

Univerzita Karlova v Praze

Právnická fakulta

**Právní aspekty některých otázek činnosti etických komisí
v klinickém hodnocení humánních léčiv**

Studentská vědecká odborná činnost

Magisterské studium

Rok odevzdání: 2013

6. ročník SVOČ

Autor: Tereza Obrová

Čestné prohlášení a souhlas s publikací práce

Prohlašuji, že jsem práci předkládanou do 6. ročníku Studentské vědecké a odborné činnosti (SVOČ) vypracoval(a) samostatně za použití literatury a zdrojů v ní uvedených. Dále prohlašuji, že práce nebyla ani jako celek, ani z podstatné části dříve publikována, obhájena jako součást bakalářské, diplomové, rigorózní nebo jiné studentské kvalifikační práce a nebyla přihlášena do předchozích ročníků SVOČ či jiné soutěže.

Souhlasím s užitím této práce rozšiřováním, rozmnožováním a sdělováním veřejnosti v neomezeném rozsahu pro účely publikace a prezentace PF UK, včetně užití třetími osobami.

V Praze dne 10.4.2013

.....

Tereza Obrová

Obsah:

1. Předmluva
2. Základní terminologické poznámky
3. Cesta k etickým komisím současnosti
4. Etické komise (EK) jako pojem, jejich podstata a smysl
5. Etické komise pro multicentrická hodnocení a lokální etické komise v České republice
 - 5.1. Pojem „etické komise“
 - 5.2. Etické komise v ČR (ČSR) před rokem 1990, před rokem 1993 a před rokem 2004
 - 5.3. Změny obsahu a forem práce EK po vstupu do EU
 - 5.4. Dnešní pohled na práci etických komisí, metodiku a slabiny jejich práce
6. Závěr
7. Seznam použitých zdrojů
8. Přílohy

1) Předmluva

Klinické hodnocení humánních léčivých přípravků není fenoménem nikterak novým. Existuje ve více či méně skryté či zjevné podobě již po mnoho staletí, kdy lékaři, lékárníci, bylinkáři a další potřebovali získat co nejvíce poznatků dříve, než v jakékoliv formě podají určitý lék (zpravidla „komerčně“) pacientovi. Samotné pozorování a porovnávání výsledků jako metoda poznání a pokroku lékařské vědy je samozřejmě velmi cenné a sdílené poznatky pozorování (tedy zkušenosti) byly po mnoho staletí hlavním zdrojem poznání. V určitém okamžiku se však ukázaly již jako nedostačující a bylo třeba jít dál – tedy k experimentu, sice opět pozorování, ale jevů probíhajících v živém organismu (či dokonce v člověku a na člověku) za okolností neodpovídajících běžné praxi, přinejmenším volbou sledovaných jedinců či dokonce modifikací fyziologických podmínek. Samozřejmě podoba tohoto testování byla velmi vzdálená dnešním postupům a často šlo spíše o „pokusy na lidech“, než seriózní přístup k hodnocení a testování. Zločinné pokusy na lidech, osvětimská zvěrstva, norimberské zákony, ale i thalidomidová aféra a další jsou natolik známé milníky této problematiky, že jejich rozbor by byl zbytečný a poněkud populistický. Pronikly i do beletrie a jistě ne náhodou, v některých případech i ve formě velmi poutavé.¹

I když pojem "klinické hodnocení" či "klinická studie" (lze je s malou výhradou pokládat za synonyma, dalšími synonymickými výrazy jsou klinické testování, zkoušení léků apod., v cizojazyčné literatuře clinical study, clinical trial, clinical research, drug research a další) již pronikl do obecného povědomí, pokládám za užitečné si připomenout jeho definici dle dále zmíněných zákonných podkladů: jde tedy o *každý výzkum na lidském subjektu, jež zamýšlí objevit nebo ověřit klinické, farmakologické anebo jiné farmakodynamické účinky hodnoceného přípravku anebo určit nežádoucí účinky hodnoceného léčiva, popřípadě sledovat absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci hodnoceného léčiva (farmakokinetika) s cílem zjistit jeho bezpečnost anebo účinnost.*²

¹ Hailey, Artur; Účinný lék; 1. vydání, Praha, Československý spisovatel v Praze, 1991, počet str. 400, ISBN 22-079-91

² zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a změně některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)

V současnosti je hodnocení humánních léčivých přípravků (dále jen „klinické hodnocení“) již natolik známé a téměř běžné, že často samotní pacienti mají zájem o účast v klinickém hodnocení a naopak lékaři je musejí odmítat z nejrůznějších důvodů. Samozřejmě ne vždy jde o zájem pomoci „svým tělem“ rozvoji poznání. Někdy je to snaha získat účinnější a „lepší“ lék, než je běžný standard hrazený pojišťovnou (a jaké je pak zklamání, když se dostanou do kontrolní placebové skupiny). Je však smutné, že mnohdy vstup do studie bývá i kompenzací nedostatku komunikace ze strany zdravotníků či okolí.

Problematika klinického hodnocení je dostatečně propracována i z hlediska metodického natolik, že tzv. farmaceutická medicína se dnes pokládá za svébytnou medicínskou disciplínu. Jejím předmětem je právě klinické hodnocení a farmaceutická medicína tak představuje spojující mezičlánek mezi klinickou medicínou, farmakologií, případně farmacií. Tento obor je dokonce možno samostatně studovat na některých univerzitách (např. Cardiff, Wales) nebo ústavech. V ČR jsou pravidelně organizovány dlouhodobé kurzy farmaceutické medicíny pod gescí Státního ústavu pro kontrolu léčiv v Praze (dále SÚKL), krátkodobé semináře organizované Asociací farmaceutické medicíny (AFM), Mezinárodní asociací farmaceutických společností (MAFS) či Asociací smluvních výzkumných organizací (ACRO – Association of Clinical Research Organisations). Odborný dohled zde mají nejen uvedené organizace či společnosti, ale dokonce i lékařské fakulty, jmenovitě Ústav farmakologie 1. lékařské fakulty. Problematika farmaceutické medicíny je dokonce i v určitém omezeném rozsahu přednášena jako pregraduální látka na lékařské fakultě, i když znalosti absolventů lékařských fakult jsou v tomto směru velmi dílčí.

Díky těmto i dalším aktivitám lze říci, že povědomí o nezbytnosti klinického hodnocení je v odborné (a částečně i laické) veřejnosti na poměrně dobré úrovni, a to jak z hlediska bezprostředně odborných hledisek, tak i pokud jde o etické konsekvence a formální administrativní požadavky. Česká legislativa měla již od roku 1966 k dispozici **zákon č. 20/1966 Sb., o zdraví lidu**, který byl mnohokrát novelizován, především pro určitou poplatnost době vzniku a byl zrušen teprve před rokem (**zák. č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování**). Vlastní oblast léčiv byla dále regulována zákonem č. **79/1997 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů** (platný do konce roku 2007) a v současnosti **zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a změně některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)**

Již zmíněný zákon č. 20/1966 samotné klinické hodnocení neřešil vůbec. Další dva zmíněné pak v rozsahu, který sice upravuje základní aspekty problematiky, avšak ne vyčerpávajícím způsobem (v tomto směru je cenná **vyhláška MZd č. 226/2008 Sb. upravující dílčí aspekty**

klinického hodnocení) nemluvě o vyslovených chybách zákona č. 79/97 – důsledek nedostatečného zapojení odborníků farmaceutické medicíny při jeho přípravě, odborné a právní nekompetentnosti většiny zákonodárců a především bagatelizace uvedené problematiky, která dle některých patří na okraj medicíny, dle některých dokonce mimo ni. Některé odstavce zmíněných zákonů se vytvářely doslovným (a samozřejmě chybným) překladem textu anglického, překladem vzbuzujícím obvykle úsměv při prvním čtení, avšak zděšení ve chvíli, kdy by měly být doslovně dodržovány. Jaké účtě se však má těšit zákon, když státní instituce (Státní ústav pro kontrolu léčiv) sama nabádá k jeho nedodržování neoficiálně sdělující, že na dodržování některých ustanovení nebude příliš lpět (např. uplatňování multicentrických etických komisí v době jejich ustanovení – v době, kdy jejich posouzení mělo být dle zákona bezpodmínečně vyžadováno, tyto prostě neexistovaly).

Ani jeden ze zmíněných dokumentů ovšem nejedná o vysloveně právních aspektech problematiky a v tomto směru jej lze tedy přirovnat zákonu o provozu na pozemních komunikacích – i ten reguluje odborné aspekty silničního provozu, nikoliv hlediska právní. Zatímco odborná a etická hlediska klinické hodnocení v České republice jsou propracována na vysoké úrovni, o čemž svědčí značný zájem zadavatelů klinických studií z prostředí velkých či menších převážně zahraničních farmaceutických korporací, z hlediska právního povědomí situace zdaleka není tak příznivá. Proto právě otázky klinického hodnocení nabízejí řadu problémů vyžadujících jednoznačný (a pokud možno jednotný) právní výklad, který by omezil často poloamatérský přístup k výkladu práva a právního vědomí v tomto směru. Jde nejen o otázky náležitých formulací protokolu, informovaného souhlasu, otázek souvisejících s ochranou dat ve vztahu k záznamovým listům či zdrojovým datům, elektronických databází a jejich ochrany, ale i vztahů v rovině pracovně-právní, tedy smluv a jejich náležitostí, finančních odměn či kompenzací a dalších.

Podíváme-li se na českou odbornou literaturu věnovanou cíleně klinickému hodnocení humánních léčiv (KHL), je poměrně chudá rozsahem i zpracováním. Zatímco v zahraničí vycházejí dokonce specializovaná periodika cílená na KHL, v Česku existují v podstatě jen dvě publikace³, které se přes omezený rozsah snaží problematiku obsáhnout v „plné“ šíři, v tom je však jejich slabina. Právě pro svůj všeobjímající charakter se dopouštějí simplifikace mnohdy nepřijatelné – problematika etických komisí, což je vlastní téma této práce, je např. v publikaci Věry Strnadové (která je jakýmsi základním manuálem klinického hodnocení v ČR) věnována přibližně třetina strany.

³ Strnadová, V., Svobodník, A., Křepelka F., Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků, 1. vydání, Praha, Grada Publishing, a.s., 2007, 152 str., ISBN 978-80-247-1917-7, Haškovcová, Helena, Lékařská etika, Třetí, rozšířené vydání, 3. vydání, Praha, nakl. Galén, 272 str., ISBN 8072621327

Jak bylo naznačeno, tato práce si klade za cíl podívat se na některá úskalí problematiky etických komisí – nedílnou součástí administrativních úkonů souvisejících s klinickým hodnocením, z hlediska práva a právní vědy. Pojem etické komise se v naší veřejnosti odborné i laické objevuje v širším měřítku teprve po roce 1989. Neznamená to však, že by etika jako taková neexistovala již dříve. Skutečnost je naopak taková, že etika (z řeckého slova ethos) je disciplínou praktické filosofie označující teorii morálky. Není smyslem tohoto pojednání probírat se dějinami etiky (antická, středověká, novověká ...).

Tato práce byla inspirována jednak určitým osobním zájmem o tuto problematiku, jednak již zmíněnou absencí cíleně zaměřené literatury a konečně i určitou nedůvěrou ke stávajícím pramenům. Protože se však chci vyhnout úskalí simplifikace problematiky a majíc na paměti předpokládaný rozsah sdělení, budu se orientovat pouze na problematiku etických komisí – jedné z významných složek podílejících se na kvalitě KHHL.

2) Základní terminologické poznámky

Tato práce se zabývá tematikou, která není v oboru práva příliš častá, totiž některými otázkami klinických hodnocení s důrazem na činnost a úskalí jejich posuzování v etických komisích. Vzhledem k tomu pokládám za nutné stručně připomenout ve zjednodušené formě některé pojmy, jak je definuje **zákon 378/2007 Sb., o léčivech a změně některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)**

Pro základní a jednoduché rozlišení, který projekt určitě neodpovídá klinickému hodnocení léčiv jsem připravila níže uvedenou tabulku.

Klinickým hodnocením humánních léčivých přípravků se pro účely zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech ve znění pozdějších předpisů v §51 rozumí jakékoli systematické testování prováděné na lidských subjektech za účelem:

1. zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické účinky
2. stanovit nežádoucí účinky
3. studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit jejich bezpečnost nebo účinnost.

Léčivý se rozumějí léčivé látky nebo jejich směsi, které jsou určeny ke zpracování do formy léčivého přípravku a poté k podání lidem nebo zvířatům, nejde-li o doplněk stravy.

Léčivým přípravkem se rozumí jakákoli látka nebo kombinace látek bezprostředně určená k léčení nebo předcházení nemoci u lidí nebo zvířat. Za léčivý přípravek se rovněž považuje jakákoli látka nebo kombinace látek, které lze podat lidem nebo zvířatům za účelem stanovení lékařské diagnózy nebo k obnově, úpravě či ovlivnění fyziologických funkcí, v §39 jsou pak dále klasifikovány na přípravky, „*kteřé lze vydat pouze na lékařský předpis nebo lékařský předpis s omezením a bez lékařského předpisu nebo lékařského předpisu s omezením*“.

Humánním léčivým přípravkem se rozumí léčivý přípravek, který je určen k podání lidem (§2, odst.2, písm. a).

Intervencí rozumíme jakýkoli způsob zásahu do použití léčiva/léčivého přípravku, do vyšetřovacích postupů (nové vyšetřovací postupy mimo běžnou praxi, vyšetření pouze pro účely KH či ošetřovacích postupů vizity nad rámec běžné praxe), vše v souladu s protokolem studie. Za intervenci nepovažujeme vyplnění dotazníku pacientem/zdravým dobrovolníkem.

Lidským subjektem hodnocení se rozumí fyzická osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného přípravku nebo jako člen srovnávací nebo kontrolní skupiny, kterému není hodnocený léčivý přípravek podáván – může jím být nemocný nebo zdravý dobrovolník, § 52/2 pak blíže specifikuje, kdo obvykle nemůže být účastníkem klinického hodnocení (například osoba mladší 18 let, zbavená způsobilosti k právním úkonům, těhotná nebo kojící anebo také osoba ve výkonu trestu) a §52/3 podmínky, jež musí být splněny, aby se osoba mohla stát subjektem klinického hodnocení.

3) Cesta k etickým komisím současnosti

Historii etických komisí je třeba vnímat do značné míry jako historii etiky lékařství. I když vnímání etiky jako součást nazírání na medicínu se datuje již od starověku, cestu k dnešnímu pojetí etiky (vedoucí bezprostředně k vytváření etických komisí) je třeba hledat až v době mnohem pozdější.

Byly to především události 2. světové války (praxe koncentračních táborů, pokusů na lidech a jiných zřůdností), které vedly k potřebě upevnění etiky nejen jako abstraktního prvku - součásti jakéhosi imaginárního jsoučna ve filosofickém smyslu slova, ale jako jasně definované entity s přesným obsahem a pevnou kodifikací.

Na prvním místě se tedy zmiňme o Norimberském kodexu z roku 1947. Název této úmluvy není náhodný, vznikla v rámci mezinárodního procesu s nacistickými zločinci v návaznosti na posuzování "lékařských" zákroků v koncentračních táborech, často spíše klinických pokusů, ne-li přímo vražd. Zde bylo poprvé jasně řečeno, že pokus na člověku může být prováděn pouze s jeho souhlasem (tato osoba musí být plně způsobilá pochopit, čeho se účastní, musí být bezesbytku seznámena s průběhem výzkumu a všemi nebezpečími, která jí jakožto experimentálnímu subjektu hrozí), bez zbytečných fyzických a duševních útrap, tak, aby *"stupeň nebezpečí nikdy nepřesáhl stupeň daný humanitární důležitostí řešeného problému"*, zároveň by jej měli provádět pouze vědecky kvalifikovaní lidé, a to ve všech částech pokusu.⁴

Dalším důležitým mezníkem v etice lékařství byla tzv. Helsinská deklarace přijatá roku 1964 na zasedání Světové lékařské asociace v Helsinkách. Od té doby byla opakovaně novelizována, obohacena o řadu dalších prvků. Poslední platná verze je z roku 2000 a pochází z 52. zasedání asociace v Edinburghu, i když nejuniverzálněji přijímanou je verze z roku 1996 ze 48. výroční zasedání Světové lékařské asociace v Somerset Westu - Jihoafrická republika). Jde o základní dokument - doporučení pro lékaře zabývající se medicínským výzkumem na člověku. Představuje především jakousi reflexi rozvoje lékařské vědy, nových postupů i přípravků a s tím související otázkou ochrany člověka a jeho integrity (viz příloha).

Právě Helsinská deklarace v bodu 13 deklaruje potřebu existence etických komisí, které posuzují veškeré aspekty navrhovaného klinického hodnocení, kvality výzkumu i

⁴ Munzarová, Marta, Lékařský výzkum a etika, 1. vydání, Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, 120 str., ISBN 80-247-0924-4

výzkumníků, jejichž úkolem je zvažovat oprávněnost experimentálních studií a posuzovat rizika při zavádění nových diagnostických a terapeutických metod.

Ve své činnosti etické komise vždy vycházejí ze zásad správné klinické praxe (*good clinical practice* - ve zkratce GCP). Tyto zásady byly formulovány americkým Úřadem pro potraviny a léky (*Food and Drug Administration* - FDA) již v roce 1978 a každý, kdo měl v úmyslu provádět klinický výzkum s konečným cílem uplatnit daný lék na americkém trhu, musel tyto zásady přísně dodržovat - inspekční činnost FDA byla a je v tomto směru velmi přísná a důsledná. Uvědomíme-li si, jak velké prostředky se vynakládají na výzkum a klinická zkoušení léčivých látek (odhadem představující přibližně třetinu všech nákladů na lék do okamžiku jeho uvedení na trh), je jasné, že případné odmítnutí registrace léku pro nedostatečné etické zajištění předchozího výzkumu znamená nejen zpochybnění výzkumné úrovně dané společnosti, ale samozřejmě představuje i naprosto mimořádnou ztrátu finanční.

Možnost uplatnění na americkém trhu je pro evropské farmaceutické koncerny velmi často klíčovou otázkou jejich úspěchu a prosperity. Lze odhadnout, že u řady z nich export do USA zahrnuje nejméně 50% jejich výroby a tím i jejich zisku. Bylo tedy ve výsostném zájmu i ostatních farmaceutických firem respektovat požadavky GCP, lépe řečeno vytvořit vlastní pravidla, která by byla úzkostlivě dodržována. A tak se vytvořila vlastní platná pro oblast Evropy (odpovídající přibližně Evropské unii a Evropskému hospodářskému prostoru) a další formulovaná v Japonsku platná pro tuto zemi i pro oblasti jihovýchodní Asie (obojí počátkem devadesátých let).

Konečně pak v květnu 1996 se sešla Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků pro registraci léčiv pro humánní použití (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use*), od níž pak hovoříme o tzv. *ICH GCP guidelines* jako základní sjednocené platformě pro klinický výzkum ve všech uvedených oblastech. Respektování společných zásad znamená nejen povýšení etických požadavků na vyšší úroveň, ale především odstranění odlišností ve vzájemném nazírání na problematiku a tím vzájemné přenositelnosti výsledků výzkumu. Bylo jasné stanoveno, že účastníci výzkumu musí být náležitě chráněni, že je třeba za všech okolností dbát práv pacientů, studie mají vycházet z vědeckých poznatků, které jsou správně navrženy a analyzovány, a postupy studie musí být náležitě realizovány a dokumentovány. Nedodržení postupů GCP může představovat nejen riziko pro subjekt hodnocení, ale také by mělo vést k odmítnutí získaných dat pro jejich nedůvěryhodnost. Součástí požadavků GCP je i skutečnost, že veškeré postupy v rámci výzkumu musí být projednány a písemně schváleny etickou komisí. Jinými slovy, jakákoliv snaha obejít etické komise, tedy neschopnost doložit

průběžný dohled nad výzkumem v rámci závěrečné zprávy, by měla automaticky výzkumnou studii znehodnotit natolik, že její výsledky jsou pro další registraci léku bezcenné.

Dnes mají etické komise nezastupitelnou úlohu ve všech zemích, Evropská léková agentura (*European Medicine Agency - EMA*) navíc jejich činnost v členských zemích harmonizuje pomocí směrnic, čímž se jejich závěry stávají použitelné i v mezinárodním měřítku.

4) Etické komise (EK) jako pojem, jejich podstata a smysl

Návrh a provádění každého výzkumu, do něhož jsou zapojeny lidské bytosti, musí být jasně formulován ve **výzkumném protokolu**. Tento protokol by měl být předložen k posouzení, připomínce a pokynům a tam, kde je to vhodné, ke schválení zvláště ustanovené etické komisi - ta musí být nezávislá na řešiteli projektu, sponzorovi a na jakékoli další možnosti ovlivňování. Její souhlasné stanovisko je vlastně jedním ze základních předpokladů zahájení klinického hodnocení (vedle toho ještě povolení Ústavu, resp. jeho nezamítnutí). Tato nezávislá komise musí být v souladu s právní úpravou státu, ve kterém se výzkumný projekt provádí (u nás je jí právě výše zmiňovaný zákon o léčivech, konkrétně §53). Komise je oprávněna sledovat průběh výzkumných projektů (účelnost klinického hodnocení a jeho uspořádání, vhodnost zkoušejícího, jeho spolupracovníků a zdravotnického zařízení, způsob náboru subjektů a další). Řešitel projektu je povinen komisi poskytovat informace nutné k monitorování, zejména informace o všech závažných nepříznivých skutečnostech. Řešitel projektu by měl předložit komisi k posouzení informace týkající se zdrojů financování projektu, institucionální příslušnosti řešitele a další možnosti střetu zájmů. Zprávy o výsledcích výzkumu, které nerespektují principy této Deklarace, by neměly být přijaty k publikaci.

Výzkumný protokol musí vždy vedle cílů studie obsahovat také vyjádření ohledně posouzení etických hledisek a vyjádření, že je v souladu s principy této Deklarace.

Pro bližší nástin funkce etické komise je možno uvést také Dodatkový Protokol k úmluvě o lidských právech a biomedicíně, kde jednou z jejích úloh (vedle kontroly všech předložených dokumentů) je i dohled nad tím, že všechny subjekty výzkumu se zapojují zcela dobrovolně, bez fyzického či psychického nátlaku nebo naopak příslibu finanční či jiné odměny.

Tolik litera zákona či předpisů. Podívejme se však, zda a do jaké míry se tyto požadavky naplňují v rámci klinických hodnocení a zda jsou uplatňována smysluplně – tedy tak, aby nejen byly naplněny zákonné i podzákonné požadavky, ale aby současně toto naplnění zvýšilo kvalitu klinického hodnocení.

5) Etické komise pro multicentrická hodnocení a lokální etické komise v České republice

5.1 Pojem "etické komise"

Zákon 378/2007 Sb. definuje etickou komisi (§53) jako nezávislý orgán tvořený odborníky v oblasti zdravotnictví i osoby bez lékařského vzdělání, jejichž povinností je chránit práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení. Podrobný popis práce etické komise spolu s pokyny pro její zaznamenávání apod. lze nalézt v prováděcí vyhlášce **MZd č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků** a zde se setkáváme s prvými úskalími. Požadované minimum 5 členů etické komise je (nebo donedávna bylo) chápáno jako stav, kdy vedoucí zdravotnického zařízení určí 5 osob – členů, kteří odpovídají kritériím (zejména podmínce 1 člen bez odborného medicínského vzdělání a 1 člen bez pracovně právního vztahu k zdravotnickému zařízení), nicméně "jednání" etické komise se často chápalo jako pouhý sběr (pěti) podpisů zkoušejícími. Jinými slovy, zkoušející obešel 5 jmenovaných členů, kteří, často bez bližšího seznámení s projektem, "kolegiálně" připojili své odpisy a litera zákona byla naplněna.

Vyhláška 226/2008 Sb. tento postup upravuje zcela jednoznačně – etická komise vydává svá stanoviska výhradně na schůzích, které probíhají stanoveným způsobem, za přítomnosti *nejméně* 5 jmenovaných členů, přičemž bezpodmínečně jeden člen musí být bez odborného medicínského vzdělání (je otázka, do jaké míry je tato podmínka naplněna u zdravotních sester) a jedna bez pracovně-právního vztahu ke zřizovateli.

Potřeba ustanovení etických komisí ve zdravotnických zařízeních České republiky se začala zřetelně ukazovat již bezprostředně po zásadních změnách v jeho systému řízení a organizace, k nimž došlo po roce 1989.

Byla ustavena etická komise v rámci ministerstva zdravotnictví, která má řešit etické problémy ve zdravotnictví, vztahu lékařů a pacientů a podobně, většinou spíše v obecné rovině, konkrétní otázky jen výjimečně. Klinická hodnocení však do její kompetence nespádají a není ostatním etickým komisím ani nadřizena.

Naproti tomu etické komise při zdravotnických zařízeních (právě o těchto etických komisích hovoříme v této práci) mají úkoly jiné. Etické problémy, jimiž by se komise zabývala, nebývají v jednotlivých zařízeních tak časté. Náplní jejich práce je tedy v absolutní převaze

dohled nad etickými aspekty klinického hodnocení léčiv, popř. jiných (vlastních) studií či jiných firem výzkumu probíhajících v daném zdravotnické zařízení – tak je tomu zejména ve velkých zdravotnických zařízeních, fakultních nemocnicích apod.

Zjednodušeně lze tedy říci, že etická komise je zde proto, aby zastupovala zájmy pacienta – subjektu klinického hodnocení, nikoliv sponzora či zkoušejícího. Máme zde na mysli zájmy nejen etické, ale i např. finanční, otázku informovanosti, možnost svobodného rozhodnutí subjektu k účasti ve studii atd.

5.2 Etické komise v ČR (ČSR) před rokem 1990, před rokem 1993 a před rokem 2004.

Klinická hodnocení probíhala v České republice již po mnoho desetiletí. I když události a změny na sklonku roku 1989 představovaly pro klinická hodnocení zásadní změny, nelze říci, že by klinická hodnocení (se zažitým názvem *klinické studie*) k nám dorazily až teprve se změnou politických a ekonomických poměrů. Je to logické, neboť ekonomická izolace vzhledem k západním technologiím vedla k potřebě soběstačnosti naší ekonomiky i v oblasti farmaceutického průmyslu. Klinické studie orientované na výzkum léků vyvíjených v Československu byly na vysoké úrovni, pokud jde o odbornou a organizační stránku, přinesly řadu cenných výsledků vedoucích nakonec k existenci řady léčivých látek a v neposlední řadě přinesly skomírající československé ekonomice i řadu devizových prostředků.

Přesto etické aspekty klinických studií zůstávaly poněkud stranou. Nelze samozřejmě tvrdit, že docházelo k porušování zásad etiky či dokonce poškozování nemocných. Přesto tyto studie byly vedeny ryzím pragmatismem, s cílem dosáhnout výsledků ať již potvrzujících stanovené hypotézy nebo uzavírající slepé uličky výzkumu. Etická hlediska nebyla v popředí, neexistovaly etické komise a často ani pacient nevěděl, že je subjektem (v tomto případě spíše objektem) klinického výzkumu.

Po událostech v listopadu 1989 během roku 1990 se jen velmi postupně začíná dostávat do povědomí metodika klinických hodnocení jako cosi daného, ustáleného, svázaného řadou administrativních povinností. Začíná se prosazovat požadavek na podrobnou dokumentaci každého kroku klinických studií, na nutnost předem daného protokolu, který je předmětem schválení a jehož jakákoliv změna musí být předmětem dalšího schvalovacího procesu, zavádí se pojem informovaného souhlasu – zpočátku spíše formální informace pro pacienta, který do dnešní doby "rozkošatěl" na 10-20 stránkový dokument.

Do těchto změn náleží i počátky existence etických komisí v klinickém hodnocení v České republice (úmyslně lze hovořit o České republice, protože situace na Slovensku byla částečně odlišná i v době existence společného státu). Do tohoto období ovšem spadá i další významná událost, totiž zavedení profesních komor (nebo znovuoobnovování jejich aktivit poté, co byly v éře komunismu na mnoho desetiletí utlumeny). Patří sem i zavedení lékařské komory a zmiňuji se o nich proto, že počátkem devadesátých let řada lidí jen obtížně odlišovala, co je etické komise a co je např. čestná rada lékařské komory. A tak po určitou dobu obě nevědomky suplovaly jedna druhou a často zkoušející zakládal do dokumentace namísto vyjádření etické komise jakýsi obsáhlý posudek odpovídající spíše oponentskému posudku, v němž ovšem o etických aspektech nebylo skoro ani slovo. Problémem bylo, že nebyl ani přesně stanoven seznam dokumentů a faktů, který měl být předmětem posuzování etickou komisí, popř. jaké mají mít charakteristiky.

Až do poloviny devadesátých let byla práce etických komisí více méně na základě dobrovolnosti, pro členy EK bezplatná (i když samozřejmě měli nárok na úhradu racionálně vynaložených nákladů).

Je zajímavé se podívat, jak tuto problematiku řeší zákon 79/1997 Sb. (o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů). V § 34 (jediný, který se zabývá etickými komisemi) se praví toto:

(1) Etická komise je nezávislá komise, kterou ustavuje zdravotnická zařízení nebo Ministerstvo zdravotnictví. Je tvořena zdravotnickými pracovníky a dalšími členy, přičemž musí mít nejméně pět členů. Etická komise uděluje souhlas s prováděním klinického hodnocení léčiva a vykonává dohled nad jeho průběhem z hlediska bezpečnosti a zachování práv subjektů hodnocení. Za tím účelem zejména hodnotí odbornou způsobilost zkoušejících, a to nezávisle na zadavateli, dále vhodnost používaných zařízení, zvolených postupů a skupin subjektů hodnocení, a to nezávisle na zadavateli, zkoušejícím a správních nebo jiných úřadech. Členy etické komise mohou být pouze bezúhonné osoby bez osobního zájmu na provádění klinického hodnocení léčiva.

(2) Bližší podrobnosti o ustavení, složení a činnosti etické komise stanoví vyhláška.

Další podrobnosti pak uvádí prováděcí **Vyhláška č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv**. Problematika etických komisí je zde projednávána podrobněji, nicméně jednoznačný návod pro jejich

činnost zde není. Rozpačitost zákonodárců je patrna i z přehledu dokumentů, které mají být etické komisi předkládány (§5, odst.2):

(2) *Etické komisi se předkládá:*

- a) *protokol a jeho případné dodatky,*
- b) *text informovaného souhlasu poskytovaného subjektům hodnocení a další písemné informace poskytované subjektům hodnocení,*
- c) *postupy pro nábor subjektů hodnocení, zejména inzerce,*
- d) *soubor informací pro zkoušejícího obsahující dostupné informace o bezpečnosti hodnoceného léčiva,*
- e) *informace o platbách subjektům hodnocení a případném odškodnění,*
- f) *životopis zkoušejícího či jiné dokumenty potvrzující jeho kvalifikaci,*
- g) *další dokumenty vyžádané etickou komisí.*

Zákon 79/1997 Sb. byl opakovaně novelizován, zejména v detailech, které byly bezhlavě převzaty ze špatně přeložených zahraničních zákonů či direktiv Evropské unie. Není předmětem této práce jít do podrobností zákona, lze jen poznamenat, že samotný SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv), jinak vrcholný orgán pro regulaci lékové politiky v České republice, sám doporučoval v řadě bodů zákon 79/1997 Sb. prostě nedodržovat – dodržení zákona by totiž bylo jednak nemožné, jedna by vedlo k nežádoucím absurditám. Jako zajímavost v tomto směru lze uvést, že zákon 79/1997 Sb. zmiňuje povinnost zadavatele či zkoušejícího získat souhlasné stanovisko etické komise zdrav. zařízení, v němž bude studie prováděna, *popř. Etické komise Ministerstva zdravotnictví*. Toto ustanovení patří k těm, které se do zákona dostaly bez podrobnější znalosti problematiky ze strany zákonodárců. Etická komise MZd se klinickými studii totiž nikdy nezabývala, není k tomu kompetentní a nemá ani potřebné znalosti ke kvalifikovanému vyjádření, úkoly etické komise MZd jsou prostě jiné.

Kromě zmíněných se v činnosti etických komisí na sklonku devadesátých projeví i další skutečnosti, dnes již překonané. Zmiňme se jen o některých:

- etickou komisi ustanovuje vedoucí (majitel) zdravotnického zařízení. Za zdrav. zařízení se ovšem pokládá, vzato do důsledku, i soukromá ordinace, v níž pracuje několik lékařů nebo dokonce i jen jeden jediný. Nebylo tedy výjimkou, když lékař zamýšlející realizovat klinické hodnocení, si zřídil svou vlastní etickou komisi, v níž zasedá spolu se dvěma svými kolegy (osoba bez pracovního vztahu) a zdravotními sestrami (člen bez odborné kvalifikace). Zákonný požadavek byl tedy naplněn;
- etická komise obdržela dokumentaci, kterou nebyla schopna do detailů posoudit (protokol hodnocení s farmakologickými a farmaceutickými popisy) nebo které jednoznačně přesahují schopnosti posouzení ze strany etické komise (soubor informací pro zkoušejícího, tzv. Investigator Brochure – text poskytující detailní rozbor dosavadního výzkumu daného léčiva – mnohdy o rozsahu hodně přesahující 100 stran);
- členy etické komise obvykle nebyli odborníci v daném oboru či specialisty na dané onemocnění. Bylo (a dodnes je) v souladu s zákonem a tento fakt sám o sobě je naprosto oprávněný. Někdy to však vedlo k formalismu v rozhodování;
- rozbor informovaného souhlasu byl nejednotný v rozsahu i charakteru požadavků. Protože neexistovala jednoznačná "směrnice" sdělující, co by zde mělo být obsaženo, schvalovaly etické komise informované souhlasy buď velmi formálně (i s obsaženými chybami, nedostačujícími informacemi neřešícími mnohdy významné okolnosti průběhu klinické studie) nebo naopak požadovaly doplnění detailů vedoucích k nereálnému rozsahu souhlasu, který měl nemocný přečíst, promyslet a podepsat. Samostatnou kapitolou by mohl být i požadavek podání informace ve srozumitelném jazyku – tedy rozsah cizích pojmů, které jsou pacientovi ještě srozumitelné a které naopak již tuto hranici překračují. Některé etické komise tak požadovaly, aby informace pro nemocné vysvětlovaly, co je to rentgenové vyšetření, co se vyšetřuje pomocí elektrokardiografu či dokonce co je to měření tlaku, jiné naopak ponechávaly nevysvětlené pojmy, jako např. monoklonální protilátky, imunotolerance a podobně;
- nejednotnost pohledu na kompenzaci nemocných, na možnost dát malý dárek dítěti – účastníku klinického hodnocení apod.;
- prováděcí Vyhláška MZd. č. 472/2000 Sb. uvádí rovněž doslova (§5, odst.4): „ ... *V případě, že určité klinické hodnocení je prováděno na více místech hodnocení současně, může některá z etických komisí ... připravit návrh stanoviska, který je předložen ostatním etickým komisím ...*“. Jak jsem byla informována, tento postup se v podstatě nikdy významně neuplatnil, nicméně lze v něm spatřovat příslib později

vytvářených etických komisí pro multicentrická klinická hodnocení. Je jasné, že v době platnosti vyhlášky nebylo možno nijak specifikovat, jakým způsobem bude definována "nadřazená" komise tím spíše, že se má vždy jednat o komisi nezávislou.

Zásadní změny v provádění klinických hodnocení v ČR, zejména v systému práce etických komisí, přinesla novela zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, publikovaná ve Sbírce zákonů pod č. 129/2003. U této novely se zastavíme podrobněji, neboť byla již naprosto zjevně vedena snahou o harmonizaci se směrnicí 2001/20/ES, která je evropským právním předpisem regulujícím provádění klinických hodnocení na území EU.

Na tuto novelu navazovala i prováděcí Vyhláška č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky provádění klinického hodnocení léčiv.

Novela se zaměřila zejména na ochranu subjektů zařazovaných do klinických hodnocení. To mělo odraz v některých nově stanovených povinnostech pro etické komise při vydávání souhlasu s provedením takové studie. Byly posíleny i etické aspekty provádění klinického hodnocení - etické komise se v rámci plnění požadavků novely více vyjadřovaly i k pojištění subjektů, zkoušejícího a zadavatele stejně jako k odměnám, kompenzacím a relevantním aspektům všech dohod uzavřených mezi zadavatelem a místem hodnocení. Právě tato skutečnost byla a dosud je předmětem mnohdy rozporného stanoviska členů komise, zkoušející či managementu nemocnic. Někdy vede i k složitým situacím tehdy, je-li zkoušející současně členem etické komise. I když pro etické komise bude přehlednější, za jakých finančních podmínek se studie provádějí a jaké odměny za ně zkoušející, případně zdravotnická zařízení získají, česká společenská mentalita ještě čtvrtstoletí po nástupu demokratických poměrů není vždy zcela připravena na takto otevřené informace; lze dokonce zvažovat, zda se zde pohybujeme dosud na poli etiky či už za její hranicí.

Dalšími novými prvky jsou změna přístupu k multicentrickým klinickým hodnocením a vydávání stanovisek k nim, s tím související celkové zrychlení procesu posuzování studií, rozdělení kompetencí mezi etické komise pro multicentrická hodnocení a etické komise ustavené zdravotnickým zařízením, jejich vzájemná komunikace a rovněž komunikace se Státním ústavem pro kontrolu léčiv, který se tak dostává do pozice do jisté míry nadřazené instituce.

Komise je ustavena zpravidla písemným rozhodnutím zdravotnického zařízení, případně Ministerstva zdravotnictví, výjimečně krajského úřadu tak, aby byla nejméně pětičlenná.

Etická komise může být na základě své žádosti a po předchozím souhlasu SÚKL určena Ministerstvem zdravotnictví jako etická komise vydávající stanoviska k multicentrickým klinickým hodnocením (dále jen etická komise pro multicentrická hodnocení).

Dosavadní udělování souhlasu/nesouhlasu s prováděním klinického hodnocení se novelou zákona mění na vydání stanoviska před zahájením klinického hodnocení, které musí být souhlasné, aby studie mohla být zahájena. Své stanovisko vydá etická komise na vyžádání a po posouzení všech aspektů daného klinického hodnocení, které jsou zákonem vymezeny.

V případě klinického hodnocení na nezletilých osobách etická komise z tohoto pohledu posoudí vhodnost zkoušejícího a pracoviště i z tohoto hlediska. Etická komise musí mít zkušenosti v oblasti dětského lékařství nebo si vyžádat kvalifikované stanovisko. Etická komise rovněž posoudí, zda není poskytnuta žádná pobídka či finanční částka kromě kompenzace, která by dítě nebo jeho rodiče či zákonného zástupce ovlivnila v účasti ve studii. Je tedy téměř nepřipustné dát i malou odměnu (hračku nevelké hodnoty) dítěti účastnícímu se studie, i když cesty, jak toto obejít, existují a jsou i notně využívány.

Své odůvodněné stanovisko musí etická komise vydat nejpozději do 60 dnů ode dne doručení žádosti k danému klinickému hodnocení; výjimku představují studie přípravků pro genovou terapii anebo léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy, popř. jiných prostředků tzv. moderní terapie, u xenogenní buněčné terapie není lhůta omezena.

V této lhůtě má etická komise právo 1x zaslat požadavek na doplnění předložených informací. Časová lhůta se tímto pozastavuje do doby doručení doplňujících údajů od zadavatele, v praxi to znamená většinou odsun na další jednání etické komise zpravidla v příštím měsíci. Protože však zákon č. 129/2003 Sb. stanovil posloupnost podání nejprve EK pro multicentrická hodnocení a až poté komisi lokální, splnění požadavků změny znamenalo zpravidla zdržení nejméně dvouměsíční. Proto od samého počátku bylo toto nařízení obcházeno s tím, že studie byla podávána komisí multicentrické i lokální paralelně za mlčenlivého přihlížení zúčastněných. Nelze se divit, že v dalším zákoně (č. 378/2007 Sb.) je již tato možnost v zákoně přímo zakotvena.

Při zajišťování dohledu nad klinickým hodnocením, ke kterému vydala etická komise souhlasné stanovisko, se interval pro dohled přizpůsobuje stupni rizika pro subjekty. Podle návrhu vyhlášky se v případě pediatrických studií provádí nejméně jednou za půl roku.

5.3 Změny obsahu a forem práce EK po vstupu do EU

V období po roce 2004 (vstupu České republiky do Evropské unie) se harmonizace etických a dalších aspektů klinických hodnocení s evropskými postupy v řadě hledisek zrychlila. Přebírání prvků zahraničních etických komisí a do určité míry i amerických IRB (Investigation Review Boards) vedlo ke značnému sjednocování metod a způsobů práce etických komisí v dobrém i špatném smyslu. Definitivně se upevnilo postavení i pochopení multicentrických a lokálních etických komisí.

Na počátku rozvoje multicentrických etických komisí jich v ČR existovalo celkem osm:

1. Fakultní nemocnice Praha 5 – Motol
2. Všeobecná fakultní nemocnice Praha 2
3. Fakultní Thomayerova nemocnice Praha 4
4. Fakultní nemocnice Brno
5. Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
6. Fakultní nemocnice Hradec Králové
7. Krajská nemocnice Liberec
8. Fakultní nemocnice Olomouc

V dalších letech přibýly ještě další tři a počet se tedy dnes ustálil na 11, i když pravděpodobně nebude konečný:

9. Vítkovická nemocnice, a.s., Ostrava
10. Fakultní nemocnice Ostrava - Poruba
11. Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha 10.

Je zřejmé, že při schvalování MEK nepostupuje SÚKL geograficky rovnoměrně, nýbrž správně sleduje spíše hledisko kvality, kompletnosti dokumentace a v neposlední řadě i reprezentativnost zastoupení jednotlivých členů komise. Negativním důsledkem je jistě absence MEK v jižních a západních Čechách a na jihovýchodní Moravě (Zlínský kraj). Není to však v zásadě na škodu, neboť zadavatel má zde volnost výběru a nikterak není nucen respektovat regionální hledisko.

Rovněž sestavování lokálních etických komisí doznalo změn. Počáteční bezbřehý voluntarismus při sestavování etických komisí a jejich složení stejně jako zřetelné prvky amatérismu projevující se požadavky na dokumenty zbytečné svou podstatou pro rozhodování LEK a dokonce přesahující možnosti posouzení etickou komisí co do rozsahu i formy (ani velmi zkušený lékař není schopen porozumět vědeckému rozboru výrobních postupů na základě podrobného chemického a farmaceutického pojednání) se postupně začaly vytrácet. Nelze však dosud konstatovat, že vymizely úplně, jak bude ještě zmíněno v další části.

Etické komise začaly vyžadovat podání evropského formuláře žádosti o posouzení ("Clinical Trial Application Form") platného v Evropské unii. Zvýšily se poplatky za posouzení v etické komisi multicentrické i lokální, což vedlo ke zvýšení finančních nároků na realizaci studií v ČR. Logicky se vzestup finančních požadavků promítl do cen jednotlivých studií a ČR tak ztratila jednu z několika konkurenčních výhod, které dosud měla. Je jen pochopitelné, že dražší studie, tedy vyšší náklady na výzkum, se nakonec promítnou i do konečné ceny léku (dostane-li se na trh) a zaplatí to tak či onak pacient nebo jeho zdrav. pojišťovna.

Postupně se sjednocuje formální stránka písemné komunikace mezi zadavatelem a komisí, takže lze snadno sledovat splnění zákonných podmínek ve smyslu složení komise a dalších hledisek. Postupem času se vžilo podání klinického hodnocení multicentrické i lokální komisi a zadavatelé vzali na vědomí i odlišnosti rozsahu požadované dokumentace – podklady pro posouzení charakteru studie, protokolu, vlastností požadovaného léčiva, statistického vyhodnocení, přehled dosavadního vývoje léčiva a další pro komise multicentrické, dokumenty pro posouzení náležitostí konkrétního centra, smluvní závazky vzhledem k zdravotnickému zařízení i zkoušejícímu a další.

Lze tedy říci, že přibližně do roku 2010 se úroveň etických komisí již přiblížila evropskému standardu (nelze říci světovému, protože v USA je činnost etických komisí organizována na jiné bázi) v tom dobrém i špatném.

5.4 Dnešní pohled na práci etických komisí, metodiku a slabiny jejich práce

Jak jsem již uvedla, významným předělem v organizaci klinických hodnocení, potažmo etických komisí, bylo přijetí zákona 378/2007 Sb. (o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů) v platném znění (poslední novelizace proběhla právě nyní, v březnu 2013, ale samotného klinického hodnocení se v podstatě nedotkla) a prováděcí Vyhlášky MZd č. 226/2008 Sb. (o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků). 8 let, které uplynuly od přijetí prvního zákona č. 79/1997 Sb. umožnilo analyzovat jeho nedostatky a zejména skutečnost, že zákon vznikl narychlo a, pokud šlo o klinická hodnocení, namísto zamýšlení nad podmínkami klinického hodnocení v ČR a vytyčení jeho podmínek se zákonodárci spokojili s pouhým (mnohdy značně nepřesným) překladem z angličtiny. To vedlo i k tomu, že dokonce na metodických seminářích SÚKLu se běžně doporučovalo, aby se zákon nedodržel vždy do důsledku, protože přísná realizace by byla sama o sobě absurdní.

Etické komise v současnosti tedy pracují dle zákona č. 378/2007, prováděcí Vyhlášky MZd č. 226/2008 Sb. a v posledních letech i pokynu SÚKLu označeného jako KLH-EK-01. Způsob práce, hodnocení jednotlivých výzkumných projektů i rozsah požadovaných dokumentů se do značné míry sjednotil na základě pokynů SÚKLu a jím organizovaných seminářů.

Bohužel jedna otázka nejen zůstává nezodpovězena v legislativně teoretické i praktické rovině, dokonce její palčivost narůstá: orgány Evropské unie zabývající se mimo jiné klinickými studii (European Medicinal Agency a další) vždy hovoří o *nezávislých* etických komisích (Independent Ethics Committee). Do organizace aktivit etických komisí se však stále více zapojuje SÚKL. Pod patronací tohoto úřadu bylo vytvořeno tzv. Fórum etických komisí, prostor pro periodické schůzky zástupců (předsedů) komisí právě s cílem sjednocení požadavků a postupů práce. Tato tendence je samozřejmě v určitém pohledu vítaná a přínosná, neboť umožňuje výměnu zkušeností a určité sjednocení postupů těchto "independent" etických komisí. Došlo tedy ke sjednocení dokumentace požadované a vydávané etickou komisí se všemi klady i zápory. Jak však lze nazírat na pojem nezávislosti, pokud všech 11 multicentrických etických komisí užívá přinejmenším stejné postupy, stejné tiskopisy i rozsah požadované dokumentace. Je to z hlediska etických komisí výhoda, kdy někdo rozhodl za ně a ony mohly jen přijmout cizí rozhodnutí?

Bezmyšlenkovitost tohoto postupu lze osvětlit na jednom příkladě: chybný překlad pojmu *serious adverse event (SAE)* jako závažný nežádoucí účinek vedl tomu, že etické komise (a

samozřejmě i vedení nemocnice) dlouho požadovalo, aby jim zkoušející hlásili všechny SAE, k nimž během studie dojde. Zajisté chvályhodná snaha, pokud by šlo skutečně o závažné nežádoucí účinky léku (a během studie by jich bylo několik). Jenže správný překlad pojmu *serious adverse event* je závažná nežádoucí *příhoda*, tedy jakákoliv nepříznivá okolnost, k níž dojde během studie, aniž je jasná kauzální souvislost s podáním léku. A tak byly etické komise čas od času zavaleny nesmyslnými hlášeními o pacientech, kteří si např. zlomili ruku na náledí, dostali závažnou alergickou reakci po vosím žihadle, žlučníkový záchvat po hrubé dietní chybě a podobně vzdor tomu, že se účastnili studie sledující lokální účinek masti při plísňovém onemocnění nehtu a konkrétní pacienti byli třeba ve skupině dostávající placebo.

Dalším jevem, který se dnes stává zcela zřetelný, je určitá rivalita mezi EK pro multicentrická a lokální klinická hodnocení projevující se ve finanční odměně. Jakkoliv vzájemné postavení obou typů komisí definuje zákon, nijak nejsou definovány například finanční požadavky na jejich činnost. Původní zákon č. 79/1997 ani prováděcí Vyhláška č. 472/2000 Sb. tento problém neřešily vůbec, nicméně vycházelo se z obecných předpokladů, že každý má nárok na kompenzaci účelně vynaložených nákladů na provedení určité práce. A tak etické komise vykazovaly náklady na občerstvení členů během jednání či různé (mnohdy zbytečné) konzultace „specialistů“, kteří na žádost komise "posuzovali" již mnohokrát předtím posouzené, nicméně mohli tak vykázat finančně kompenzovatelnou činnost.

V současnosti platí, že etické komise si stanovují za posouzení poplatek, který je buď fakturován nebo placen předem na číslo účtu. Jde tedy o proces zcela transparentní, nepřipouštějící domněnku o možném individuálním obohacení jednotlivých členů, můžeme si jen klást otázku, zda samotná výše poplatků (tab. 1) je sama o sobě etická – je jasné, že platba v pozměněné formě nakonec padne na bedra pacientů.

Výši poplatků určuje každý EK sama, nezávisle na sobě. Následující tabulka ukazující výši plateb v EK pro multicentrická hodnocení proto svědčí o tom, co bychom mimo oblast farmaceutické medicíny nazvali přinejmenším kartelovou dohodou (podklady získány z běžně dostupných webových stránek jednotlivých etických komisí). Je zajímavé, že některé EK hovoří o platbě za posouzení klinického hodnocení, jiné však tuto platbu nazývají "náklady na zhodnocení klinického hodnocení" – vědí tedy předem, jaké náklady jim při posuzování vzniknou (!).

<i>Etická komise</i>	<i>MEK</i>	<i>LEK</i>
FN Motol, Praha	40 000	10 000
FTN Praha, Krč	40 000	15 000
VFN Praha	40 000	20 000
FN Olomouc	40 000	10 000
FN Brno	40 000	10 000
FN u sv. Anny v Brně	40 000	10 000
KN Liberec	40 000	10 000
FN Hradec Králové	40 000	10 000
FN Královské Vinohrady, Praha	40 000	10 000
Vítkovická nemocnice, a.s.	40 000	10 000
FN Ostrava	40 000	20 000

Dalším příkladem určité nerovnováhy mezi MEK a LEK je i rozsah požadované dokumentace tak, jak jej lze získat z pokynu SÚKLu (který však pro EK není závazný).

Podívejme se však nejprve na porovnání tohoto ukazatele v jednotlivých zemích (viz příloha). Mezinárodní pokyny (jako např. Direktiva 2001/20/EC) shrnující požadavky ovšem nerozlišují požadavky multicentrických a lokálních komisí. Z tabulky je jasné, že požadavky českých EK nejsou nikterak přemrštěné, dokonce například požadavky na konkrétní dokumentaci k vysloveně farmaceutickým postupům (v tabulce uvedené jako IMPD) pro české prostředí neplatí. Mohli bychom diskutovat o oprávněnosti rozboru detailních finančních podmínek při provádění studií – v českém prostředí pravděpodobně nejsme dosud připraveni na (téměř) veřejné projednávání finančních pobídek, plateb zkoušejícím a dalších. Této problematice se však vyhnou – vyžadovala by pravděpodobně mnohem podrobnější rozbor.

Podívejme se však na další tabulku (viz příloha) převzatou z dokumentu SÚKLu K LH-EK-01. Popisuje dokumenty, které etické komise požadují pro posouzení klinického hodnocení. Jsou uvedeny *všechny* dokumenty, které klinické hodnocení mohou provázet, tj. včetně těch, které české etické komise obvykle nepožadují (např. EudraCT dokumentace, certifikát virové bezpečnosti a další). Co však pokládám za zářející, je minimální rozdíl v nárocích na dokumentaci mezi lokálními a multicentrickými etickými komisemi. Připomeňme si, že EK pro multicentrická hodnocení má posoudit celou studii včetně protokolu, informaci podávaných nemocnému, k charakteru přípravku či dokonce částečně i stupně pokročilosti

výzkumu (jinými slovy, zda je již lék natolik dostatečně prozkoumán, že jej lze podat člověku). Naproti tomu úkolem lokálních etických komisí není nic jiného, než posoudit, zda je studie v daném konkrétním centru realizovatelná. Nepřísluší jim ani posuzovat farmaceutické aspekty výroby léku, specifika dávkování a další, přesto podklady takto široce koncipované formálně vyžadují.

Závěr:

Předložená práce vznikla na základě čtených rozhovorů s pracovníky CRO na manažerských pozicích, ale i s několika zkoušejícími lékaři. Snažila jsem se o syntézu jejich pohledu na problematiku s pohledem svým, sice právně kvalifikovanějším, avšak s nicotnými poznatky z oblasti zdravotní. Domnívám se však, že zde nejde o kategorie antagonistické. Naopak. Právě odlišnosti nazírání mohou vést k jasnějšímu pohledu na problematiku a v neposlední řadě i alespoň letnému nástinu dalšího vývoje. Zároveň bylo mým cílem alespoň průřezově seznámit čtenáře s vývojem etických komisí a jejich „zabydlováním“ se jakožto neodmyslitelné součásti klinických studií humánních léčiv.

Seznam použitých zdrojů:

Císařová, Dagmar; Sovová, Olga; Trestní právo a zdravotnictví, Druhé, upravené a doplněné vydání, 2. vydání, Praha, Nakladatelství Orac, 2004, 183 str., ISBN 80-86199-75-4

Munzarová, Marta, Lékařský výzkum a etika, 1. vydání, Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, 120 str., ISBN 80-247-0924-4

Strnadová, Marta; Svobodník, Adam; Křepelka, Filip, Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků, 1. vydání, Praha, Grada Publishing, a.s., 2007, 152 str., ISBN 978-80-247-1917-7

Haškovcová, Helena, Lékařská etika, Třetí, rozšířené vydání, 3. vydání, Praha, nakl. Galén, 272 str., ISBN 8072621327

Hayley, Artur, Účinný lék, 1. vydání, Praha, Československý spisovatel v Praze, 1991, 400 str., ISBN 80 - 202-0328-1

Zák.č. 20/1966 Sb, o zdraví lidu

Zák.č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování

Zák.č. 378/2007 Sb., o léčivech a změně některých souvisejících zákonů

Zák.č. 79/1997 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů

Vyhláška MZd č. 226/2008 Sb., upravující dílčí aspekty klinických hodnocení

Vyhláška MZd č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinických hodnocení léčiv

Směrnice EU 2001/20/ES

Norimberský kodex

Helsinská deklarace

doporučení Státního ústavu pro kontrolu léčiv

internetové stránky jednotlivých etických komisí

Hlavička etické komise (dále EK) včetně adresy
Letterhead of the Ethics Committee (hereafter EC) including address

STANOVISKO ETICKÉ KOMISE KE KLINICKÉMU HODNOCENÍ LÉČIV
Opinion of the Ethics Committee on Clinical Trial on Human Medicinal Products

Multicentrické KH, je požadováno stanovisko multicentrické EK pro všechna centra/*Multi-centric clinical trial, opinion issued by Ethics Committee for Multi-Centric Clinical Trials is required*

Multicentrické KH, je požadováno stanovisko EK pro místní centrum (centra)/ *Multi-centric clinical trial, opinion issued by local Ethics Committee(s) is required*

KH prováděné v jednom centru, požadováno stanovisko EK pro místní centrum (centra)/ *Clinical trial conducted in a single site, opinion of a local EC is required*

Číslo jednací/*Reference number:*

Identifikační číslo KH/*EudraCT number:*

Zadavatel/*Sponsor:*

Žadatel/*Applicant:*

Název KH/*Full Title of Clinical Trial:*

Číslo protokolu/*Protocol Code Number:*

Datum doručení žádosti/*Date of submission of the Application Form:*

Datum jednání EK + čas/*Date and time of Ethics Committee's session:*

U multicentrického KH adresa multicentrické EK, ke které bylo KH předloženo/ *For multi-centric clinical trials give address of the Multi-Centric Ethics Committee to which the application was submitted :*

Úhrada nákladů spojených s posouzením žádosti a vydáním stanoviska /*Reimbursement of costs related to assessment and issue of the EC opinion:*

Ano/*Yes*

Ne , zdůvodnění/ *No, reasons:.....*

Vyjádření EK/ *Ethics Committee's opinion:*

EK vydává / *EC issues*

Souhlasné stanovisko/*Favourable opinion*

Nesouhlasné stanovisko/*Unfavourable opinion*

Zdůvodnění stanoviska EK/ *Reasons for EC opinion:*

Lhůta pro podání písemné zprávy o průběhu KH od jeho zahájení/ *Time schedule for submission of the written Annual Report from the CT commencement:*

1x ročně/*Once a year*

Jiná lhůta/ *Other*

Vyjádření k zařazení subjektů hodnocení, kdy nelze získat jejich souhlas k zařazení do KH (např. akutní stavy, bezvědomí)/*Position on inclusion of CT subjects whose consent with inclusion in CT cannot be obtained (e.g. acute condition, unconsciousness):*

Seznam míst hodnocení s označením míst, ke kterým se EK vyjádřila jako místní EK a kde vykonává dohled/*List of clinical trial sites in the Czech Republic where EC has given its opinion and will perform supervision:*

Místo hodnocení/ Jméno zkoušejícího <i>Trial Site / Name of Investigator</i>	Místní EK <i>Local EC</i>	Adresa místní EK <i>Address</i>
	<input type="checkbox"/>	

Seznam hodnocených dokumentů/*List of all submitted documents:*

Název dokumentu, verze, datum <i>Document title, version, date</i>	Schváleno <i>/Approved</i>		Vzato na vědomí / <i>Taken into account</i>	
	ANO <i>Yes</i>	NE <i>No</i>	ANO <i>Yes</i>	NE <i>No</i>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seznam členů etické komise/ *List of the Ethics Committee Members:*

Jméno a příjmení <i>First name and surname</i>	Muž/ Žena <i>Male/ Female</i>	Odbornost <i>Specialism</i>	Zaměstnanec zřizovatele EK* <i>Employee of EC appointing authority</i>		Funkce v EK <i>Role in EC</i>	Přítomen <i>Attendance</i>		Hlasoval <i>Voted</i>	
			Ano <i>Yes</i>	Ne <i>No</i>		Ano <i>Yes</i>	Ne <i>No</i>	Ano <i>Yes</i>	Ne <i>No</i>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(pozn: *Zaměstnanec zřizovatele EK/ *Employee of EC appointing authority*)

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje podle jednacího řádu v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy/*The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with Good Clinical Practice and valid legal regulations:*

Ano/Yes Ne/No

Komentář/*Comments:*

Datum/*Date:*

Podpis předsedy EK nebo zástupce

Signature of Chairperson or Vice-Chairperson of the EC:

Poučení o povinnostech zkoušejícího/zadavatele:

Responsibility of Sponsor/Investigator:

1. Zkoušející a zadavatel berou na vědomí, že klinické hodnocení nemůže být zahájeno dříve, než bude vydáno souhlasné stanovisko etické komise (v případě multicentrických klinických hodnocení, stanovisko etické komise pro multicentrická klinická hodnocení, a pokud je v místě hodnocení ustavena etická komise, pak i souhlas této etické komise) a povolení/ohlášení SÚKL */The investigator and sponsor accept that the clinical trial cannot commence prior to obtaining a favourable opinion of the ethics committee (in the case of a multi-centric clinical trial an opinion of a multi-centric ethics committee and, where applicable a favourable opinion of a local ethics committee) and approval/notification of SUKL.*

2. Zkoušející/zadavatel umožní inspektorovi etické komise kontrolu nad průběhem a prováděním klinického hodnocení v souladu s platnou legislativou a směrnicí Komise. */The investigator/sponsor shall enable the ethics committee inspector to perform supervision over the course and conduct of clinical trial in compliance with valid regulations and the European Commission directive.*

3. Zadavatel/zkoušející poskytne etické komisi hlášení o výskytu závažných neočekávaných nežádoucích účinků hodnocených léčivých přípravků, ke kterým došlo v průběhu daného klinického hodnocení, v souladu s platnou legislativou a pokynem SÚKL KLH-21. */The sponsor/investigator shall report to the ethics committee the incidence of serious unexpected adverse reactions that have occurred during the given clinical trial, pursuant to valid regulations and SUKL guideline KLH-21.*

4. Zadavatel poskytne etické komisi (jde-li o multicentrické klinické hodnocení, pak je informace poskytnuta etické komisi pro multicentrická klinická hodnocení) každých 12 měsíců v průběhu provádění klinického hodnocení „Zprávu o průběhu klinického hodnocení“ a „Roční zprávu o bezpečnosti léčivého přípravku“ v souladu s platnou legislativou a požadavky uvedenými v pokynech SÚKL a Komise. Jsou-li subjekty klinického hodnocení tzv. zranitelné subjekty (např. nezletilí nebo zletilí zbavení právní způsobilosti) nebo subjekty, u nichž nelze získat informovaný souhlas vzhledem k aktuálnímu zdravotnímu stavu, předkládá zadavatel etické komisi „Zprávu o průběhu klinického hodnocení“ každých 6 měsíců, není-li v rozhodnutí etické komise stanoveno jinak. */ Every 12 months during conduct of the clinical trial the sponsor shall submit to the ethics committee (where a multi-centric clinical trial is concerned, to the multi-centric ethics committee) a “Annual Report“ and “Annual safety report of the medicinal product” in accordance with valid regulations and requirements laid down by the SUKL and Commission guidelines. Where so called vulnerable subjects (e.g. minors or incapacitated adults) or subjects unable to give informed consent due to their current health condition are concerned, the sponsor shall submit to the ethics committee the “Annual Report” every six months, unless otherwise specified in the ethics committee decision.*

5. Zadavatel/zkoušející neprodleně poskytne etické komisi (jde-li o multicentrické klinické hodnocení, pak je informace poskytnuta etické komisi pro multicentrická klinická hodnocení) informaci
 - o nových skutečnostech, které se vyskytly v souvislosti s prováděním klinického hodnocení a které mohou ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení;
 - o jakýchkoli změnách významně ovlivňujících vedení klinického hodnocení a/nebo zvyšujících riziko subjektů hodnocení
 - o nových poznatcích o léčivu; o přerušení klinického hodnocení; o zastavení vývoje léčiva; o přijatých opatřeních a to v souladu se platnou legislativou a směrnicí Komise.

The sponsor/investigator shall forthwith submit to the ethics committee (where multi-centric clinical trial is concerned, to the multi-centric ethics committee) the following information:

- *new facts that occurred in relation to the conduct of clinical trial and that may influence the safety of trial subjects;*

- *any changes with significant impact on the conduct of clinical trial and/or resulting in an increased risk for trial subjects;*
- *new information on the medicinal product, suspension of clinical trial, termination of development of the medicinal product and on adopted measures, in accordance with the valid regulations and Commission directive.*

6. Zadavatel informuje etickou komisi pro multicentrická klinická hodnocení o zahájení klinického hodnocení (nejpozději do 60 dnů od zahájení), zkoušející informuje o zahájení klinického hodnocení etickou komisi, která v daném místě bude vykonávat dohled.

The sponsor shall inform the multi-centric ethics committee of the clinical trial commencement (within 60 days from the start date), the investigator shall inform of the trial commencement the ethics committee that will supervise the given trial site.

7. Zadavatel oznámí příslušným etickým komisím do 90 dnů, že bylo klinické hodnocení ukončeno. Pokud došlo k ukončení klinického hodnocení předčasně, zadavatel a zkoušející do 15 dnů informují příslušnou etickou komisi o předčasném ukončení klinického hodnocení a poskytnou etické komisi podrobné písemné vysvětlení.

The sponsor shall notify the relevant ethics committees of the clinical trial termination within 90 days. In the case of preliminary termination of clinical trial the sponsor and investigator shall notify within 15 days the relevant ethics committee on the trial's preliminary termination and provide detailed explanation in writing.

INFORMATION REQUIRED BY MEMBER STATES' ETHICS COMMITTEES

MS SPECIFIC INFORMATION FOR ETHICS COMMITTEES	AT	BE	DK	FI	FR	DE	EL	IT	IE	LU	NL	PT	ES	SE	UK
1 General															
1.1 Receipt of confirmation of the EUDRACT number	Yes							Yes			Yes	Yes	Yes	No	
1.2 Covering letter	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
1.3 Application form	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
1.4 List of Competent Authorities to which the application has been submitted and details of decisions, if available	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes A	Yes	Yes	Yes	Yes
1.5 Copy of Ethics Committee opinion in the MS concerned when available	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Yes	-	-	-
1.6 Summary of any scientific advice	Yes							No			Yes	Yes			
1.7 If the applicant is not the sponsor, a letter of authorisation enabling the applicant to act on behalf of the sponsor	Yes							Yes			Yes	Yes	Yes		
1.8 Will accept application to EC in English	Yes ^A			No				No			Yes	Yes			
2 Subject related															
2.1 Informed consent form	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2.2 Subject information leaflet	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2.3 Arrangements for recruitment of subjects	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3 Protocol related															
3.1 Clinical trial protocol with all current amendments	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3.2 Summary of the protocol in the national language	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3.3 Peer review of the scientific value of the trial, when available, not compulsory	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
3.4 Ethical assessment made by the principal/coordinating investigator, if not given in the application form or protocol	No	No	Yes	Yes	Yes	No		No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
4 IMP related															
4.1 Investigator's brochure	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
4.2 Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes	No	No	No	No
4.3 Simplified IMPD for known products. See table 1 in application to competent authorities	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes	No	No	No	No
4.4 Summary of Product Characteristics (SmPC) (for products with marketing authorisation in the Community)	Yes	No	No	No	No	No		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
4.5 Outline of all active trials with the same IMP	Yes	A	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No

MS SPECIFIC INFORMATION FOR ETHICS COMMITTEES	AT	BE	DK	FI	FR	DE	EL	IT	IE	LU	NL	PT	ES	SE	UK
4.6 If IMP manufactured in E.U. and if no marketing authorisation in EU:															
4.6.1 Copy of the manufacturer authorization referred to in Art. 13.1. of the Directive stating the scope of this authorization	Yes	No	No	No	No	No		Yes	No	No	Yes	No	No	No	No
4.7 If IMP not manufactured in E.U. and if no marketing authorisation in EU:															
4.7.1 Declaration of the QP that the manufacturing site works in compliance with GMP at least equivalent to EU GMP	No	No	No	No	No	No		Yes	No	No	Yes	No	No	No	No
4.7.2 Declaration of GMP status of active biological substance	Yes	No	No	No	No	No		No	No	No	Yes	No	No	No	No
4.7.3 Copy of the importer authorization as referred to in Art. 13.1. of the Directive	No	No	No	No	No	No		Yes	No	No	Yes	No	No	No	No
4.8 Certificate of analysis for test product in exceptional cases:												No			
4.8.1 Where impurities are not justified by the specification or when unexpected impurities (not covered by specification) are detected	No	No	No	No	No	No		No	No	No	Yes	No	No	No	No
4.9 Viral safety information and data	Yes	A	No	No	No	No		No	No	No	Yes	Yes	No	No	No
4.10 Applicable authorizations to cover trials or products with special characteristics (if available) e.g. GMOs, radiopharmaceuticals	No	No	No	No	No	No		Yes	No	No	Yes	No	No	No	No
4.11 TSE certificate when applicable	Yes	No	No	No	No	No		Yes	No	No	Yes	No	No	No	No
4.12 Examples of the label in the national language	No	No	No	No	No	Yes		Yes	No	No	Yes	No	No	No	No
5 Facilities & staff related															
5.1 Facilities for the trial	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
5.2 CV of the coordinating investigator in the MS concerned (for multicentre trials)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
5.3 CV of each investigator responsible for the conduct of the trial in a site in the MS concerned (principal investigator)	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes A	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
5.4 Information on supporting staff in each site	Yes				Yes			No			No	Yes			
6 Finance related															
6.1 Provision for indemnity or compensation in the event of injury or death attributable to the clinical trial	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6.2 Any insurance or indemnity to cover the liability of the investigator and sponsor	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6.3 Compensation to investigators	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6.4 Compensation to subjects	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes			Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6.5 Agreement between the sponsor and the trial site	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	B	Yes	Yes	Yes	Yes
6.6 Agreement between the investigators and the trial sites	Yes	Yes	No	No	No	Yes		No	Yes		B	No	Yes	No	
6.7 Certificate of agreement between sponsor and investigator when not in the protocol	No	Yes	No	No	No	No	Yes	A	Yes		B	Yes	Yes	No	No

INFORMATION REQUIRED BY MEMBER STATES' ETHICS COMMITTEES

MS SPECIFIC INFORMATION FOR ETHICS COMMITTEES		CY	CZ	EE	HU	LV	LT	MT	PL	SK	SI	NO	IS
1	General												
1.1	Receipt of confirmation of the EUDRACT number		Yes		Yes	Yes	Yes	Yes ^A	Yes			Yes	
1.2	Covering letter	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	
1.3	Application form	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes			Yes	
1.4	List of Competent Authorities to which the application has been submitted and details of decisions, if available	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes		Yes		
1.5	Copy of Ethics Committee opinion in the MS concerned when available	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.6	Copy of any scientific advice												
1.7	If the applicant is not the sponsor, a letter of authorisation enabling the applicant to act on behalf of the sponsor					Yes	Yes	Yes	Yes				
1.8	Will accept application to EC in English			Yes	Yes	Yes	Yes ^A	Yes ^B	No				
2	Subject related												
2.1	Informed consent form	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	
2.2	Subject information leaflet	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	
2.3	Arrangements for recruitment of subjects	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	
3	Protocol related												
3.1	Clinical trial protocol with all current amendments	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes ^C	Yes		Yes	Yes	
3.2	Summary of the protocol in the national language	Yes	Yes	Yes	Yes	No ^A	Yes	No	Yes		Yes	No	
3.3	Peer review of the scientific value of the trial, when available, not compulsory	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	No		Yes	Yes	
3.4	Ethical assessment made by the principal/coordinating investigator, if not given in the application form or protocol	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes			Yes	Yes	
4	IMP related												
4.1	Investigator's brochure	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	
4.2	Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes				
4.3	Simplified IMPD for known products. See table I in application to competent authorities	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes		Yes	No	
4.4	Summary of Product Characteristics (SmPC) (for products with marketing authorisation in the Community)	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes		Yes		
4.5	Outline of all active trials with the same IMP	No	No	No	No	No	No	Yes	Yes			Yes	

MS SPECIFIC INFORMATION FOR ETHICS COMMITTEES		CY	CZ	EE	HU	LV	LT	MT	PL	SK	SI	NO	IS
4.6	If IMP manufactured in E.U., and if no marketing authorisation in EU:												
4.6.1	Copy of the manufacturer authorization referred to in Art. 13.1. of the Directive stating the scope of this authorization	No	No	No	No	No	No	No	Yes		No	No	
4.7	If IMP not manufactured in E.U., and if no marketing authorisation in EU:												
4.7.1	Declaration of the QP that the manufacturing site works in compliance with GMP at least equivalent to EU GMP	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes		No	No	
4.7.2	Declaration of GMP status of active biological substance	No	No	No	No	No	No	No	Yes		No	No	
4.7.3	Copy of the importer authorization as referred to in Art. 13.1. of the Directive	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes		No	No	
4.8	Certificate of analysis for test product in exceptional cases:												
4.8.1	Where impurities are not justified by the specification or when unexpected impurities (not covered by specification) are detected	No	No	No	No	No	No	No	Yes		No	No	
4.9	Viral safety information and data	No	No	No	No	No	No	Yes ^D	Yes		No	No	
4.10	Applicable authorizations to cover trials or products with special characteristics (if available) e.g. GMOs, radiopharmaceuticals	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes		No	No	
4.11	TSE certificate when applicable	No	No	No	No	No	No	Yes	Yes		No	No	
4.12	Examples of the label in the national language	No	No	No	No	No	Yes ^B	Yes ^E	Yes		No	No	
5	Facilities & staff related												
5.1	Facilities for the trial	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	No	
5.2	CV of the coordinating investigator in the MS concerned (for multicentre trials)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	
5.3	CV of each investigator responsible for the conduct of the trial in a site in the MS concerned (principal investigator)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	
5.4	Information about supporting staff in each site					B		Yes	Yes				
6	Finance related												
6.1	Provision for indemnity or compensation in the event of injury or death attributable to the clinical trial	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	
6.2	Any insurance or indemnity to cover the liability of the investigator and sponsor	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes ^C	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	
6.3	Compensation to investigators	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes		No	Yes	
6.4	Compensation to subjects	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	
6.5	Agreement between the sponsor and the trial site	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	
6.6	Agreement between the investigators and the trial sites	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes		No	Yes	
6.7	Certificate of agreement between sponsor and investigator when not in the protocol	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes		No	Yes	

Dokument	Požadavek MEK	Počet kopií	Požadavek LEK	Počet kopií
Potvrzení o EudraCT	NE		NE	
Průvodní dopis v českém jazyce	ANO	1x	ANO	1x
Evropský formulář žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení v písemné formě	ANO	1 x	ANO	1 x
Disk s XML formátem formuláře žádosti EudraCT	NE		NE	
Protokol se všemi aktuálními dodatky (viz K LH-8)	ANO	*	ANO	1x
Soubor informací pro zkoušejícího (Investigator's Brochure)	ANO	*	ANO	1x

- preklinická a klinická data viz. KLH-9				
Formulář pro individuální záznamy subjektů hodnocení (Case Report Forms)	NE		NE	
Dokumentace o hodnoceném LP (IMPD) –	NE		NE	
Souhrn údajů o přípravku (SPC) je-li součástí předkládané dokumentace	ANO	1x	ANO	1x
Seznam kontrolních úřadů, jimž byla žádost předložena a údaje o rozhodnutí (např. SÚJB, MZ ČR...)	ANO	1X	NE	
Kopie stanoviska SÚKL, pokud je k dispozici	NE		NE	
Pokud žadatelem není zadavatel, pověření zmocňující žadatele jednat jménem zadavatele	NE		NE	
Kopie povolení použití či propuštění geneticky modifikovaných organismů (v případě, že přichází v úvahu a je k dispozici)	NE		NE	
Formulář informovaného souhlasu v českém jazyce s případnými dodatky	ANO	*	ANO	1x
Informace pro subjekty hodnocení v českém jazyce	ANO	*	ANO	1x
Organizace náboru subjektů (v případě, kdy zkoušející vybírá možné SH ze svých pacientů, je dostačující upozornit na tuto skutečnost v průvodním dopise)	ANO	1x	ANO	1x
Souhrn protokolu v českém jazyce – viz příloha č.2	ANO	*	ANO	1x
Přehled všech probíhajících klinických hodnocení se stejným testovaným LP	NE		NE	
Peer review klinického hodnocení, je-li k dispozici	NE		NE	
Etické posouzení provedené hlavním zkoušejícím nebo zkoušejícím-koordinátorem	NE		NE	
Studie virové bezpečnosti	NE		NE	
Příklady označení obalů v národním jazyce	NE		NE	
Příslušná povolení vydaná pro hodnocení či přípravky zvláštní povahy (jsou-li k dispozici), např. GMO, radiofarmaka	NE		NE	
Certifikát TSE, přichází-li v úvahu	NE		NE	

HELSINSKÁ DEKLARACE SVĚTOVÉ LÉKAŘSKÉ ASOCIACE

Revidovaná
2000.10.07

verze

ÚVOD

1. Světová lékařská asociace vyhláší v Helsinské deklaraci etické principy, jimiž se mají řídit lékaři a jiné osoby při medicínském výzkumu prováděném na člověku. Medicínský výzkum na člověku zahrnuje také výzkum na identifikovatelných látkách lidského původu nebo identifikovatelných datech.
2. Povinností lékaře je podporovat a chránit lidské zdraví. Znalosti a svědomí lékaře jsou zasvěceny naplňování této povinnosti.
3. Ženevská deklarace Světové lékařské asociace zavazuje lékaře slovy: „Zdraví mého pacienta bude mým nejpřednějším zájmem,“ a v Mezinárodním kodexu lékařské etiky se prohlašuje: „při poskytování zdravotní péče, která by mohla oslabit fyzický nebo duševní stav pacienta, bude lékař postupovat vždy pouze s ohledem na zájem tohoto pacienta“.
4. Pokrok v medicíně je možný díky výzkumu, jehož nezbytnou součástí je i výzkum prováděný člověku.
5. Při provádění medicínského výzkumu na lidech je nezbytné upřednostňovat zájem a blaho pacienta, který se výzkumu účastní, před zájmy vědy a společnosti.
6. Základním účelem medicínského výzkumu prováděného na člověku je zlepšit preventivní, diagnostické a léčebné postupy a napomoci lepšímu pochopení původ a rozvoj nemocí. I ty nejlepší osvědčené preventivní, diagnostické a léčebné metody musí být neustále přehodnocovány vzhledem na jejich účinnost, hospodárnost, dostupnost a kvalitu.
7. Při poskytování zdravotní péče a při lékařském výzkumu je většina preventivních, diagnostických a léčebných postupů spojena s rizikem a zátěží pro pacienta.
8. Medicínský výzkum podléhá etickým standardům, které směřují k posílení respektu ke všem lidským bytostem a které posilují ochranu jejich zdraví a práv. Některé skupiny osob jsou zranitelnější a potřebují proto zvláštní ochranu. Je nutno uznat zvláštní potřeby ekonomicky a zdravotně znevýhodněných skupin. Zvláštní pozornost vyžadují osoby, které nemohou sami za sebe dát ani odmítnout souhlas, dále osoby, které by mohly být donuceny dát souhlas pod nátlakem, a ti, kterým výzkum nepřináší osobní prospěch, a osoby, které se účastní výzkumu v kombinaci s poskytováním zdravotní péče.
9. Řešitelé výzkumného projektu musí znát podmínky, jejichž splnění pro výzkum na člověku vyžadují etické normy, zákonné normy a další právní předpisy, které platí ve jejich vlastních státech, jakož i požadavky vycházejících z mezinárodních dokumentů. Žádné národní etické normy, zákonné normy ani další právní předpisy by neměly omezit nebo vyloučit ochranu lidských bytostí, která je dána touto Deklarací.

ZÁKLADNÍ PRINCIPY VZTAHUJÍCÍ SE NA VEŠKERÝ MEDICÍNSKÝ VÝZKUM

10. Každý lékař je v rámci vědeckého výzkumu povinen chránit život, zdraví, soukromí a důstojnost každého jednotlivce, který je předmětem výzkumu.
11. Medicínský výzkum na člověku musí být prováděn v souladu s obecně uznávanými zásadami vědeckého výzkumu založenými na důkladné znalosti vědecké literatury, dalších relevantních pramenech informací a na řádně prováděných laboratorních pokusech, a tam, kde je to správné, pokusech na zvířatech.
12. Výzkum, který by mohl mít negativní vliv na životní prostředí musí být prováděn s náležitou opatrností, rovněž je nutno respektovat blaho pokusných zvířat.
13. Návrh a provádění každého výzkumného postupu, do něhož jsou zapojeny lidské bytosti, musí být jasně formulován ve výzkumném protokolu. Tento protokol by měl být předložen k posouzení, připomínce a pokynům a tam, kde je to vhodné, ke schválení zvláště ustanovené etické komisi, která musí být nezávislá na řešiteli projektu, sponzorovi a na jakékoli další možnosti ovlivňování. Tato nezávislá komise musí být v souladu s právní úpravou státu ve kterém se výzkumný projekt provádí. Tato komise je oprávněna sledovat průběh výzkumných projektů. Řešitel projektu je povinen komisi poskytovat informace nutné k monitorování, zejména informace o všech závažných nepříznivých skutečnostech. Řešitel projektu by měl předložit komisi k posouzení informace týkající se zdrojů financování projektu, institucionální příslušnosti řešitele a další možnosti střetu zájmů. Zprávy o výsledcích výzkumu, které nerespektují principy této Deklarace by neměly být přijaty k publikaci.
14. Výzkumný protokol musí vždy obsahovat vyjádření ohledně posouzení etických hledisek a vyjádření, že je v souladu s principy této Deklarace.
15. Medicínský výzkum na člověku musí být prováděn pouze vědecky kvalifikovanými osobami a pod dohledem lékařů oprávněných k výkonu klinické praxe. Odpovědnost za osoby vždy spočívá na medicínsky kvalifikovaných osobách a nikdy na osobách, které jsou předmětem výzkumu, přestože tyto osoby poskytly souhlas.
16. Každému medicínskému výzkumnému projektu, do kterého jsou zapojeny lidské bytosti, musí předcházet pečlivé zhodnocení předpokládaných rizik a zátěže, jakož i očekávaného prospěchu pro pacienta nebo pro jiné osoby. To předem nevylučuje, aby do lékařského výzkumu byli zapojeni zdraví dobrovolníci. Návrh a výsledky těchto výzkumných studií musí být veřejně dostupné a prospěch osoby, která je subjektem výzkumu, musí vždy převážit zájem vědy a společnosti.
17. Lékaři by se měli zdržet účasti na medicínském výzkumu na člověku, pokud si nejsou jisti, že byla řádně zhodnocena případná rizika a že je lze uspokojivě zvládnout. Lékaři by měli ukončit každý výzkum, u něž by se ukázalo, že rizika převažují nad potenciálními přínosy nebo pokud je podán nezvratný důkaz o pozitivních a přínosných výsledcích.

18. Medicínský výzkum na člověku by měl být prováděn pouze tehdy, jestliže význam cíle výzkumu převažuje nad riziky a zátěží spojenou s tímto výzkumem. To je důležité zejména v případě, když jsou do výzkumné studie zapojeni zdraví dobrovolníci.
19. Medicínský výzkum je oprávněný pouze tehdy, pokud existuje rozumná pravděpodobnost, že skupina populace, na které se výzkum provádí, bude mít prospěch z výsledků výzkumu.
20. Osoby účastníci se na výzkumu musí být zdraví dobrovolníci a informovaní účastníci výzkumného projektu.
21. Právo na ochranu nedotknutelnosti (integrity) osob účastnících se na výzkumu musí být vždy respektováno. Je potřeba učinit vše pro to, aby bylo respektováno soukromí pokusných osob, aby byla zachována důvěrnost informací o pacientech a dále pro to, aby byly minimalizovány negativní důsledky výzkumné studie na fyzickou a psychickou nedotknutelnost (integritu) a svébytnost (identitu) osob účastnících se na výzkumu.
22. Při získávání informovaného souhlasu pacienta k účasti na výzkumném projektu se musí lékař zvlášť pečlivě přesvědčit, informován o cílech, metodách, zdroji financování projektu, možných konfliktech zájmů, předpokládaných přínosech a potenciálním riziku studie, jakož i o možném nepohodlí (nepříjemných stránkách), které jsou s výzkumem spojeny. Pokusná osoba musí být informována o svém právu kdykoli odstoupit od své účasti ve výzkumném projektu a právu odvolat svůj souhlas s účastí na studii, aniž by to mělo pro ni neblahé následky. Až se lékař přesvědčí, že pacient porozuměl všem informacím, měl by získat jeho dobrovolný informovaný souhlas, pokud možno v písemné formě. Není-li získán písemný souhlas, musí být zdokumentován postup získání tohoto souhlasu.
23. Při získávání informovaného souhlasu pacienta k účasti na výzkumném projektu se musí lékař zvlášť pečlivě přesvědčit, zda pokusná osoba není vzhledem k lékaři v závislém postavení nebo zda souhlas nebyl získán pod nátlakem. V takovém případě musí informovaný souhlas pacienta získat lékař, který se výzkumu neúčastní a ke kterému nemá pokusná osoba žádný vztah.
24. V případě, že se jedná o osobu zbavenou způsobilosti k právním úkonům, která je z fyzických nebo psychických příčin neschopná udělit svůj souhlas, nebo v případě, že se jedná o osobu nezletilou, musí řešitel projektu získat souhlas od zákonného zástupce, určeného podle platných právních předpisů. Tyto skupiny osob by neměly být zapojeny do výzkumu, pokud by to nemělo pozitivní přínos pro jejich zdraví a pokud by takovýto výzkum mohl být prováděn na osobách způsobilých k právním úkonům.
25. Pokud se jedná o osobu nezpůsobilou k právním úkonům, jako je nezletilá osoba, která je schopna dát souhlas s rozhodnutím o zapojení do medicínského výzkumu, řešitel projektu je povinen získat její souhlas, vedle souhlasu zákonného zástupce.
26. Výzkum na osobách o nichž nelze získat souhlas, ani souhlas jím pověřené osoby, nebo předběžný souhlas, může být proveden pouze za podmínky, že jejich fyzický /duševní stav, který brání získání jejich souhlasu, je neodlučitelně spojen se zkoumanou skupinou populace. V protokolu výzkumného projektu, který se předkládá k posouzení a schválení hodnotící komisi, by měly být uvedeny konkrétní důvody pro zapojení osob, jež jsou ve stavu, který jim znemožňuje poskytnout informovaný souhlas. V protokolu by mělo být uvedeno, že souhlas k setrvání ve výzkumném projektu bude od dotyčného nebo od jeho zákonného zástupce vyžádán jak to nejdříve bude možné.
27. Jak autoři tak vydavatelé jsou povinni dodržovat etické normy. Při publikaci výsledků výzkumu jsou výzkumní pracovníci povinni dodržovat jejich správnost (přesnost). Publikovány nebo jinak zpřístupněny veřejnosti by měly být jak negativní tak pozitivní výsledky výzkumu. V publikaci by měly být deklarovány vedle zdrojů financování projektu, institucionální příslušnost řešitele, tak jakákoli možnost střetu zájmů. Zprávy o výsledcích výzkumu, které nerespektují principy této Deklarace by se neměly přijímat pro publikování.

DALŠÍ ZÁSADY PRO MEDICÍNSKÝ VÝZKUM SPOJENÝ S POSKYTOVÁNÍM ZDRAVOTNÍ PÉČE

28. Lékař může spojit medicínský výzkum s poskytováním zdravotní péče, jen do takové míry a do jaké je výzkum oprávněný vzhledem ke své potencionální profylaktické, diagnostické a terapeutické hodnotě. Pokud je medicínský výzkum spojen s poskytováním zdravotní péče, je nutno dodržovat dodatečné standardy ochrany pacientů zapojených do výzkumu.
29. Přínos, rizika, zátěž pro pacienta a účinnost nových metod by měly být porovnávány s nejlepšími současnými preventivními, diagnostickými či léčebnými metodami. To však nevylučuje použití placeba nebo neléčení ve výzkumných projektech tam, kde žádné ověřené preventivní, diagnostické či léčebné metody neexistují.
30. Na závěr každého výzkumného projektu musí každému pacientovi, který se na něm účastnil, být zaručena dostupnost nejlepších ověřených preventivních, diagnostických či léčebných metod, které byly výzkumem identifikovány.
31. Lékař by měl plně informovat pacienta, které aspekty zdravotní péče jsou spojeny s výzkumem. Pacientovo odmítnutí účastnit se na výzkumu nesmí za žádných okolností narušit vztah pacienta s lékařem.
32. Pokud při léčbě pacienta neexistují žádné osvědčené preventivní, diagnostické a léčebné metody nebo jsou neúčinné, musí lékař mít svobodu, po získání úplného, informovaného souhlasu pacienta, použít neověřené nebo nové preventivní, diagnostické a léčebné postupy, pokud podle úsudku lékaře nabízejí naději na záchranu života, znovunabytí zdraví nebo mohou zmírnit utrpení pacienta. Pokud je to možné, měly by se tyto metody stát předmětem výzkumu, aby se ověřila jejich bezpečnost a účinnost. Vždy je nutno zaznamenat veškeré nové informace a to, co má být zveřejněno, poskytnout ke zveřejnění. Je nezbytné se řídit dalšími relevantními směrnicemi této Deklarace.