

LEK-12 verze 3 Podmínky pro klinická hodnocení léčivých přípravků v lékárnách

Tento pokyn nahrazuje pokyn LEK-12 verze 2 s platností od 1. 6. 2023.

Tímto pokynem jsou vymezeny a blíže upřesněny podmínky pro příjem, přípravu, úpravu, kontrolu, přepravu, uchovávání, vydávání a vedení dokumentace hodnocených léčivých přípravků používaných v rámci provádění klinických hodnocení povolených na základě § 51 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů.

Pokyn je určen především pro lékárny, dále pro zadavatele, smluvní výzkumné organizace (CRO), zkoušející, poskytovatele zdravotních služeb a další subjekty, které se účastní klinického hodnocení.

Pokyn má doporučující charakter.

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

Databáze povolených klinických hodnocení předložených prostřednictvím CTIS (Clinical Trials Information System) je dostupná na webových stránkách EMA (European Medicines Agency – Evropská agentura pro léčivé přípravky) <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/>.

Požadavky na zacházení s hodnocenými léčivými přípravky vychází ze:

- zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů
- směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES, o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků (pro klinická hodnocení předložená národně před 31. 1. 2023 a schválená/povolená v souladu se zněním zákona 378/2007 Sb., o léčivech platným do 31. 1. 2022)
- nařízení 536/2014, o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES (pro klinická hodnocení předložená prostřednictvím CTIS (EU portálu) od 1.2.2022)
- vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (bude zrušena k 31.1.2025), uplatnitelné pro klinická hodnocení předložená a schválená/povolená národně
- vyhlášky č. 463/2021 Sb., o bližších podmínkách provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, účinné od 31.1.2022, uplatnitelné pro klinická hodnocení předložená prostřednictvím CTIS
- ICH E6 (R2) – Good Clinical Practice
- vyhlášky č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv, ve znění pozdějších předpisů
- vyhlášky 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, ve znění pozdějších předpisů
- vyhlášky č. 329/2019 Sb., o předepisování léčivých přípravků při poskytování zdravotních služeb
- zákona č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- vyhlášky č. 123/2006 Sb., o evidenci a dokumentaci návykových látek a přípravků, ve znění pozdějších předpisů

Užité zkratky:

KH – klinické hodnocení humánních léčivých přípravků

KH předložená národně – klinická hodnocení předložená národně před 31. 1. 2023 a schválená nebo povolená

KH předložená CTIS – klinická hodnocení předložená prostřednictvím CTIS (EU portálu) od 1.2.2022 a povolená

HLP – hodnocený léčivý přípravek

LP – léčivý přípravek

IP/IS – informace pro pacienta a Informovaný souhlas

CRO – smluvní výzkumná organizace

Vymezení pojmů:

Hodnocený léčivý přípravek – léková forma léčivé látky nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (placebo), které se testují nebo používají pro srovnání v KH. HLP může být i již registrovaný LP, pokud se používá nebo vyrábí (včetně změn složení lékové formy nebo obalu) způsobem, který se liší od registrované podoby LP, nebo pokud se používá pro neregistrovanou indikaci nebo za účelem získání dalších informací o registrované variantě LP.

Zadavatel – fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování KH; může jím být pouze osoba, která má bydliště nebo je usazena na území České republiky nebo některého z členských států EU, popřípadě osoba, která ustanovila oprávněného zástupce splňujícího tuto podmínku.

CRO – Smluvní výzkumná organizace – osoba nebo organizace (obchodní, akademická nebo jiná) ve smluvním vztahu k zadavateli, která zajišťuje plnění jedné nebo více povinností nebo funkcí zadavatele, vztahujících se ke KH.

Subjekt hodnocení – fyzická osoba, která se účastní KH, buď jako příjemce HLP nebo jako člen srovnávací nebo kontrolní skupiny, kterému není HLP podáván.

Zadavatel zajistí, aby se KH uskutečnilo za podmínek a při dodržení požadavků správné distribuční praxe, správné lékařské praxe a správné klinické praxe.

Distribuce HLP

Zadavatel je povinen zajistit podmínky dodání HLP do lékárny, která se podílí na KH, v souladu s pravidly správné distribuční praxe.

Pokud je před podáním nutná příprava HLP (neúměrně náročná nebo nebezpečná úprava, příprava sterilních LP) musí být dodány do lékárny, která je pro daný typ přípravy oprávněna dle závazného stanoviska k technickému a věcnému vybavení (např. radiofarmaka se připravují na pracovištích nukleární medicíny).

Příjem HLP

Příjemce (lékárna) provede kontrolu dodržení teplotních podmínek po dobu přepravy (zásilky s termolabilními HLP musí být vybaveny záznamovým zařízením, nebo musí mít zadavatel validovaný postup pro dodržení předepsaného teplotního rozmezí při přepravě), kontrolu celistvosti a nepoškození zásilky a obsahu zásilky, při zjištěném nesouladu se postupuje podle pokynů zadavatele.

Dokumentace je vedena v písemné nebo elektronické podobě.

Označování

KH předložená národně (před 31.1.2022)

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

Přebalení (přeznačení) léčivých přípravků použitých pro KH může zajišťovat i lékárna stejného poskytovatele (např. značení srovnávacího léčivého přípravku nebo použití registrovaného LP) s doplněním chybějících údajů dle § 19 odst. 2 vyhlášky č. 226/2008 Sb.

Na každém balení HLP musí být uvedeno „Pouze pro účely klinického hodnocení“ nebo obdobná formulace

a identifikace KH (EudraCT Number).

Na obalu HLP jsou dále uvedeny následující údaje:

- 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) referenční kód KH umožňující identifikaci KH (např. *číslo protokolu, EudraCT Number*), místa KH, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uvedeno jinde;
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení, popřípadě číslo léčby a případně číslo návštěvy;
- f) jméno zkoušejícího, pokud není zahrnuto v označení podle písmene a) nebo d), 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 uchovávání;
- 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 zkoušejícího.

KH přeložená CTIS (po 1.2.2022)

Zadavatel musí zajistit označení HLP v souladu s požadavky nařízení 536/2014 (článek 66-68, příloha VI).

HLP musí být označeny na vnějším i vnitřním obalu.

Označení na obalu nebo přebalení HLP mohou lékárny provádět i pro jiná zdravotnická zařízení, pokud jsou HLP určené k použití na pracovištích (centrech KH), která se účastní téhož klinického hodnocení v daném členském státě (článek 61 odst. 5 písm. a) nařízení 536/2014).

• Neregistrované HLP

Na vnitřním a vnějším obalu musí být uvedeny tyto údaje:

- a) název/jméno, adresa a telefonní číslo hlavního kontaktu pro informace o přípravku, klinickém hodnocení a odslepení v případě naléhavé situace; tím může být i zadavatel, smluvní výzkumná organizace nebo zkoušející;
- b) **název účinné látky a její síla nebo účinnost, a v případě zaslepených KH se název účinné látky objeví u názvu srovnávacího přípravku nebo placebo na obalu jak neregistrovaného HLP, tak srovnávacího přípravku nebo placebo;**
- c) **léková forma, cesta podání, množství dávek;**
- d) **číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace;**
- e) informace k identifikaci KH
 - referenční kód KH, umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde;
- f) **identifikační číslo subjektu hodnocení nebo číslo léčby a případně číslo návštěvy;**
- g) jméno zkoušejícího, není-li zahrnuto v písmenech a) nebo e);
- h) pokyny pro užívání (lze odkázat na příbalovou informaci nebo jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající přípravek);
- i) **nápis „Pouze pro účely klinického hodnocení“ či podobná formulace;**
- j) **podmínky uchovávání;**
- k) **doba použitelnosti** (datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc a rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoli nejednoznačnost;
- l) nápis „Uchovávejte mimo dosah dětí“ s výjimkou přípravků používaných v takovém hodnocení, kde subjekty nedostávají přípravek s sebou domů.

Lze použít též symboly nebo piktogramy.

Pokud je HLP poskytnut subjektu KH nebo osobě podávající HLP ve vnitřním obalu společně s vnějším obalem,

a tyto obaly mají zůstat neodděleny, na vnitřním obalu se uvedou tyto údaje: **název/jméno hlavního kontaktu, léková forma, cesta podání** (lze vynechat u pevných p.o. forem), počet dávek a v případě klinických hodnocení, která se netýkají zaslepení označení, **název/identifikátor a síla/účinnost**, dále **číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace**, referenční kód KH, **identifikační číslo subjektu KH nebo číslo léčby a případně číslo návštěvy**.

Malý vnitřní obal:

Pokud má vnitřní obal podobu blistrů nebo malých jednotek, například ampulí, u nichž výše uvedené údaje nelze uvést, opatří se označením vnější obal.

Na vnitřním obalu se uvedou: **název/jméno hlavního kontaktu, léková forma, cesta podání** (lze vynechat u pevných p.o. forem), v případě klinických hodnocení, která se netýkají zaslepení označení, **název/identifikátor a síla/účinnost, číslo šarže nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace**, referenční kód KH, **identifikační číslo subjektu KH nebo číslo léčby a případně číslo návštěvy**.

• Registrované HLP

Na vnitřním a vnějším obalu musí být uvedeny tyto údaje:

- a) informace k identifikaci kontaktních osob nebo osob podílejících se na KH
- b) informace k identifikaci KH
- c) informace k identifikaci HLP
- d) informace související s použitím HLP

nebo

musí být označeny v souladu s hlavou V směrnice 2001/83/ES, tj. podle § 37 zákona o léčivech [pokud to vyžadují zvláštní okolnosti klinického hodnocení (stanoveno v protokolu KH s ohledem na bezpečnost subjektu nebo spolehlivost a robustnost získaných dat) uvede se **název/jméno hlavního kontaktu, referenční kód KH, nápis „Pouze pro účely klinického hodnocení“** či podobná formulace].

Totéž platí pro nízkointervenční nebo klastrová klinická hodnocení prováděná nekomerčními zadavateli, která nebudou podkladem pro registraci nebo změnu registrace LP, ve kterých není zaslepení a v nichž jsou jako hodnocené léčivé přípravky a pomocné LP stanovené schváleným protokolem použity LP registrované v ČR. V případě jejich označení podle § 37 zákona o léčivech se do záznamového listu subjektu hodnocení uvede šarže LP, který subjekt hodnocení obdrží.

Některé z uvedených údajů smí být na obalu HLP vynechány a poskytnuty jinými prostředky (např. použitím centralizovaného elektronického systému randomizace, použitím centralizovaného informačního systému) za předpokladu, že není ohrožena bezpečnost subjektu KH a spolehlivost údajů (musí být odůvodněno v protokolu KH). Toto se **netýká údajů k označování uvedených výše tučně**.

Uchovávání

Hodnocené léčivé přípravky se uchovávají za podmínek stanovených zadavatelem klinického hodnocení a musí být uchovávány odděleně od ostatních léčivých přípravků způsobem umožňujícím odlišit léčivé přípravky z jednotlivých klinických hodnocení (§ 21 odst. 5 vyhlášky č. 84/2008 Sb.).

HLP se uchovávají ideálně v samostatné uzamykatelné místnosti, popř. alespoň v samostatné skříni nebo polici – HLP jsou umístěny do boxů, kartonů s jednoznačnou identifikací; 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.

HLP mají být přednostně uchovávány 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.

Příprava a úprava HLP

Úpravou HLP se rozumí ředění HLP, rozpouštění nebo ředění sirupů, prášku pro přípravu injekčních přípravků a přidávání injekčních roztoků do infuzí, pokud jsou prováděny v obalech určených k tomuto účelu nebo v případě sterilních LP pomocí zdravotnických prostředků zaručujících sterilitu.

Běžnou úpravu smí provádět i zkušející (resp. studijní sestra).

- Úpravu HLP lze provádět pouze v lékárnách nebo u poskytovatelů zdravotních služeb;
- postup pro úpravu stanovuje zadavatel, HLP mohou být upravovány pouze za podmínek schválených pro provádění KH.

Činnosti spojené s úpravou musí být dokumentovány, a to v listinné nebo elektronické podobě.

Přípravou HLP 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.

- Přípravu HLP lze provádět pouze v lékárnách, na pracovištích nukleární medicíny (radiofarmaka) nebo na imunologických nebo mikrobiologických pracovištích poskytovatelů zdravotních služeb (humánní autogenní vakcíny);
- postup pro přípravu stanovuje zadavatel, příprava musí probíhat za podmínek uvedených v dokumentaci KH.

Pracoviště připravující HLP je povinno postupovat v souladu se schváleným standardním operačním postupem nebo technologickým předpisem včetně vedení záznamů o přípravě v listinné nebo elektronické podobě.

Přípravu HLP mohou pracoviště oprávněná připravovat léčivé přípravky zajišťovat i pro jiná zdravotnická zařízení, pokud jsou HLP určené k použití na pracovištích (centrech KH), která se účastní téhož klinického hodnocení v daném členském státě.

Označování a kontrolu HLP provádí připravující pracoviště podle požadavků zadavatele, minimálně však v rozsahu požadavků § 8 odst. 7 a § 9 vyhlášky č. 84/2008 Sb.

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.

Výdej

Způsob výdeje, oprávněné příjemce vydávaných HLP a způsob evidence výdeje stanoví zadavatel. HLP smí být vydány pouze určeným členům studijního týmu (zkušejícím/studijním sestram) nebo subjektu hodnocení (v takovém případě musí předat informace ke správnému použití – lze předat písemné pokyny k užívání, příbalovou informaci).

Výdej HLP je možný na žádanku nebo na recept v listinné nebo elektronické podobě – musí obsahovat všechny požadované náležitosti dle vyhlášky č. 329/2019 Sb., s uvedením textu „Pro účely klinického hodnocení“ a přesné označení (identifikaci) KH; žádanka/listinný recept se při výdeji opatří datem a podpisem vydávající osoby, žádanka rovněž podpisem přebírající osoby. Na jeden lékařský předpis lze učinit pouze jeden výdej HLP, výdej nelze opakovat, HLP musí být předepsán samostatně (ne s ostatní medikací).

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.

Likvidace

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, na své náklady.

U cytotoxických látek nelze uchovávat jejich zbytky (likvidují se ihned společně s ostatními cytostatiky).

Dokumentace

Lékárna zajistí, aby dokumentaci k HLP jednotlivých KH vedl předem určený pracovník lékárny nebo jeho zástupce v době nepřítomnosti. 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. 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.

Dokumentaci v lékárně tvoří:

- seznam KH, kterých se lékárna účastní – pro každé KH uvádět: název KH, zadavatele, identifikaci KH (EudraCT Number/ EU CT number, číslo protokolu), jméno zkoušejícího, místo provádění KH, jména odpovědných farmaceutů (měli by být min. 2 pro zajištění zastupitelnosti), datum zahájení KH (doporučeno zajistit smluvně jeho nahlášení), aktuální stav (zahájeno x ukončeno); seznam může být v elektronické podobě, má být pravidelně aktualizován;
- evidence skladových zásob – záznamy o příjmu a výdeji umožňující rozlišit lékovou formu, sílu a velikost balení, včetně data příjmu a výdeje, čísla šarže (nebo identifikačního kódu) a doby použitelnosti HLP, evidence musí být vedena min. v rozsahu požadavků § 22 vyhlášky č. 84/2008 Sb.;
- dokumentace a záznamy o přebalování/značení HLP;
- záznamy o úpravě a přípravě HLP;
- záznamy o kontrole teploty uchovávání HLP;
- standardní operační postupy – obecný SOP pro práci s HLP v lékárně (zdravotnickém zařízení), SOP pro konkrétní KH;
- technologické předpisy (nebo standardní operační postupy) pro úpravu a přípravu HLP;
- lékařské předpisy (žádanky, recepty);
- záznamy o seznámení se s dokumentací KH, resp. příslušným SOP, záznamy o proškolení členů studijního týmu;
- ostatní záznamy – o jakékoli další manipulaci s HLP (přemístění do jiné chladničky, vrácení zadavateli), záznamy o reklamacích a stahování, záznamy o podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky, záznamy o případných neshodách v dokumentaci nebo při provádění KH.

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.

HLP zařazené mezi omamné a psychotropní látky

(příloha č. 1, 3, 4 a 5 nařízení vlády č. 463/2013 Sb. o seznamech návykových látek)

Uchovávají se v pevně ukotvených nepřenositelných uzamykatelných schránkách z oceli, pro každé KH by měl být samostatný trezor, nebo v rámci jednoho trezoru musí být HLP uloženy odděleně od ostatních LP, a současně jednotlivé HLP určené pro různá KH oddělené od sebe navzájem.

HLP obsahující omamné a psychotropní látky se vydávají na listinné žádanky, na listinné recepty s modrým pruhem nebo elektronické recepty s označením „vysoce návyková látka“.

Záznamy o jejich příjmu a výdeji se vedou v evidenčních knihách nebo elektronicky dle požadavků vyhlášky č. 123/2006 Sb., včetně provádění měsíčních inventur. Jedna evidenční kniha je určena pro evidenci vždy pouze jednoho KH.

Hodnocené léčivé přípravky obsahující omamné nebo psychotropní látky, a to včetně registrovaných léčivých

přípravků použitých v klinických hodnoceních, nepodléhají povinnosti hlášení o stavu a pohybu zásob návykových látek uvedených v příloze č. 1 nebo 5 nařízení vlády č. 463/2013 Sb., o seznamech návykových látek podle § 27 zákona č. 167/1998 Sb., o návykových látkách, ve znění pozdějších předpisů.