)
- interní či externí pracovník zadavatele KHL nebo CRO pověřený **zajištěním dohledu nad realizací KHL a provádění kontroly správného vedení dokumentace**, k čemuž by měl mít příslušnou kvalifikaci
- dohlíží, **zda zkoušející postupuje dle** platné legislativy, **protokolu** a správné klinické praxe
- Zajišťuje **spojení mezi zkoušejícím**, případně centrem KHL a **zadavatelem KHL**

Přehled legislativy KHL

Zákon o léčivech

Zákon o omamných a psychotropních látkách

Vyhlášky

Pokyny SÚKL

Legislativa KHL (1)

- **Zákon 378/2007 Sb.**, o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů
- **Vyhláška 226/2008 Sb.**, o správné klinické praxi a o bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků
- **vyhláška č. 84/2008 Sb.**, o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky

Legislativa KHL (2)

- **vyhláška č. 54/2008 Sb., o způsobu předepisování léčivých přípravků**, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů
- směrnice EK: **DIRECTIVE 2001/20/EC**
- z 4. dubna 2001 ... o dobré klinické praxi při provádění klinických studií s léčivými přípravky pro humánní použití
- **vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv**

Legislativa KHL (3)

- vyhláška č. 415/2017 Sb., k provedení některých ustanovení zákona o léčivech týkajících se **elektronických receptů**
- zákon č. 167/1998 Sb., **o návykových látkách** a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon č. 167/1998 Sb.“)
- vyhláška č. 123/2006 Sb., o **evidenci a dokumentaci návykových látek a přípravků**, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 123/2006 Sb.“)

Legislativa KHL (4) - Pokyny SÚKL:

- **KLH-21** verze 5 - Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků
- **KLH-20** verze 5 - Žádost o povolení / ohlášení klinického hodnocení
- **KLH-19** verze 1 - Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva – požadavky na farmaceutickou část dokumentace
- **KLH-17 verze 1 - Zkoušející**
- **KLH-16** verze 1 - Zadavatel
- **KLH-12** verze 3 - Požadavky na doklady správné výrobní praxe při předkládání žádostí o povolení/ohlášení klinického hodnocení
- **KLH-11** verze 1 - Etické komise
- **KLH-10 verze 1 - Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe**
- **KLH-9** - Soubor informací pro zkoušejícího
- **KLH-8** - Protokol klinického hodnocení a dodatek(ky) k protokolu
- **SKP-1** - Vydávání certifikátů správné klinické praxe
- **LEK-12 - Podmínky pro klinická hodnocení léčivých přípravků v lékárnách**

Zákon 378/2007 Sb., o léčivech

HLAVA IV - VÝZKUM, VÝROBA, DISTRIBUCE, PŘEDEPISOVÁNÍ, VÝDEJ A ODSTRAŇOVÁNÍ LÉČIV

Díl 1 - Klinické studie - § 51 - 61

- Základní pojmy, cíle KHL
- Ochrana subjektů hodnocení, informovaný souhlas
- Etické komise
- Schválení (SÚKL, 60 dnů) a zahájení KHL
- Průběh a ukončení KHL
- Dokumentace

Vyhláška 226/2008 Sb., § 19

- hodnocené LP jsou baleny, **distribuovány** a uchovávány v souladu se **správnou distribuční praxí** tak, aby byly prokazatelně chráněny před kontaminací a znehodnocením během dopravy a uchovávání,
- hodnocené LP jsou **připravovány, upravovány, kontrolovány, uchovávány a vydávány** v souladu se **správnou lékárenskou praxí**, osoby, které zajišťují uvedené činnosti musí splňovat odborné předpoklady
- **přímo** do zdravotnického zařízení, které provádí KHL, je možné dodávat pouze hodnocené plyny, infuzní roztoky, radiofarmaka a očkovací látky.

Zdravotnický materiál – vyhláška se netýká

Pokyny SÚKL – praktický výklad vyhlášky

- provádění klinických hodnocení na základě § 55 zákona **378/2007 Sb. o léčivech**
- **vyhláška 226/2008 o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků**
- **pokyn SÚKL LEK 12**
- **pokyn KLH 10, KLH 17**


[Léčiva](#)
[Lékárny](#)
[Zdravotnická zařízení](#)
[Farmaceutický průmysl](#)
[Distribuce](#)
[SÚKL](#)

Klinické hodnocení léčiv

 ▶ [Pokyny a formuláře](#)

 ▶ [Doplňující informace](#)

 ▶ [Přehledy a hodnocení](#)

 ▶ [Hlášení o použití neregistrovaného léku](#)

 ▶ [Informace o etických komisích](#)

 ▶ [Kontakty](#)
[Hraniční přípravky](#)
[Registrace léčiv](#)
[Dozor nad výrobou léčiv](#)
[Distribuce léčiv](#)
[Ceny a úhrady léčiv](#)
[Léčiva výdej, prodej a příprava](#)
[Farmakovigilance](#)
[Závady v jakosti a enforcement](#)
[Úvod](#) / [Léčiva](#) / [Klinické hodnocení léčiv](#) / [Pokyny a formuláře](#)

Pokyny a formuláře

Klinická hodnocení - pokyny

pokyn	název	angl. verze	platnost od	nahrazuje	doplňuje
KLH-21 verze 4	Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení	ANO	15.3.2009	KLH-21 verze 3	
KLH-20 verze 4	Žádost o povolení / ohlášení klinického hodnocení	ANO	1.11.2008	KLH-20 verze 3	-
KLH-19 verze 1	Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva – požadavky na farmaceutickou část dokumentace	ANO	21.10.2008		
KLH-17 verze 1	Zkoušející	NE	10.6.2011	KLH-17	-
KLH-16 verze 1	Zadavatel	NE	10.6.2011	KLH-16	-
KLH-12 verze 3	Požadavky na doklady správné výrobní praxe při předkládání žádostí o povolení/ohlášení klinického hodnocení	NE	1.1.2012	KLH-12 verze 2	-
KLH-11 verze 1	Etické komise	ANO	10.6.2011	KLH-11	-
KLH-10 verze 1	Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe	ANO	9.6.2011	KLH-10	-
KLH-9	Soubor informací pro zkoušejícího	ANO	1.6.1998	-	-
KLH-8	Protokol klinického hodnocení a dodatek(ky) k protokolu	ANO	1.6.1998	-	-
SKP-1	Vydávání certifikátů správné klinické praxe	NE	1.7.2009	-	-

Další pokyny:

Pokyny pro Správnou výrobní praxi - [VYR 32](#)

[Pokyny pro etické komise](#)

Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti humánních léčivých přípravků vydávaných na lékařský předpis - [PHV 3](#)


[Databáze léků](#)

[Databáze lékáren](#)

[Databáze klinic. hodnocení](#)

[eRecept](#)

[Důležitá upozornění](#)

[Hlášení pro SÚKL](#)

[Dodávky a jiné hodnocení](#)

[Přehledy a seznamy](#)

Pokyn SÚKL LEK 12 **verze 1**

- **LEK-12** Podmínky pro klinická hodnocení léčivých přípravků v lékárnách
- Tento pokyn nahrazuje pokyn LEK-12 s **platností od 1. 1. 2018.**
- Tímto pokynem jsou vymezeny a blíže upřesněny **podmínky pro přípravu, úpravu, kontrolu, přepravu, uchovávání a vydávání hodnocených léčivých přípravků** používaných v rámci provádění klinických hodnocení
- Pokyn je určen především **pro lékárny**, dále pro zadavatele, smluvní výzkumné organizace (CRO), zkoušející, zdravotnická zařízení a další subjekty, které se účastní klinického hodnocení.

Co je třeba pro zahájení klinického hodnocení?

(ZoL 378/2007, Vyhláška 226/2008 Sb)

- Souhlas **SÚKL**
- Souhlas multicentrické **etické komise** a místních etických komisí
 - ▣ speciální etické požadavky vycházející z **Helsinské deklarace** a nutnost posouzení výzkumného záměru etickou komisí
- Ve specifických případech také souhlas MZ ČR, MŽP ČR, SÚJB

Helsinská deklarace světové lékařské asociace (Revidovaná verze 2000.10.07)

Doporučení pro lékaře zabývající se medicínským výzkumem na člověku přijata na 18. výročním zasedání Světové lékařské asociace v Helsinkách ve Finsku v červenci 1964

Etická komise

- Nezávislý orgán tvořený 5 a více osobami z řad zdravotnických odborníků a osob bez zdravotnického vzdělání
 - ▣ multicentrická – pro celé KH (9 v ČR)
 - ▣ místní – pro jedno centrum

- Posuzuje etické aspekty KH, ochranu práv pacienta a odbornost KH (ZoL, Vyhláška 226/2008)
 - ▣ Informovaný souhlas
 - ▣ Kompenzace subjektům hodnocení (SH)
 - ▣ Podmínky pojištění SH...

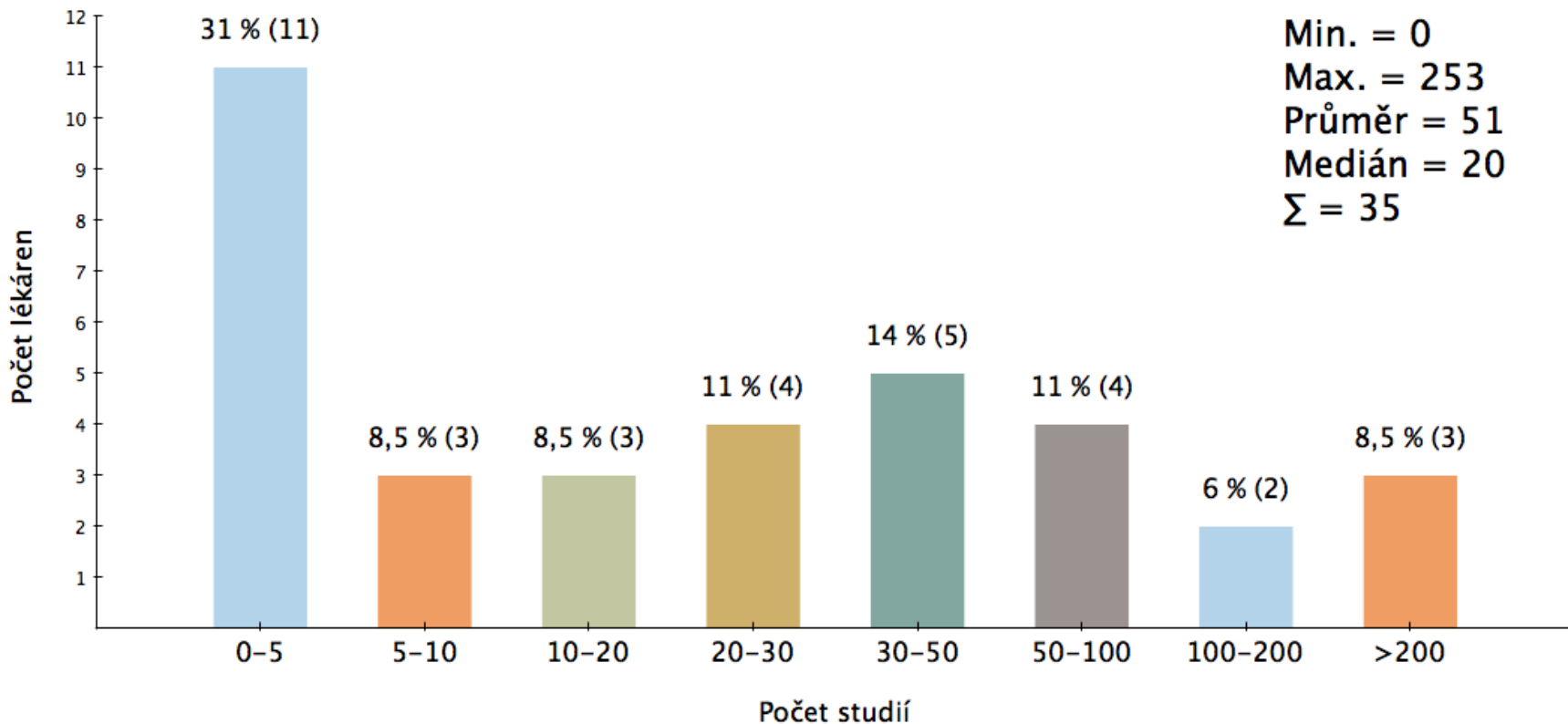
Informovaný souhlas

- Pacienti, kteří souhlasí se zařazením do klinického hodnocení, potvrzují své rozhodnutí podpisem dokumentu nazvaného **„Informovaný souhlas“**
- Proces, ve kterém konkrétní osoba **dobrovolně potvrzuje svoji ochotu podílet se na konkrétním klinickém hodnocení poté, co byla informována o všech aspektech klinického hodnocení**, které jsou důležité pro rozhodnutí o účasti ve studii
- Informovaný souhlas je dokumentován formou písemného, podepsaného a datovaného formuláře.
- Informovaný souhlas lze kdykoliv odvolat

Personál účastníků se KH (KHL-10)

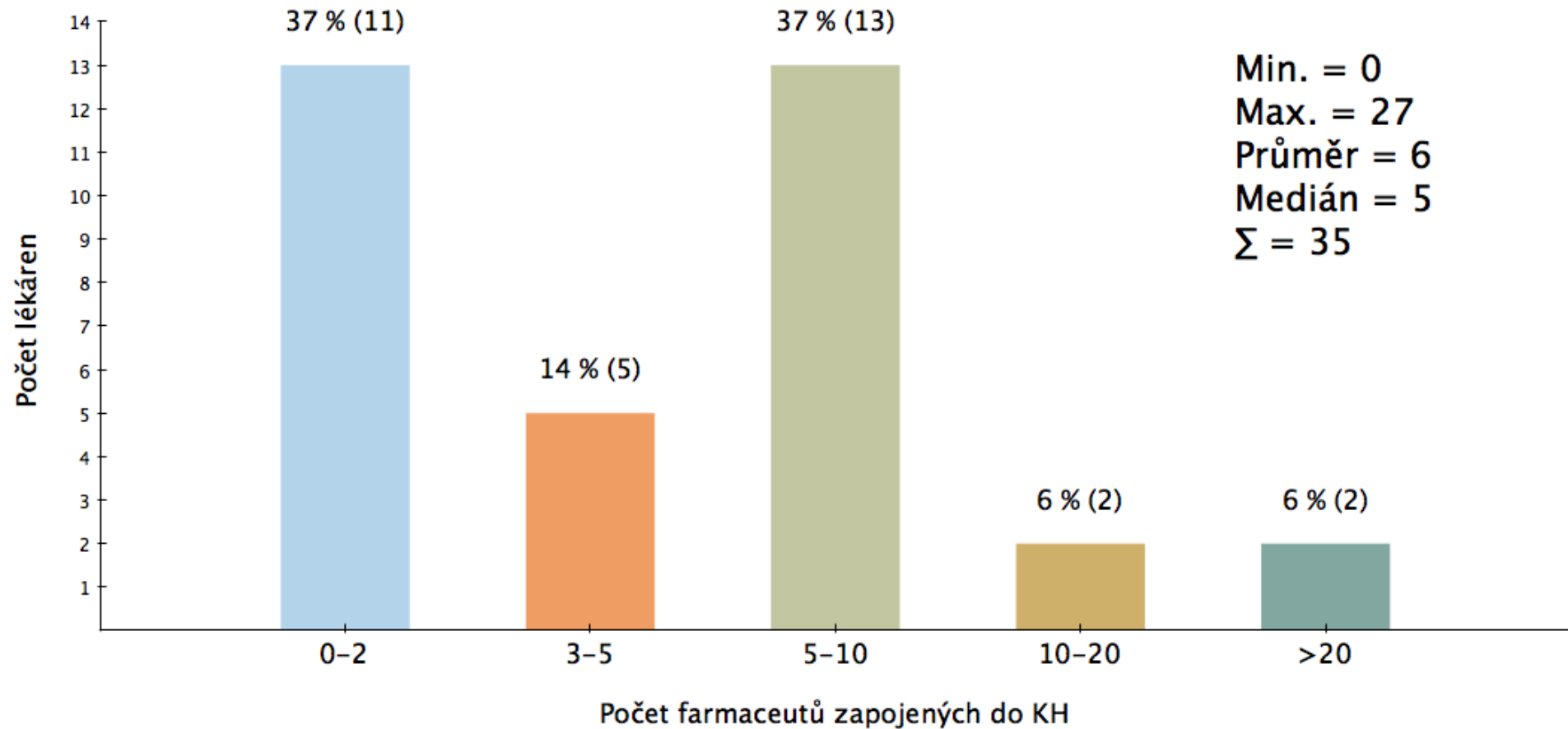
- **2.13** Měly by být zavedeny postupy jištění jakosti ve vztahu ke všem aspektům klinického hodnocení
- **4.6.2** Pokud je povoleno/ vyžadováno, zkoušející/ zdravotnické zařízení může/ měl by některé nebo všechny své **povinnosti** týkající se **odpovědnosti za hodnocené léčivo**/a v místě provádění klinického hodnocení **převést na vhodného farmaceuta** nebo jinou vhodnou osobu, která je pod dohledem zkoušejícího/ zdravotnického zařízení.
- **4.1.5** Zkoušející by měl vést **seznam vhodně kvalifikovaných osob**, které pověřil prováděním významných úkolů souvisejících s klinickým hodnocením.

Průměrný počet souběžně probíhajících studií v nemocnici?

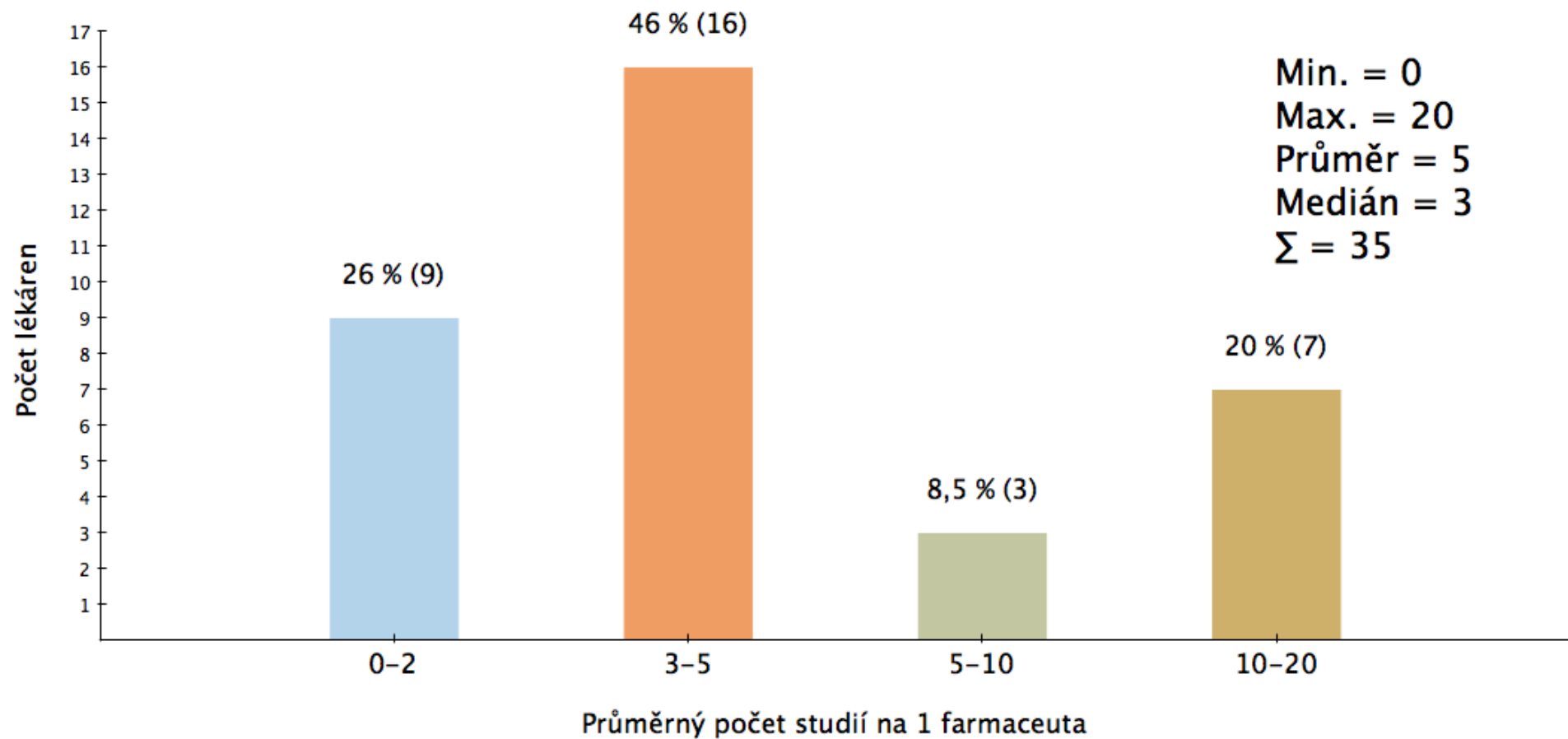


Skoro třetina nemocničních lékáren z dotazníku se stará méně než o 5 studií

Počet farmaceutů zapojených od studií?

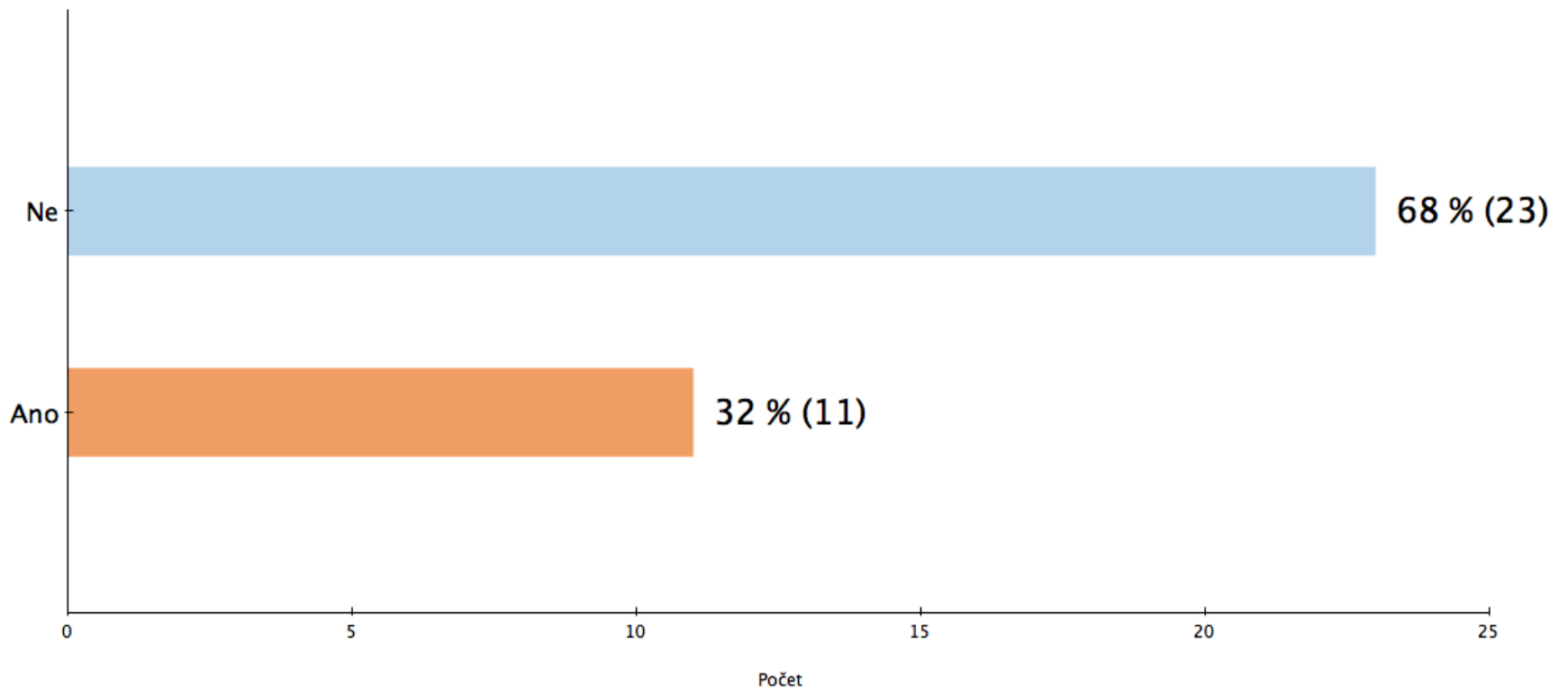


Průměrný počet studií na jednoho farmaceuta?



Maximum ... 10? 20? Optimální max. počet? Závisí na typu KH...

Zapojují se farmaceutické asistentky?



Je FA členem studijního týmu? Co na to legislativa? Co na to zadavatel?

Možnosti zapojení farmaceutických asistentek

- **příprava** cytostatických infuzí - ředění v izolátorech
- přebírání **cytostatických zásilek pod dohledem a jejich čištění**
- v rámci **přípravy a úpravy** studijní medikace v čistých prostorech
- **příjem zásilky** studiové medikace, příprava IVLP se studiovou medikací - zejména cytostatika
- vedení dokumentace

Lékárna musí znát

- podmínky studie před uzavřením smlouvy
- musí být vyřešena a přesně definována **odpovědnost lékárny** (farmaceuta)
- musí být vyřešena **odměna za práci farmaceuta (náklady lékárny)**

Evidence agendy o KH v nemocnici, v lékárně

Důležité pro:

- **vlastní přehled o probíhajících KH**
 - Aktivní studie
 - Zapojení farmaceutů
- **Evidenci průběhu jednotlivých KH**
 - Iniclace a ukončení KH
 - Doba trvání KH, doba skladování léčiva
 - Počet zásilek, příprav
 - Návštěvy monitora, audity
 - Doba archivace po ukončení studie

orientace + evidence vykonané práce + SÚKL

Iniciace KHL

□ Požadavky NL na zadavatele (začátek KHL)

usnadnění administrativy, plnění požadavků legislativních norem

Vzhledem k **povinnostem farmaceuta, vyplývajícím z legislativy**, požadujeme po zadavateli vždy před zahájením KH, dříve, než dorazí první dodávka hodnoceného léčivého přípravku (HLP):

- přítomnost farmaceuta na iniciaci
- **nebo** návštěva monitora před první zásilkou, kde se podrobně dohodnou povinnosti farmaceuta u daného KHL

Požadavky na zadavatele (začátek KHL)

Odpovědnému farmaceutovi dodat (od zadavatele, nebo CRO)

Pharmacy File s těmito údaji:

- Stručně odborné informace – Souhrn protokolu (obvykle bývá i v češtině), v případě přípravy v lékárně přesný popis přípravy (málokdy bývá v češtině)
- Kontakty na zadavatele, CRO, monitora KHL, včetně zástupů (telefon, e-mail)
- Kontakty na centrum (hl. zkoušející je ve smlouvě, ale i reálný lékař a studiová sestra/koordinátorka)

Požadavky na zadavatele (začátek KHL)

Popis všech povinností odpovědného farmaceuta „SOP“:

- Způsob **převzetí zásilky a evidence** (potvrzení převzetí, teplotní monitor...)
- Způsob **evidence příjmu a výdeje HLP** (IWRS, případně vzor papírové evidence)
- **Žádanky** od zadavatele, nebo naše vlastní?
- Dokdy je nutné **informovat centrum** o zásilce – koho?
- **Místo uložení** medikace na centru
- Požadavek na kontrolu uchovávání léčiva mimo lékárnou farmaceutem?
max. 1x měsíčně
- V případě uchovávání v lékárně – dohodnout **způsob zaznamenávání teploty** u termolabilních léčiv

Zacházení s HLP v průběhu klinického hodnocení

1. Distribuce HLP
2. Označování HLP
3. Příjem zásilky s HLP v lékárně
4. Uchovávání HLP
5. Příprava a úprava HLP
6. Výdej hodnoceného léčivého přípravku
7. Likvidace HLP

8. Vedení dokumentace ke klinickému hodnocení v lékárně
9. Monitorace a audit
10. Ukončení klinického hodnocení v lékárně

1. Distribuce HLP (Pokyn SÚKL LEK 12 a další)

- Zadavatel **poskytuje zdarma HLP** (tzn. testované, srovnávací i placebo) a případný materiál používaný pro jejich přípravu nebo podávání
- Veškeré **dodávky HLP** za podmínek **správné distribuční praxe**
- Je-li nutná **příprava HLP** (neúměrně náročná nebo nebezpečná úprava, příprava sterilních LP), musí být dodány do lékárny, která je pro daný typ přípravy dle závazného stanoviska k **technickému a věcnému vybavení oprávněna** (naopak radiofarmaka se mohou připravovat na pracovišti nukleární medicíny)
- **Příprava nebo úprava HLP** ze skupiny **cytostatik** musí probíhat v lékárně za podmínek, které neovlivní jakost, účinnost a bezpečnost HLP
- I pro HLP platí, že přímo do zdravotnického zařízení je možné dodávat **hodnocené plyny, infuzní roztoky, radiofarmaka a očkovací látky** - přímo zkoušejícímu
- zdravotnický materiál lze také dodávat přímo zkoušejícímu

2. Pokyn SÚKL LEK 12 – označování HLP (1)

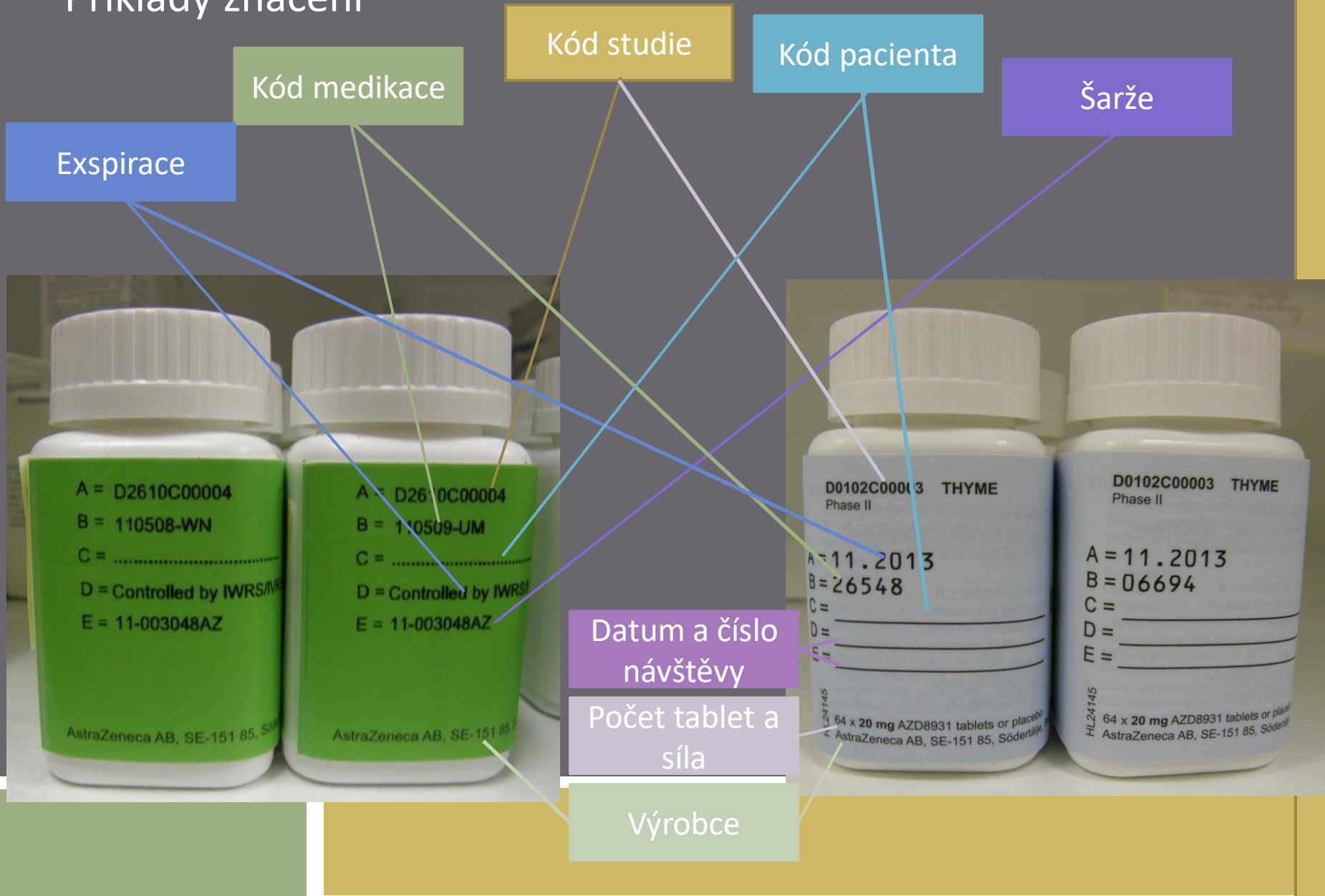
- v souladu s požadavky § 19 odst. 2 vyhlášky č. 226/2008 Sb. HLP musí být označeny na vnějším i vnitřním obalu.

- **„Pouze pro účely klinického hodnocení“**
- **identifikace KH (EudraCT Number, číslo protokolu)**
- a) název zadavatele, smluvního výzkumného pracoviště nebo zkoušejícího;
- b) **léková forma, cesta podání**, množství dávek, v případě otevřeného KH i název a síla LP;
- c) **číslo šarže** nebo kód pro identifikaci obsahu;
- d) **identifikační číslo subjektu hodnocení**, popřípadě číslo léčby a případně číslo návštěvy;
- e) **jméno zkoušejícího**, pokud není zahrnuto v označení podle písmene a) nebo

2. Pokyn SÚKL LEK 12 – označování HLP (2)

- f) **pokyny pro užívání**, s tím, že lze **odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení** nebo pro osobu podávající HLP;
- g) **podmínky uchování**;
- h) **doba použitelnosti** (spotřebujte do, datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc a rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoli nejednoznačnost;
- i) text „***Uchovávejte mimo dosah dětí***“ kromě HLP, které jsou subjektům hodnocení podávány pod dohledem zkušejícího.

Příklady značení



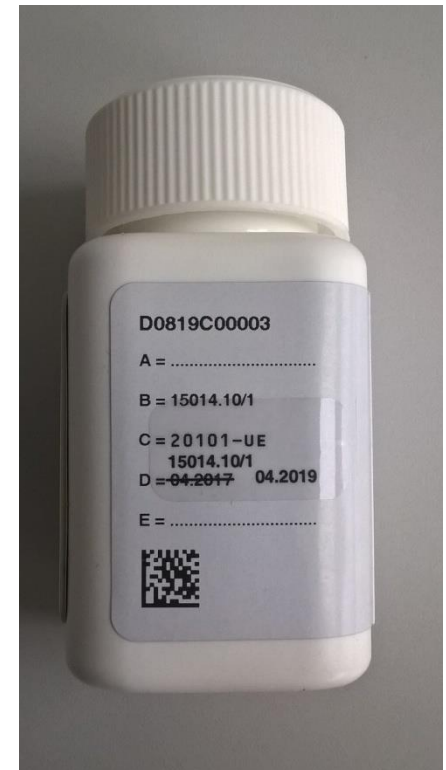
Přebalení/přeznačení HLP (LEK 12)

- Lékárna může rovněž pro zadavatele zajišťovat **přebalení (přeznačení) léčivých přípravků** použitých pro KH v souladu s § 57 odst. 1 zákona o léčivech (např. značení srovnávacího léčivého přípravku nebo použití registrovaného LP) s doplněním chybějících údajů dle § 19 odst. 2 vyhlášky č. 226/2008 Sb.
- Pokud lékárna provádí balení a značení HLP schválených pro zaslepenou studii KH, např. srovnávacího přípravku, uplatní se postupy dle pokynu VYR-32 Doplněk 13 (bod 19 až 25)
- **Přeznačení: neprovádí monitor, lékař, ale farmaceut**

Přeznačení

Nejčastěji změna expirace

- Úplně nový lék – výsledky z dlouhodobých stabilitních studií umožní prodloužit expiraci (i opakovaně)
- Z pohledu GMP se jedná vlastně o přebalení
- Musí proběhnout v lékárně
- Písemný záznam obsahuje vzorek štítku, bilanci, atd.
- Původní údaj musí zůstat čitelný
- Změnu údajů je vhodné provést i v lék. inform. systému



3. Příjem zásilky v lékárně (1)

- Od oprávněného distributora! (seznam SÚKL - <http://www.sukl.cz/modules/distributors/>)
- odpovědný farmaceut, **člen studijního týmu**
- dodržení transportních podmínek (**buď teplotní monitor, nebo validovaný proces podmínek přepravy**), celistvost a nepoškození dodávky a obsah zásilky
 - ▣ šarže, expirace a pořadová čísla jednotlivých přípravků (kitů) podle dodacího listu
- evidence podle Standardního operačního postupu (jméno, podpis, datum a příp. čas přijetí zásilky)
- Uložení HLP dle pokynů zadavatele KH **odděleně od ostatních léčiv**

3. Příjem zásilky v lékárně (2)



- **„temperature monitor“**
 - záznam teploty **při distribuci HLP**
 - je-li validovaný postup ohledně dodržení snížené teploty při transportu, **nemusí být teploměr přítomen**

- V případě nehody (chybějící či poškozené balení, teplotní odchylka v průběhu transportu) **farmaceut kontaktuje monitora klinického hodnocení /zadavatele**

- Balení HLP, jichž se nehoda týká, by měla být náležitě označena a **uložena odděleně od ostatních balení („karanténa“)** až do vyřešení daného nesouladu



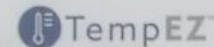


Important Information for Site Staff

The temperature monitor for your study has changed to the 'iTag4 Bio'.



Please continue with your normal receiving procedure. Follow the below iTag4 instruction sheet for guidance.



iTAG4 Bio TEMPERATURE MONITOR SITE INSTRUCTIONS

PLEASE TAKE IMMEDIATE ACTION

IMPORTANT INFORMATION: These symbols on the LCD display will indicate how to proceed with the product.

PROCEED to use as required.

DO NOT USE until you receive confirmation that the shipment is suitable for use.

STEP 1:

- 1A** Locate temperature monitor.
Press the "Start/Stop" button firmly for 3 seconds.
Display shows "STOP".

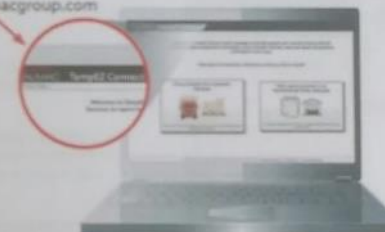
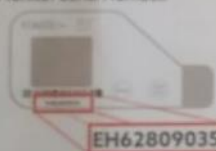


- 1B** If the monitor does not display "STOP", proceed to continue to place the investigational product in the specified storage conditions immediately.



STEP 2:

- 2A** Navigate to TempEZ - <https://tempesconnect.almacgroup.com>
— Follow on-screen instructions to enter contact details and the Monitor Serial Number.



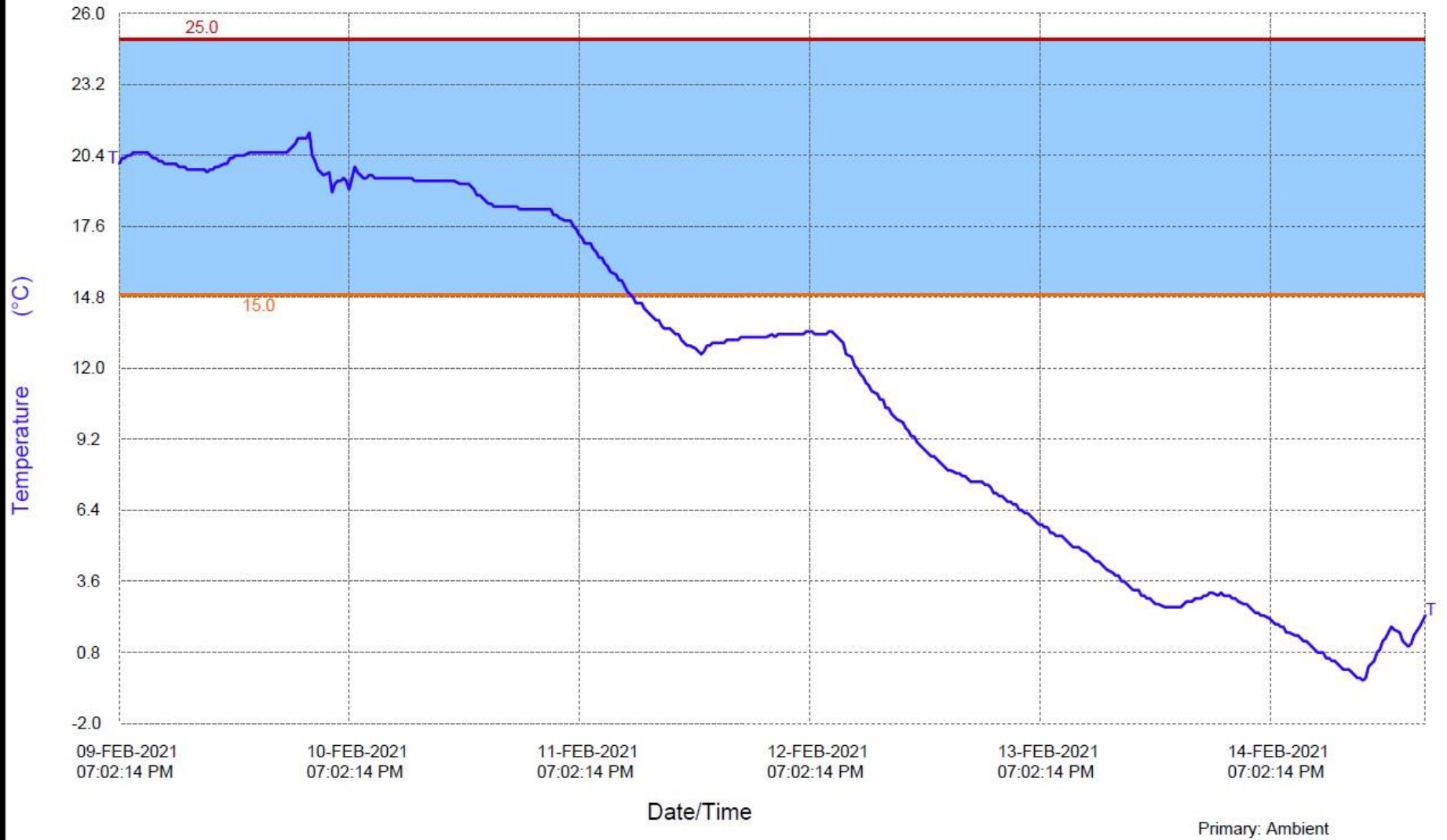
- 2B** Insert the monitor into the USB port of the computer.



Any queries regarding temperature monitors please contact: GlobalTemperatureServices@almacgroup.com



TempTale Ultra Serial : HJM4N0ZB10



Primary: Ambient

4. Uchovávání IMP – jak?

- za podmínek stanovených výrobcem nebo zadavatelem KH
- **odděleně od ostatních LP** způsobem umožňujícím odlišit HLP z jednotlivých klinických hodnocení (**ideálně samostatná uzamykatelná místnost**, popř. alespoň samostatné skříně nebo police)
- obdobně termolabilní HLP, pokud nelze uchovávat v samostatné chladničce, **je nutno viditelně označit „LP pro klinické hodnocení“**).
- **Dodržování teploty se průběžně kontroluje**, dle pokynů zadavatele – kontinuálně nebo v pravidelných intervalech, popř. je požadováno připojení chladničky na signalizační zařízení (alarm). Záznamy o kontrole podmínek uchovávání jsou vedeny dle pokynu zadavatele – v písemné nebo elektronické podobě.

4. Uchovávání IMP – kde?

- HLP mají být přednostně uchovávány v lékárně.
- Z toho důvodu, že lékárny na rozdíl od klinik většinou disponují kvalitními **monitorovacími systémy teplot** a kvalitními **chladničkami**, **je vhodné alespoň u HLP, které mají být uchovávány za snížené teploty, preferovat a zajistit jejich uchování v lékárně.**
- V případě, že to provoz lékárny neumožňuje (**např. nutná 24-hodinová dostupnost**), mohou být HLP vydány zkoušejícímu, který je uchovává na svém pracovišti/v centru
- Je vhodné, aby farmaceut **ověřil** podmínky uchovávání v centru, v němž se KH uskutečňuje. **Zadavatel může požadovat pravidelné kontroly farmaceutem**

Je nutná kontrola uchovávání HLP farmaceutem na centru? NE!!

Evidence teploty při uchovávání

Automatický monitoring teplot

- Nainstalován na všech odděleních lékárny
- Možnost přímého tisku za dané období
- Problém, pokud teplota přesáhne interval a zadavatel vyžaduje opravit, vysvětlit
- Opatření na eliminaci výkyvů teplot???
- **Evidence na centru????** (oddělení nemocnice)



Výpis naměřených dat objektu

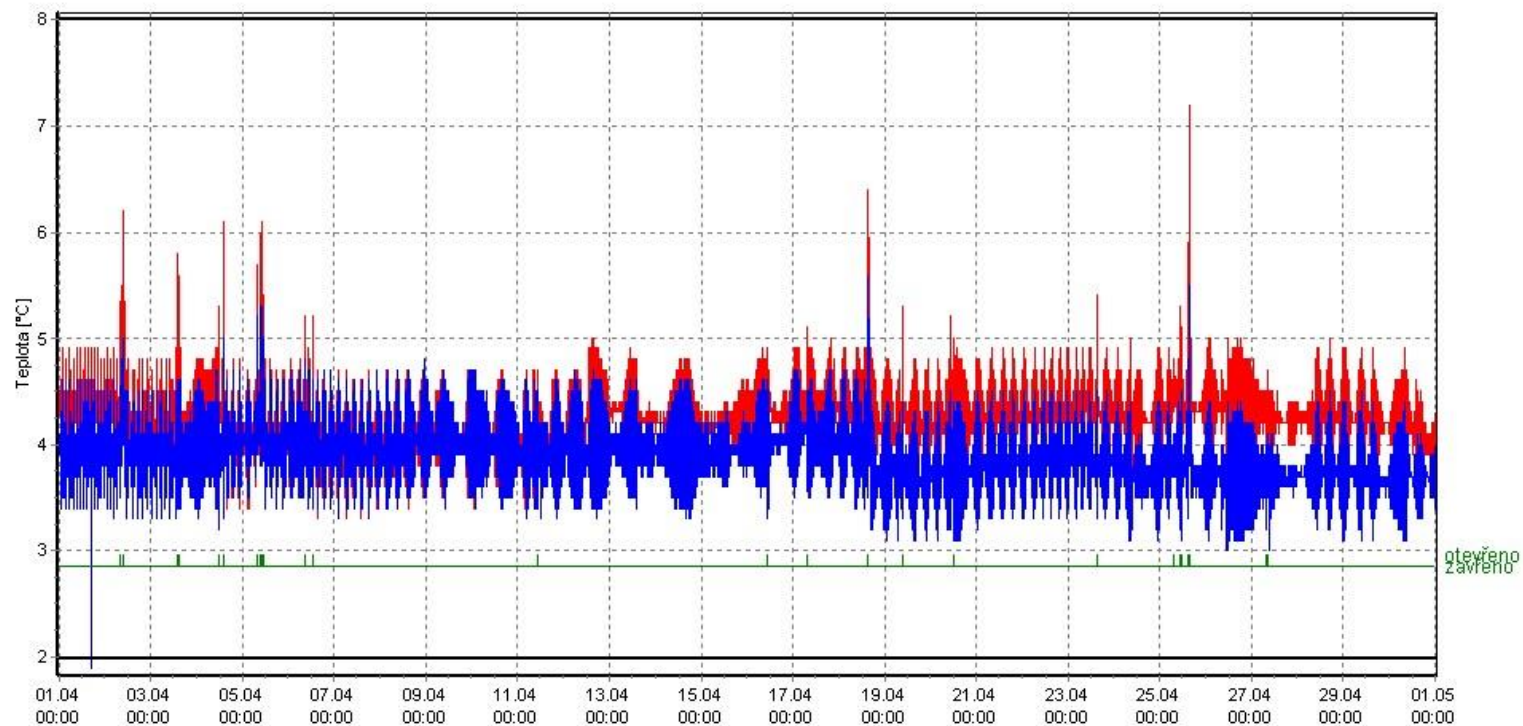
Název objektu: 9 - Studie lednice 1

lednice ÚSHVLP studie sklad

Tisk od: 01.04.2012 00:00 do: 01.05.2012 00:00

9 - lednice ÚSHVLP studie sklad

teplota — teplota — dveře — Meze — Meze



ověřil:

schválil:



FALCON

monitorovací systém
www.kesa.cz

uživatel: Kejkikova
počítač: PC1457

14.5.2012 8:57:38

1/1

Uchovávání HLP na centru

- podmínky uchovávání HLP stanovuje zadavatel
- dodržování teploty se průběžně kontroluje, záznamy o kontrole podmínek uchovávání by měly být vedeny způsobem obdobným pro tuto činnost v lékárně
- **požadavky na uchovávání HLP se vztahují také na zdravotnická zařízení, ve kterých KH probíhají.** Pokud je členem týmu farmaceut - odpovědný za dodržování požadavků správné lékařské praxe, může tuto činnost vykonávat on

5. Příprava, úprava -LEK 12

- **Úpravu** HLP lze provádět **pouze v lékárnách nebo ve zdravotnických zařízeních.**
- **Postup** pro úpravu stanovuje zadavatel, LP mohou být upravovány pouze za podmínek schválených pro provádění KH. **Činnosti spojené s úpravou musí být dokumentovány, a to v listinné nebo elektronické podobě.**
- **Přípravu** HLP lze provádět **pouze v lékárnách**, na pracovištích nukleární medicíny zdravotnického zařízení (radiofarmaka) nebo na imunologických nebo mikrobiologických pracovištích zdravotnických zařízení (humánní autogenní vakcíny)
- Postup pro přípravu stanovuje zadavatel v rámci protokolu ke KH. Pro přípravu HLP (vzhledem k tomu, že se jedná o opakovanou přípravu) je nutné **vypracovat standardní operační postup (technologický předpis)**, podle kterého bude příprava probíhat.
- Činnosti spojené s přípravou musí **být dokumentovány, a to v listinné nebo elektronické podobě**, podobu a rozsah dokumentace nad rámec běžné dokumentace vycházející z pravidel správné lékárenské praxe stanovuje zadavatel.

6. Výdej HLP

- **Způsob výdeje určuje zadavatel**, definuje oprávněné příjemce vydávaných HLP a způsob evidence výdeje.
- HLP smí být vydán:
- **pouze určeným členům studijního týmu** nebo
- **subjektu hodnocení**
- Mimo jiné to znamená, že **HLP by neměl být** v rámci výdeje **předáván či transportován** z lékárny ostatním členům studijního týmu (příp. přímo pacientovi) **prostřednictvím dalších osob, které nejsou členové studijního týmu** (sanitáři, dopravní služba nemocnice) tak, jak se tomu děje u běžných léčiv.
- HLP by neměl být vydán rodinným příslušníkům pacienta.

Žádanky

LEK 12

- Výdej je možný na **žádanky nebo na lékařský předpis**.
- Doklady k výdeji musí obsahovat **jednoznačné údaje o HLP** a oprávněném příjemci, jakož i ostatní náležitosti vyplývající z vyhlášky č. 54/2008 Sb.
- Dále musí být na každém dokladu (žádanka nebo recept) uvedeno „**Pro účely klinického hodnocení**“ a přesné označení (identifikace) KH

Žádanky např. takhle

Masarykův onkologický ústav

NIS MEDEA

stapro	Protokol o přípravě aplikace	2021/10756_1
	<i>pacient:</i> Horáčková Barbora	<i>č. chor.</i> 1226/2021

Rodné číslo? Adresa? GDPR?

umístění: Ambulantní

Přijato: 07.10.2021 08:23:33

diagnóza: C439 Zhoubný melanom kůže NS

žadatel: MUDr. Poprach Alexandr [tel:6109,ns 010202]

REŽIM: S_Nk10, 6. cyklus, 0. část [interval: 94,2 dnů]

Studie 2020/0015 PIVOT-12

povrch těla: 2,14 m² Hmotnost: 111 kg

DEN - Čtvrtek 07.10.2021

účinná látka	ATC	celk. dávka	pumpa	+ čas	doba	poznámky
NKTR-214 (15/20)	000253	666 µg		+00:00	00:30	F1/1 [50 ml], Infuse i.v.
Proplach infuzní linky	P00007	0		+00:30	00:05	F1/1 [100 ml], Infuse i.v.
Nivolumab (15/20)	000254	360 mg		+01:00	00:30	F1/1 [100 ml], Infuse i.v.
Proplach infuzní linky	P00007	0		+01:30	00:05	F1/1 [100 ml], Infuse i.v.
Hydratace	H00001	0		+01:40	01:00	F1/1 [1000 ml], Infuse i.v.

LEK 12 – evidence výdeje

- zadavatel navíc většinou požaduje evidenci v **listinné podobě do vlastních formulářů**. Je nutné definovat v rámci studijního týmu odpovědnost za jednotlivé evidenční listy (kdo bude vyplňovat jednotlivé formuláře).
- Dokumentace výdeje HLP zahrnuje **evidenci skladových zásob, příjmu a výdeje jednotlivých položek umožňujících rozlišit lékovou formu, sílu a velikost balení včetně data výdeje, čísla šarže nebo identifikačního kódu a doby použitelnosti HLP (LEK12)**
- Kdykoli musí být možné **doložit aktuální stav HLP, jejich pohyb** a dodržení pravidel správné klinické praxe a správné lékárenské praxe.

Pokyn SÚKL LEK 12

- Zadavatel zajistí, aby se **dodávky** upravených nebo připravených HLP z lékárny do zdravotnického zařízení (centra KH) uskutečňovaly za podmínek, které neovlivní jakost, účinnost a bezpečnost HLP
- *Jak zajistit transport termolabilního léčiva?*
- *Jaká je doba transportu?*
- *Kudy?*
- *Je nutné monitorovat teplotu?*

Použít zdravý rozum!!!!

Likvidace HLP (LEK 12)

- HLP nevydané (nepoužité) nebo nepoužitelné (po uplynutí doby použitelnosti, poškozené a nevyhovující jakosti) musí být v lékárně **příslušně označeny a uloženy odděleně.**
- Ve zdravotnickém zařízení (centru) jsou **nespotřebované HLP** evidovány v záznamech subjektu hodnocení, **nevracejí se do lékárny.**
- Likvidaci HLP **zajišťuje zpravidla zadavatel**, v souladu s platnými právními předpisy

Likvidace HLP (LEK 12)

- **U cytotoxických látek nelze uchovávat jejich zbytky** (likvidují se ihned společně s ostatními cytostatiky)
- **Náklady za likvidaci by v každém případě měl nést zadavatel.**
 - Likviduje zadavatel – odveze (balík, kurýr)
 - Zásilku řádně označit, jde o nebezpečné látky, přepravci zásilky náhodně kontrolují, vč. rentgenování
 - Likvidace v nemocnici
 - cena? Jak vypočítat?
 - Jen reálné náklady, nebo i nějaká paušální „odměna“?



8. Dokumentace - LEK 12

- **Lékárna** zajistí, aby dokumentaci k HLP jednotlivých KH vedl **předem určený pracovník lékárny**
- 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**
 - „Dokumentaci v lékárně tvoří....“
- Kdykoli musí být možné **doložit aktuální stav HLP, jejich pohyb** a dodržení pravidel správné klinické praxe a správné lékárenské praxe
- Lékárna vede dokumentaci KH tak, aby nemohlo dojít k její záměně nebo případnému zneužití. Lékárna zajistí oddělený prostor pro účely provádění auditu/monitoringu/inspekce nebo kontroly správnosti vedení dokumentace KH tak, aby pracovníci zadavatele, resp. CRO, neměli přístup k dokumentaci jiných KH.

Dokumentace:

LEK 12:Lékárna vede **dokumentaci KHL** a uloží HLP tak, aby nedošlo k záměnam dokumentace, resp. léčiv.

- Šanon - **Pharmacist's File**

- Dokumentaci udržovat aktuální, neodkládat zapisování
- Často nutný zápis celé řady údajů do různých formulářů
 - Souhrnná evidence přípravku + Evidence pro jednotlivé pacienty
 - Kusová evidence na jednotlivá balení
- Marné pokusy zavést elektronickou evidenci
- V okamžiku, kdy šanon někomu půjčíte (např. monitorovi, koordinátorce), nesmí v něm být přístupové údaje
- Pokud údaje typu „confidential“ – jasně oddělit a označit
 - Např. celý protokol o KH, přístupné pouze členům týmu KHL

Dokumentace – uchovávání, archivace

KHL 17

- **4.9.4** Zkoušející/ zdravotnické zařízení by měl uchovávat dokumentaci ke klinickému hodnocení tak, jak je specifikováno v základních dokumentech pro vedení klinického hodnocení (viz kapitola 8.) a jak je vyžadováno příslušnými právními předpisy
- **Zkoušející/ zdravotnické zařízení by měl přijmout příslušná opatření k zabránění náhodného či předčasného zničení těchto dokumentů**
- ***Archivace? V lékárně, nebo spolu s ostatní dokumentací KHL? Máme o tom písemný záznam???***

HLP - omamné a psychotropní látky (LEK 12)

- příloha č. 1, 3, 4 a 5 nařízení vlády o seznamech návykových látek)
- pro každé KH samostatný trezor 😊, nebo **v rámci jednoho trezoru musí být HLP uloženy odděleně** od ostatních LP
- současně jednotlivé HLP určené pro různá KH oddělené od sebe navzájem.
- žádanky nebo recepty s modrým pruhem.
- Záznamy o jejich příjmu a výdeji se vedou v evidenčních knihách dle požadavků vyhlášky č. 123/2006 Sb., včetně provádění měsíčních inventur a zasílání ročního hlášení na SÚKL dle zákona č. 167/1998 Sb
- **Jedna evidenční kniha určena pro evidenci pouze jednoho KH**

GCP trénink

- **Za proškolení** všech členů studijního týmu k danému KH a zajištění standardních postupů pro zacházení s HLP **odpovídá zkoušející**
- Vhodná je pravidelná účast členů studijního týmu na školení správné klinické praxe (GCP) s dokladem o jeho absolvování
- **„GCP certifikát“**

Audit klinické studie

SÚKL

EMA

FDA

Zadavatel KHL

ZÁVĚR:

PŘÍLEŽITOST ?

- Investigator-initiated trials, Klinicko-farmakologická jednotka

SÚKL

- požadavky vyhlášky a LEK 12 jsou splnitelné
- SOP obecný na KH, uchovávání, žádanky, evidence

ZADAVATEL:

- Dotazník, vyjednávání o odměně, ceník, SOP, monitoring, audit

NEMOCNICE:

- Oddělení klinických hodnocení, směrnice, evidence
- O odměně pro lékárnu nemůže rozhodovat investigátor

ODMĚNY:

- Dotazník, podpora vedení nemocnice
- Výpočet nákladů, cena práce, marže/odměna

ETICKÉ KOMISE

- farmaceut do každé EK!

Nutnost zapojení farmaceuta v určitých fázích KH jako člena studijního týmu

- Farmaceut je **odborníkem na léčiva** obecně, což platí i pro hodnocené léčivé přípravky.
- Farmaceut zajistí, že budou splněny **všechny podmínky pro správné uchování a bezpečné používání léčiv** subjekty hodnocení.
- Pokyn SÚKL LEK-12 definuje, že je vhodné (zejména u termolabilních léčiv) **uchování hodnocených léčivých přípravků v lékárně**
- Zapojení farmaceuta je nezbytné všude tam, kde se v průběhu KH provádí **příprava HLP, nebo zvláště náročná úprava** (cytostatika, radiofarmaka atd.)
- Farmaceut je často využíván při přípravě studijní medikace jako **jediný odslepený člen studijního týmu**
- Farmaceut je jediný člen studijního týmu oprávněný **přeštítkovat studijní medikaci** (např. v případě prodloužení expirace)

Role farmaceuta, přínosy a výhled do budoucna

- posílena úloha farmaceuta jako odborníka na zacházení s léčivými přípravky a odborníka na léčiva obecně
- bez lékárníka by klinické hodnocení nemohlo proběhnout vůbec (příprava HLP, zvláště náročná, nebo nebezpečná úprava, zaslepení při úpravě HLP apod.)
- zkušenosti s léčivem ještě dříve, než je registrováno
- velká administrativní náročnost klinického hodnocení s vysokými nároky na soustavnou a pečlivou rutinní práci.
- Cíl do budoucna naprostou většinu HLP uchovávat v lékárně a výdej léků subjektům hodnocení vždy provádí farmaceut!
- personální posílení nemocničních lékáren včetně pohotovostních služeb



Sekce nemocničních
lékárníků
ČFS ČLS JEP



Česká lékárnická
komora

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

Strnadová, Svobodník, Křepelka:

Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků

Grada Publishing 2007



Věra Strnadová, Adam Svobodník, Filip Křepelka

ÚVOD DO METODIKY KLINICKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

