

# CAR-T terapie – role farmaceuta

**Marcela Heislerová**

Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice v Motole, Praha  
IPVZ, Praha

CAR-T terapie využívá a posouvá schopnosti lidského imunitního systému napadat nádorové buňky. Lze ji v České republice v současné době podávat pouze ve specializovaných léčebných centrech, která musí být schopna zajistit odběr T lymfocytů, jejich odeslání k výrobě přípravku, následné podání CAR-T přípravků a také rozpoznání, monitorování a zvládání případných nežádoucích účinků léčby (1). Cílem tohoto sdělení je zdůraznit roli nemocničních farmaceutů, kteří jsou klíčoví pro správné zacházení s těmito vysoce specializovanými přípravky. Vzhledem k náročnosti manipulace a vysoké ceně těchto přípravků je nutné mít veškeré kroky standardizované a zdokumentované. Nemocniční farmaceuti jsou v nemocnicích garanti správného zacházení se všemi léčivými přípravky a hrají důležitou roli v managementu CAR-T terapií. Aktivně se podílí nejen na zajištění CAR-T přípravků pro zdravotnická zařízení, ale i na řešení nesrovnalostí a závad spojených s jejich aplikací. Péče o pacienty je komplexní a je založena na multioborové spolupráci zdravotníků, ve které mají své místo i nemocniční farmaceuti.

**Klíčová slova:** CAR-T terapie, nemocniční farmaceut, medikační management.

## CAR-T therapy – the role of the pharmacist

CAR-T therapy uses and advances the ability of the human immune system to attack tumor cells. It can currently only be administered in specialized treatment centers in the Czech Republic, which must be able to ensure the collection of T lymphocytes, their sending for preparation, the subsequent administration of CAR-T preparations, as well as the recognition, monitoring and management of possible adverse effects of the treatment (1). The aim of this article is to highlight the role of hospital pharmacists, who are key to the correct handling of these highly specialized preparations. Due to the difficulty of handling and the high price of these preparations, it is necessary to have all steps standardized and documented. Hospital pharmacists are guarantors of the correct handling of all medicinal products in hospitals and play an important role in the management of CAR-T therapies. They actively participate not only in providing CAR-T preparations for medical facilities, but also in solving irregularities and defects connected with their application. Patient care is complex and is based on the multidisciplinary cooperation of health professionals, in which hospital pharmacists also have their place.

**Key words:** CAR-T therapy, hospital pharmacist, medication management.

## Úvod

CAR-T terapie je v České republice je k datu publikace článku k dispozici pacientům již šestým rokem. Je aplikována v minimálně sedmi certifikovaných léčebných centrech (dále jen centra) (1, 2). Používá se zatím pouze v terapii hematologických onemocnění.

Pro kompletní zajištění bezpečného používání CAR-T terapie je nezbytná spolupráce mezi různými zdravotnickými pracovníky. Cílem článku je představit CAR-T terapii jako inovativní a komplexní léčebnou metodu, která vyžaduje specializovaný přístup a úzkou spolupráci různých zdravotnických odborníků, přičemž zvláštní důraz je kladen na roli

nemocničního farmaceuta v celkovém procesu zajištění a managementu této terapie (1, 3).

## Co je to CAR-T terapie?

CAR-T terapie je založena na izolaci pacientových T-lymfocytů, jejich *in vitro* modifikaci a kultivaci a následném vrácení zpět do organismu pacienta.

Chimérický antigenní receptor (CAR) je geneticky upravený receptor vytvořený *in vitro*, který rozpozná specifický protein na povrchu nádorové buňky. „Chimeric“ znamená, že receptor je složen z různých částí,

kteří nejsou běžně spojeny v přírodě. Kombinuje dvě funkce: navázat se na specifický protein (antigen) na povrchu nádorové buňky a současně aktivovat T-buňku (lymfocyt), na které je umístěn.

Autologní T lymfocyty pacienta, do kterých byla vnesena genetická informace kódující sekvenci pro expresi CAR, jsou cíleně naprogramovány proti specifickým antigenům vyskytujícím se (nejen) na povrchu maligních buněk (4).

### Právní vymezení CAR-T terapie

Přípravky CAR-T terapie patří do skupiny tzv. léčivých přípravků pro moderní terapii (dále LPMT), jejichž použití a význam neustále roste.

Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) definuje LPMT jako léčivé přípravky (5) v souladu s Nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii. V souladu s nařízením o LPMT Výbor pro moderní terapie vydává vědecká doporučení, jimiž se stanoví, zda příslušný přípravek splňuje definici LPMT v Evropské Unii. Přípravky jsou registrovány centrální procedurou.

### Postavení CAR-T terapie v České republice

Přípravky jsou v současné době v České republice poskytovány pouze při ústavní péči (tj. za hospitalizace) a jen ve schválených indikacích. Pro každého pacienta je nutno žádat revizního lékaře příslušné zdravotní pojišťovny o schválení úhrady dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění ve znění pozdějších předpisů (1). Jedná se o terapii, která je velmi finančně náročná (přibližně 10 mil. Kč).

Navíc musí centra splňovat podmínky akreditace JASIE (The Joint Accreditation Committee ISCT – Europe&EBMT). Držitelé registrací jsou povinni předložit a plnit i poregistrační farmakovigilanční plány a zavést a kontrolovat dodržování edukačních programů pro zdravotnické pracovníky a pacienty (1, 2, 6).

Před vlastní výrobou reguluje CAR-T problematiku v České republice zákon č. 136/2017 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách) (7). Vlastní výrobu a aplikaci CAR-T terapie pak řeší zákon o léčivech v návaznosti na evropský legislativní rámec.

### Použití CAR-T a role farmaceuta

Nemocniční farmaceuti se podílí na zajištění bezpečného a efektivního užívání všech léčivých přípravků v nemocnicích. Aktivně účastní i medikačního managementu CAR-T terapie. V rámci multioborového týmu spolupracují na vhodnosti, efektivitě a bezpečnosti farmakoterapie. V komplexu řady kritických procesů přispívají k účinné a bezpečné léčbě pacientů (8).

*Evropská asociace nemocničních farmaceutů (EAHP) vydala již v roce 2014 tzv. Statementy EAHP, kde jsou specifikovány role a povinnosti nemocničních farmaceutů v oblasti řízení a zacházení s LPMT. Upozorňuje na jejich vzdělání (9). Podporu odpovědnosti nemocničních farmaceutů vyjadřuje EAHP i ve svém stanovisku (3).*

V rámci multidisciplinárního týmu se nemocniční farmaceut podílí zejména na logistice (včetně řízení procesů a objednávek), uzavírání smluv s dodavatelem CAR-T terapie, přípravě a konečné úpravě CAR-T

před aplikací, kontrole kvality, zajištění další nutné medikace, farmakovigilanci a klinickém sledování. Nemocniční farmaceuti se mohou účastnit jednání o úhradách (9).

### Uzavření smlouvy mezi poskytovatelem zdravotní péče a držitelem registrace CAR-T terapie

Smluvně je nutno ošetřit dodávky aferetického materiálu do výrobního centra držitele rozhodnutí o registraci (dále jen držitel) a následné dodávky CAR-T terapie do centra. Smlouva je uzavírána mezi poskytovatelem zdravotní péče a držitelem. Je nutno jasně definovat pravomoci jednotlivých zúčastněných stran smlouvy a dále podmínky a požadavky, za kterých je CAR-T terapie realizována.

Vzhledem k vysoké ceně (a požadavkům na výrobu, transport a aplikaci terapie je nutno smluvně ošetřit i případ, kdy dojde k tzv. odpuštění platby, pokud nedojde k podání CAR-T přípravku pacientovi. Ve smlouvě je doporučeno řešit i proces pojištění a odškodnění centra. Zpravidla je obsahem smlouvy i právo na duševní vlastnictví získaných poznatků v průběhu léčby. Ve smlouvě je řešen způsob certifikace, resp. akreditace centra, včetně školení všech pracovníků, kteří budou s přípravkem zacházet.

Přílohou smlouvy je dohoda o zajištění kvality, která jasně vymezuje povinnosti držitele a zdravotníků centra, včetně farmaceutů. Zpravidla se jedná o chronologicky vyjmenované úkony s jasně vymezenou odpovědností jednotlivých pracovníků obou stran (Tab. 1). Další přílohou smlouvy bývá již výše zmiňovaná dohoda o zrušení objednávky přípravku, náhrada za použitý přípravek a podmínky vrácení platby poskytovateli zdravotnické péče. Ve smlouvě bývá řešen i vzor souhlasu pro pacienta, který informuje pacienta o přínosu a možném riziku léčby. S informacemi seznámí pacienta lékař centra a pacient ho podepisuje již před odběrem vlastních T-lymfocytů.

Při uzavření smlouvy bývá nemocniční lékárna vyzvána, aby učinila v rámci medikačního managementu kontrolu procesů a odpovědností za procesy a úkony a aby se vyjádřila k organizačnímu a časovému managementu zásilek CAR-T terapie. Lékárna je odpovědná za zajištění doprovodné medikace tak, jak je uvedeno ve smlouvě.

### Proškolení týmu před prvním podáním CAR-T přípravku pacientovi

Kvalifikovaná osoba z oddělení jistištění kvality držitele zajišťuje proškolení celého týmu zdravotníků v centru, kde bude CAR-T terapie aplikována. Pro ověření proškolení probíhá zpravidla v centru tzv. dry run day, tzn. zkouška nanečisto. Kvalifikovaná osoba sleduje celý průběh zkoušky. Dochází k ověřování jednotlivých kroků procesů od odběru biologického materiálu až po monitorování pacienta po podání CAR-T. Ověřuje se i přístup farmaceutů do elektronických systémů držitele, který navíc umožňuje sledování CAR-T i během transportu. Farmaceuti musí být připraveni přípravek objednat, přijmout, uchovávat a vydat k podání pacientovi.

Jsou vytipovány i rizikové body jednotlivých postupů a následně jsou uzpůsobeny tak, aby se v „ostrém“ provozu minimalizovalo jakékoli riziko. Jednotlivé kroky nakládání s CAR-T, resp. celý medikační management, farmaceut popíše do standardního operačního postupu (SOP) ke každému produktu.

## Objednávání CAR-T přípravku

Držitelé mají zřízené elektronické webové rozhraní, ve kterém se evidují objednávky s jedinečným identifikátorem. Přístup do rozhraní má pověřený lékař a nemocniční farmaceut centra.

Objednání přípravku do centra se realizuje na základě indikace pacienta k léčbě, tj. dojde k zadání indikace léčby a informací o pacientovi do elektronického systému držitele. Pacientovi je pak generováno jedinečné číslo. Lékař na objednávkový formulář/žádanku předepíše přípravek s identifikátorem pacienta a zašle jej do lékárny. Farmaceut potvrzuje objednávku v elektronickém systému. Jedná se vlastně o objednávku na výrobu CAR-T. Objedávka je uložena jak v dokumentaci pacienta, tak v nemocniční lékárně.

## Transport CAR-T přípravku do centra

Přeprava přípravku je zajišťována smluvním přepravcem. Za přepravu a dodržení přepravních podmínek, hlavně teplotního řetězce, odpovídá výrobce, resp. držitel. Jak odebrané T-lymfocyty, které jsou odeslány k výrobě, tak i výsledný přípravek nesmí být při přechodu hranic mezi zeměmi kontrolován pomocí rentgenového záření, protože by tím došlo k znehodnocení.

Přeprava samotných CAR-T přípravků probíhá ve speciálním kontejneru, v Dewarově nádobě. Vnější obal je naplněný kapalným dusíkem, výpary kapalného dusíku obklopují přípravek a udržují ho v mrazu a suchu. CAR-T přípravky se uchovávají hluboce zmražené, při teplotách pod -120°C. Skladovací teplota je určena dokumentací držitele. Teplotní monitorovací zařízení je obvykle s nádobou pevně spojeno a nelze ho oddělit. Zařízení během transportu komunikuje přes webové rozhraní, tak může farmaceut kontrolovat teplotu uvnitř přepravní nádoby po celou dobu transportu. Teplotní záznamy jsou součástí dokumentace a jsou archivovány.

## Příjem CAR-T přípravku do skladovacích prostor centra

Příjem provádí proškolený farmaceut podle předem připraveného formuláře tak, aby neopomněl žádný důležitý bod přejímky. K některým krokům příjmu provádí fotodokumentaci. Přípravky jsou uchovávány ve vyčleněném hlubokomrazícím kontejneru za podmínek definovaných držitelem.

Je kontrolováno: neporušenost přepravního obalu, shoda mezi údaji na přepravním obalu a na dokumentaci doprovázející přípravek, včetně jedinečného identifikačního čísla pacienta. Dále se kontroluje Prohlášení o shodě, kterým výrobce dokládá, že jeho výroba splňuje požadavky směrnice EU a české legislativy. Součástí příjmu je i rozhodnutí o uvolnění přípravku k použití, které posílá kvalifikovaná osoba odpovědnému farmaceutovi, pokud je zásilka doručena do zařízení v pořádku a bez jakýchkoliv odchylek. Toto rozhodnutí je součástí dokumentace přípravku pro každého pacienta a je archivováno.

Součástí příjmu je i příjem příbalové informace přípravku pro pacienta a zdravotnický personál, který musí být všem doručen nejpozději v den aplikace přípravku.

Proces příjmu se ukončuje vrácením přepravního obalu držiteli a zasláním dokladů o příjmu (fotografická dokumentace, formulář k příjmu zásilky, teplotní záznamy z doby transportu) kvalifikované osobě držitele.

## Uchovávání a výdej přípravku

Přípravek je uložen v hlubokomrazícím kontejneru, kde jsou čidla ke kontinuálnímu monitorování teploty napojená na centrální monitoring zdravotnického zařízení. Každý den musí být teplota navíc i fyzicky zkontrolována a zaznamenána do příslušného formuláře. Kontejner je označen tak, aby bylo jasné, že je v něm uchováván LPMT. Odpovědnost za uchovávání nese pracoviště, kde je přípravek uchováván. Proškolený farmaceut zpravidla odpovídá za nastavení procesu nakládání s přípravkem v souladu s požadavky na uchovávání LPMT přesně podle pokynů držitele.

Výdej přípravku se uskutečňuje na základě žádanky předepsané pověřeným lékařem centra. Na žádance je uvedeno identifikační číslo pacienta, plánované datum a čas podání přípravku pacientovi. Farmaceut opět zkontroluje jméno pacienta a jeho identifikační číslo, množství a šarži přípravku, neporušenost obalu a vzhled přípravku. Poté je přípravek připraven k přenosu k lůžku pacienta pověřeným pracovníkem.

Řešení odchylek, ke kterým může dojít během skladování a při manipulaci s přípravkem docházet, je v kompetenci pověřeného farmaceuta a kvalifikované osoby držitele. Ostatní pracovníci jsou vyzváni k součinnosti. Farmaceut vše dokumentuje.

## Aplikace přípravku pacientovi

Ošetřující lékař a další zdravotníci připraví pacienta na podání infuze CAR-T přípravku podle pokynů držitele. Farmaceuti, resp. nemocniční lékárna, jsou zodpovědní za zajištění všech potřebných léčiv k bezpečnému podání CAR-T přípravku. Jedná se zejména o zajištění léčiv potřebných k řešení syndromu z uvolnění cytokinů (hl. tocilizumab) (6).

Přípravu přípravku rozmrazením u lůžka pacienta provádí pověřený pracovník. Může to být v kompetenci farmaceuta nebo jiného proškoleného pracovníka, který je tímto úkonem pověřen. Zpravidla je proces nastaven tak, že farmaceut je u rozmrazení přítomen vždy pro případ, že by se během přípravy vyskytla neočekávaná závada v jakosti přípravku nebo jiná mimořádná událost.

Aplikace musí být zaznamenána v dokumentaci pacienta s uvedením přesného času aplikace a osob, které přípravek aplikovaly.

## Dokumentace procesů, řešení závad v jakosti

Veškerá dokumentace spojená s objednávkou, příjmem, skladováním a výdejem přípravku je uchovávána na určeném místě ve zdravotnickém zařízení, zpravidla v lékárně. Farmaceut je plně kompetentní k vedení i kontrole dokumentace. Samotná aplikace přípravku je v kompetenci aplikujícího pracoviště.

Farmaceut v centru nese plnou odpovědnost za řešení závad v jakosti přípravku a neočekávaných mimořádných událostí, které mohou negativně ovlivnit kvalitu přípravku. Při řešení závad postupuje v souladu se zákonem o léčivech (5) a vše pečlivě dokumentuje.

## Likvidace přípravku

Za nastavení pravidel správné likvidace nespotřebovaného přípravku nebo balení se závadou v jakosti může být odpovědný farmaceut v souladu se zákonem o odpadech (10) a s interními předpisy zdravotnického zařízení, jehož je centrum součástí. Za likvidaci zdravotnického materiálu

**Tab. 1.** Příklad rozdělení odpovědností při nakládání s CAR-T přípravkem

| Činnosti                                                                                                                                               | Odpovědnost |           | Účast           |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|-----------------|----------------|
|                                                                                                                                                        | Farmaceut   | Farmaceut | Jiný zdravotník | Jiný pracovník |
| <b>Smluvní ujednání</b>                                                                                                                                |             |           |                 |                |
| S držitelem rozhodnutí                                                                                                                                 |             | X         | X               | X              |
| Se zdravotní pojišťovnou                                                                                                                               |             |           | X               | X              |
| Likvidace odpadu, není-li řešeno jinak                                                                                                                 |             | X         | X               | X              |
| <b>Cerfitikace a akreditace pracoviště</b>                                                                                                             |             |           |                 |                |
| Tvorba řízené dokumentace celého procesu                                                                                                               | X           | X         | X               |                |
| Odpovědnost za tvorbu řízené dokumentace                                                                                                               | X           | X         | X               |                |
| Vytvoření plánu při nedodržení pravidel daných dokumentací                                                                                             | X           | X         |                 |                |
| Zaškolování pracovníků k zacházení s přípravkem                                                                                                        | X           | X         | X               |                |
| <b>Objednání CAR-T přípravku</b>                                                                                                                       |             |           |                 |                |
| Vytvoření objednávky CAR-T přípravku                                                                                                                   |             |           | X               |                |
| Zadání objednávky do systému (zřízeno držitelem)                                                                                                       | X           | X         |                 |                |
| Příjem potvrzení objednávky, vč. ověření shody s daty v objednávce                                                                                     | X           | X         |                 |                |
| Zjištění správnosti dat v systému držitele registrace                                                                                                  | X           | X         |                 |                |
| Případné zrušení objednávky                                                                                                                            | X           | X         | X               |                |
| Řešení neshod v dodávkách a objednávkách                                                                                                               | X           | X         |                 |                |
| <b>Příjem</b>                                                                                                                                          |             |           |                 |                |
| Přístup do systému sledování teplotního řetězce od výroby přes distribuci a dodání přípravku                                                           | X           | X         |                 |                |
| Kontrola přepravních podmínek (zejm. certifikáty přepravy, vnější označení, teplota při přepravě)                                                      | X           | X         |                 |                |
| Kontrola celistvosti vnějšího obalu přípravku, zdokumentování jakékoli odchylky                                                                        |             | X         |                 |                |
| Příprava dodaného transportního obalu k následnému vyzvednutí                                                                                          |             | X         |                 |                |
| Potvrzení identity pacienta a potvrzení příjmu přípravku v systému držitele registrace                                                                 | X           | X         |                 |                |
| Vyplnění formulářů o doručení zásilky                                                                                                                  | X           | X         |                 |                |
| Zaslání formulářů s teplotními řetězce a aktuální fotodokumentací obdrženého přípravku držiteli rozhodnutí o registraci                                | X           | X         |                 |                |
| Potvrzení přijetí vyplněného formuláře s vyjádřením držitele registrace k použití                                                                      | X           | X         |                 |                |
| Formulář o příjmu zásilky, který potvrdil držitel, zaslat léčebnému centru                                                                             | X           | X         |                 |                |
| V případech vrácení či výměny vaku zajištění přesnosti údajů v příslušném formuláři                                                                    | X           | X         |                 |                |
| V případech vrácení či výměny vaku předložit žádost o vyrovnání plavy držiteli registrace                                                              | X           | X         |                 |                |
| <b>Skladování</b>                                                                                                                                      |             |           |                 |                |
| Nastavení podmínek skladování dle požadavků                                                                                                            | X           | X         |                 |                |
| Kontinuální monitorování podmínek skladování                                                                                                           | X           | X         |                 |                |
| Pravidelná kontrola nastavených podmínek                                                                                                               | X           | X         |                 |                |
| <b>Výdej na pracoviště, kde je CAR-T terapie aplikována (centrum)</b>                                                                                  |             |           |                 |                |
| Předepsání přípravku v centru                                                                                                                          |             |           | X               |                |
| Příjem a kontrola požadavku (lékárna-centrum)                                                                                                          | X           | X         | X               |                |
| Výdej CAR-T přípravku na centrum                                                                                                                       | X           | X         |                 |                |
| Příjem CAR-T přípravku na centrum                                                                                                                      |             |           | X               |                |
| Zachování teplotního řetězce, dokumentace                                                                                                              | X           | X         | X               |                |
| <b>Aplikace v centru</b>                                                                                                                               |             |           |                 |                |
| Ověření identifikace pacienta a dodávané CAR-T přípravku                                                                                               |             | X         | X               |                |
| Příprava CAR-T bezprostředně před aplikací                                                                                                             |             |           | X               |                |
| Vlastní aplikace CAR-T přípravku                                                                                                                       |             |           | X               |                |
| Sledování účinnosti a bezpečnosti aplikace                                                                                                             |             |           | X               |                |
| Zajištění doprovodné medikace                                                                                                                          | X           | X         | X               |                |
| Likvidace nespokojeného CAR-T přípravku v centru                                                                                                       |             |           | X               |                |
| <b>Likvidace, stahování a reklamace přípravku</b>                                                                                                      |             |           |                 |                |
| Identifikace a dokumentace jakékoli technické reklamace (od přijetí až po podání)                                                                      | X           | X         | X               | X              |
| Oznámení technické reklamace držiteli                                                                                                                  | X           | X         |                 |                |
| Vyjasnění a rozhodnutí o reklamaci s držitelem                                                                                                         | X           | X         | X               | X              |
| Rozhodnutí o stahování přípravku, informování léčebného centra                                                                                         | X           | X         | X               |                |
| Oznámení všech podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí příhody ve vztahu k §93 b) ZoL Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv i držiteli registrace | X           | X         | X               |                |
| Likvidace přípravku a oznámení o této skutečnosti držiteli                                                                                             | X           | X         |                 |                |
| <b>Farmakovigilance</b>                                                                                                                                |             |           |                 |                |
| Post-marketingové sledování účinnosti a bezpečnosti terapie                                                                                            |             |           | X               | X              |
| Zajištění léčiv pro řešení případných neočekávaných nežádoucích příhod                                                                                 | X           | X         |                 |                |
| Zjištění podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí příhody ve vztahu ke CAR-T přípravku                                                          |             |           | X               |                |
| Řešení závažné nebo neočekávané nežádoucí příhody ve vztahu ke CAR-T přípravku                                                                         |             | X         | X               | X              |

použitého při aplikaci přípravku je odpovědný pověřený pracovník centra. Při přímé manipulaci s odpadem pracovníci používají jednorázové ochranné pomůcky. O likvidaci je sepsán Protokol o likvidaci.

## Diskuze

Pro úspěšnost CAR-T terapie je důležitý fungující multidisciplinární tým s jasně vymezenými kompetencemi nejen jednotlivých profesí, ale i konkrétních osob. Nepostradatelnou roli v týmu nachází i nemocniční farmaceut, resp. nemocniční lékárna. Evropská komise se oblastí LPMT věnuje ve své Farmaceutické strategii pro Evropu, v části věnované inovacím a digitální transformaci (11). Problematika LPMT je zároveň jednou z hlavních oblastí Strategie pro regulaci vědy do roku 2025, kterou zveřejnila Evropská agentura pro léčivé přípravky (12).

Dle zákona o léčivech (5) je možné dodání CAR-T přípravků držitelem registrace nejen do lékárny, ale i přímo lékařům, kteří přípravky použijí při poskytování zdravotních služeb bez další možné úpravy. Je možné, že v budoucnosti se objeví na trhu nové CAR-T přípravky, které bude nutné před samotnou aplikací upravovat obdobně jako např. se dnes upravují cytostatika. V takovém případě bude nutné dle aktuálně platné legislativy (5) LPMT v nemocniční lékárně připravovat, resp. upravovat v podtlakových bezpečnostních boxech s vertikálním laminárním prouděním třídy čistoty vzduchu A a s odtahem mimo prostor, které jsou umístěny v prostoru třídy čistoty vzduchu B a jsou vyhrazeny pro tento účel. Ustanovení pro přípravu, resp. úpravu, jsou platná více než 15 let a v praxi byla uplatňována zatím zcela výjimečně. Vytvoření a provozování takových specializovaných pracovišť je finanční a technologickou výzvou pro jednotlivá zdravotnická zařízení, které CAR-T přípravky podávají. Vývoj LPMT a postupů pro zacházení s nimi ale pokročily a je otázka, zda by se tomuto vývoji neměla přizpůsobit legislativní regulace v této oblasti. Změnou legislativy se v současné době zabývá Pracovní skupina pro farmacii, kterou zřídil Státní ústav pro kontrolu léčiv. Centra v České republice musela k aplikaci CAR-T přípravků zřídit nové prostory dle platné legislativy, zakoupit zařízení vhodná k uchovávání CAR-T přípravků a nastavit kontinuální monitorování podmínek jejich uchovávání. Pracoviště musela nastavit systém pravidelného proškolení pracovníků, kteří s CAR-T přípravky zacházejí. Pro zajištění opakovatelnosti procesů bylo zapotřebí vypracovat standardní operační postupy. Při zavádění CAR-T terapie v jednotlivých centrech bylo nutné se kromě samotné aplikace přípravku zaměřit i na jeho objednání a skladování. Způsoby zacházení s LPMT jsou totiž významně odlišné od zacházení s jinými používanými

léčivými přípravky v České republice. Bylo nutné navíc detailně nastavit proces dokumentace jednotlivých činností s vymezenou odpovědností konkrétních osob. Detailní popsání dílčích fází celého procesu a nácvik použitých postupů je velice užitečné a nápomocné v rámci celého týmu. Jednotlivé kroky procesu jsou často naplánovány přesně na minuty (13).

Farmaceuti jsou aktivně začleňováni do proškolovacích a certifikačních procesů výrobců a držitelů registrací a také do JASIE akreditačního procesu. Na některých pracovištích v České republice jsou farmaceuti velmi aktivními členy medikačního managementu CAR-T terapie podobně jako je tomu v zahraničí (11, 14). Nemocnice v České republice se ale stále potýkají s nedostatkem nemocničních farmaceutů, kteří mají praktickou zkušenost se zacházením s LPMT, a tak je do budoucna nutné se na výchovu těchto odborníků soustředit již na farmaceutických fakultách. Aktuální Koncepce nemocniční farmacie již popisuje rozsah a náplň činností nemocničních farmaceutů v oblasti LPMT a definuje věcné a personální podmínky pro poskytování farmaceutické péče v nemocnici zcela v souladu s aktuální platnou legislativou (8) – stačí se nyní soustředit na její realizaci.

EAHP ve svém prohlášení z roku 2014 jasně definuje roli farmaceuta jako kompetentního odborníka odpovědného za zacházení se všemi léčivými přípravky v nemocnicích. Postavení farmaceutů podporuje mnoho mezinárodních organizací sdružujících zdravotníky a také pacienty. Odbornost a odpovědnost farmaceutů zdůrazňuje i stanovisko EAHP, kde je vyzdvíženo komplexní farmaceutické vzdělání určující jasné postavení farmaceuta v medikačním managementu nemocnic (3).

## Závěr

Na medikačním managementu LPMT se podílí multidisciplinární tým, jehož členem je i nemocniční farmaceut. Použití CAR-T terapie vyžaduje spolupráci v jednotlivých krocích péče o pacienta a zároveň souhru a vzájemnou podporu v péči o jedinečný přípravek. Pro úspěšné podání kvalitního konečného produktu po genové úpravě je potřeba v týmu přesně vymezit role, odpovědnosti a zaměřit se na kritická místa v jednotlivých krocích medikačního managementu.

Nemocniční farmaceut je odborně způsobilý k zajištění dodávek LPMT do zdravotnického zařízení a k řešení všech nesrovnalostí spojených s dodáním a aplikací přípravku. Je kompetentní k vedení dokumentace medikačního managementu a k nastavení procesů, které standardně zajišťují požadovanou kvalitu LPMT. Vzhledem ke specifičnosti LPMT je ale potřeba nastolit systém pravidelného proškolení farmaceutů, kteří s CAR-T přípravky zacházejí.

## LITERATURA

1. Doporučený postup České hematologické společnosti ČLS JEP, Buněčná terapie – T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CAR-T). In: Hematology.cz [www.hematology.cz] 2023 Apr 20. [cited 2025 Jan 25]. Available from: [https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/04/20-Bunecna\\_terapie-CAR-T-verze-02-2023.pdf](https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/04/20-Bunecna_terapie-CAR-T-verze-02-2023.pdf).
2. Belada D, Trněný M, et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy – XIV. Vydání. In: Lymphoma.cz [www.lymphoma.cz] 2024 March. [cited 2025 Jan 25]. Available from: [https://www.lymphoma.cz/uploads/attachments/KLS\\_guide-lines\\_2024\\_final.pdf](https://www.lymphoma.cz/uploads/attachments/KLS_guide-lines_2024_final.pdf).
3. EAHP Position Paper on Advanced Therapy Medicinal Products. In: EAHP.cz [www.eahp.eu] 2024 March. [cited 2025 Jan 25]. Available from: [https://eahp.eu/wp-content/uploads/2024/03/eahp\\_position\\_paper\\_on\\_advanced\\_therapy\\_medicinal\\_products.pdf](https://eahp.eu/wp-content/uploads/2024/03/eahp_position_paper_on_advanced_therapy_medicinal_products.pdf).
4. Lysák D. Imunoterapie pomocí CAR T-lymfocytů. Onkologie. 2015;9(1):13-18.
5. Zákon č. 378/2007 Sb., Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) ve znění pozdějších předpisů.
6. Červená kniha České hematologické společnosti ČLS JEP. In: Hematology.cz [www.hematology.cz] 2024 April 4. [cited 2025 Jan 25]. Available from: [https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/04/20-Bunecna\\_terapie-CAR-T-verze-02-2023.pdf](https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/04/20-Bunecna_terapie-CAR-T-verze-02-2023.pdf).
7. Zákon č. 136/2017Sb. (Zákon, kterým se mění zákon č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů /zákon o lidských tkáních a buňkách/, ve znění pozdějších předpisů).
8. Výbor Sekce nemocniční farmacie ČFS ČLS JEP. Nemocniční farmacie – farmaceutická péče a medikační management ve zdravotnickém zařízení lůžkové péče (oborová koncepce). In: Nemfarm.cz. [https://nemfarm.cz ] 2022 Nov 12. [cited 2025 Jan 25]. Available from: <https://nemfarm.cz/o-nas/koncepce-oboru/>.
9. The European Statements of Hospital Pharmacy. Eur J Hosp Pharm 2014;21:256-8.
10. Zákon č. 541/2020 Sb., o odpadech ve znění pozdějších předpisů.

11. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions, Pharmaceutical Strategy for Europe, COM(2020) 761 final. [cited 2024 Dec 29] Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:52020DC0761>.
12. European Medicines Agency, EMA Regulatory Science to 2025 Strategic reflection. In: Ema.europa. [www.ema.europa.eu eu]. 2020 Mar 31 [cited 2024 Dec 29]. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf).

13. Beková L. CAR – T terapie a úloha farmaceuta v procesech zajištění léčivého přípravku [atestační práce]. IPVZ, Praha; 2022.

14. Kröger N. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. New York City: Springer; 2022.