Univerzita Karlova v Praze
Právnická fakulta
Centrum zdravotnického práva

Klinická hodnocení a GCP

Studentská vědecká odborná činnost

Kategorie: magisterské studium

Rok odevzdání: 2010-11

IV. ročník SVOČ

Autor: Eva Kratochvílová

Konzultant: JUDr. Tomáš Holčapek

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem práci předkládanou do IV. ročníku Studentské vědecké a odborné činnosti (SVOČ) vypracovala samostatně za použití literatury a zdrojů v ní uvedených. Dále prohlašuji, že práce nebyla dříve publikována, nebyla vcelku ani částečně obhájena jako práce diplomová či bakalářská a nebyla přihlášena do předchozích ročníků SVOČ či jiné soutěže.

V Praze dne ……

……..…….
Eva Kratochvílová

Ráda bych poděkovala JUDr. Tomáši Holčapkovi, konzultantovi této práce, který mi poskytoval konzultace a cenné rady při zpracování tohoto tématu.

Obsah

Obsah 4
Úvod 5
1. Vymezení pojmů 7
2. Prameny práva 10
3. Klinické hodnocení a zásady správné klinické praxe 13
3.1 Obecně o klinickém hodnocení 13
3.2 Zásady správné klinické praxe 14
4. Informovaný souhlas 17
Závěr 19
Příloha č.1 – Schéma průběhu klinického hodnocení 22
Bibliografie 24

Úvod

Medicínské právo (či zdravotnické právo) je spíše než samostatným právním odvětvím mezioborovou disciplínou práva. V České republice existují dva přístupy k zařazení zdravotnického práva do systematiky právního řádu, někteří autoři nahlížejí na zdravotnické právo jako na odvětví správního práva, tedy práva veřejného, jiní považují zdravotnické právo za obor příbuzný občanskému právu.[1]

Medicínské právo je smíšeným (komplexním) právním odvětvím regulující poskytování zdravotní péče včetně jeho předpokladů, podmínek a důsledků. Většina norem medicínského práva je hmotněprávních, medicínské právo však obsahuje i speciální normy procesní. Například občanský soudní řád obsahuje speciální úpravu řízení o vyslovení přípustnosti převzetí nebo držení v ústavu zdravotnické péče. Nejsou-li pro řešení určité situace speciální procesní normy, použijí se pro řešení situací souvisejících s poskytováním zdravotní péče obecné procesní normy, upravující správní, trestní či občanské soudní řízení.[2]

Medicínské právo není právem kodifikovaným, tedy neexistuje zde jeden komplexní právní předpis, který by upravil celou problematiku – existuje zde celá řada právních předpisů, různé právní síly počínaje ústavní rovinou a konče podzákonnými právními předpisy.

Jednou z oblastí, kterou se obor medicínského práva zabývá, je rovněž medicínský výzkum na člověku, do něhož spadá problematika klinického hodnocení. *„Jde o každý výzkum na lidském subjektu, jež zamýšlí objevit nebo ověřit klinické, farmakologické anebo jiné farmakodynamické účinky hodnoceného přípravku anebo určit u hodnoceného léčiva jeho jakékoli nežádoucí účinky anebo sledovat absorbci, distribuci, metabolismus a exkreci hodnoceného léčiva s cílem zjistit jeho bezpečnost anebo účinnost.“*[3] S problematikou klinického hodnocení úzce souvisí zásady klinické praxe (GCP)[4], či informovaný souhlas. Právě na tuto problematikou je zaměřena i tato práce.

Práce je členěna do čtyř kapitol. První kapitola se zabývá pojmoslovím. Druhá kapitola seznámí čtenáře s relevantními prameny právní úpravy. Třetí kapitola pojednává o zásadách klinické praxe a dále blíže seznámí čtenáře v obecné rovině s klinickým hodnocením

[1] Dagmar Císařová, Olga Sovová a spol., Trestní právo a zdravotnictví, 2. Upravené a doplněné vydání, nakladatelství Orac s.r.o., 2004, s.12
[2] Jolana Těšinová, Roman Žďárek, Radek Policar, Medicínské právo, Nakladatelství C.H.Beck, 2011, str. 4
[3] KLH 8, SUKL, http://www.sukl.cz/leciva/klh-10?highlightWords=KLH stav ke dni 1.4.2011
[4] Zásady klinické praxe mezi profesionály zabývajícími se klinickým hodnocením (jako jsou například monitoři, či zkoušející) spíše známější pod výše uvedenou zkratkou – GCP, která v sobě skrývá sousloví good clinical practice.

jako takovým. Závěrečná čtvrtá kapitola se věnuje informovanému souhlasu a jeho specifikům pro tuto oblast.

Klinická hodnocení, ostatně jako každá lidská činnost, jsou regulována právem. V této oblasti platí dvojnásob, že právo „zaostává“ daleko za medicínou, neboť klinické studie jsou především záležitostí medicínskou, právo zde stejně jako v jiných oblastech lidské činnosti poskytuje pouze rámec, v němž se klinická hodnocení a vztahy s nimi související mohou pohybovat. V intencích klinického hodnocení jde především o vztahy zabývající se etickými požadavky na provedení klinických hodnocení – např. zásady správné klinické praxe, dále jsou tu vztahy správního práva, které zabezpečují průběh klinického hodnocení, nelze však opomenout ani vztahy odpovědnostní – odpovědnost občanskoprávní, disciplinární případně i trestněprávní.

Zvláštní právní problematikou v této oblasti jsou vztahy mezi jednotlivými subjekty, které se na klinickém hodnocení podílejí, mezi zadavatelem a zkoušejícím, případně zdravotnickým zařízením, vztahy k subjektu hodnocení, vztahy k etické komisi, či Státnímu úřadu pro kontrolu léčiv. Zvláštním subjektem, který v klinickém hodnocení může být přítomen, je smluvní výzkumná organizace (CRO), která je smluvně zavázána zadavateli, že za něj převezme a zajistí určité činnosti zadavatele. V praxi například CRO zajišťují monitoring a komunikaci s etickou komisí.

Realizace klinických hodnocení a její následné výstupy jsou potřebné pro registraci léčiva u Státního úřad pro kontrolu léčiv. V souvislosti s novým registrovaným léčivem se otevírají pro medicínu další možnosti léčby, což následně zvyšuje zdravotní standard celé společnosti. Přestože lze klinická hodnocení z tohoto důvodu chápat jako prospěšná a přínosná, nelze opomenout skutečnost, že při nich dochází k zásahům do integrity jedince – subjektu hodnocení, a je tedy na místě zajistit dostatečnou ochranu jeho práv. Ochrana práv subjektu je realizována prostřednictvím informovaného souhlasu, pro zabezpečení co nejvyšší ochrany práv subjektů hodnocení jsou zde zásady správné klinické praxe, ochranou práv subjektů se zabývá též etická komise. Kromě výše uvedeného i zde platí požadavky na ochranu osobních údajů, lékařskou mlčenlivost, do jisté míry i postup lege artis, dostatečnou kvalifikaci lékařského a zdravotnického personálu a další.

Mým cílem je nabídnout co nejpřehlednější formou alespoň základní informace o klinickém hodnocení se zaměřením na GCP a informovaný souhlas. Zvláště s ohledem na skutečnost, že tato problematika v současné době není veřejnosti příliš známá a do styku s ní se dostane jen velmi úzce vymezený okruh osob, ať už na straně subjektů hodnocení, či osob vykonávajících monitoring, audit či jako zkoušející anebo zadavatel. Výsledky klinických

hodnocení jsou dále důležité a potřebné pro postup registrování léčiv u Státního úřadu pro kontrolu léčiv.

S ohledem na výše uvedené bych se v této práci chtěla zaměřit na instituty, kde se projevuje ochrana subjektu hodnocení nejvíce – tedy na institut informovaného souhlasu a na zásady správné klinické praxe. V závěru této práce se pokusím zhodnotit, zda je poskytovaná ochrana subjektům hodnocení dostatečná, či zda je možno si představit ještě další způsoby zabezpečení ochrany subjektů hodnocení.

1. Vymezení pojmů

V této kapitole bych ráda stručně nastínila obsah pojmů, s nimiž bude na následujících stránkách pracováno. Pojmy zde uvedené budou citovány zejména ze **zákona o léčivech z.č. 378/2007 Sb.**, z **vyhlášky č. 262/2008 Sb., o správné klinické praxi** a v neposlední řadě též **z pokynů[5] Státního úřadu pro kontrolu léčiv** (SUKL). Pramenům práva je věnována kapitola druhá. V této souvislosti si dovoluji upozornit na fakt, že většina níže uvedených pojmů se v běžné praxi používá častěji v podobě anglických ekvivalentů, či zkratek od nich odvozených než v českém jazyce, proto níže uvádím i anglické pojmosloví. Důvodem může být i skutečnost, že Česká republika se namnoze účastní velkých mezinárodních klinických hodnocení.

Klinické hodnocení, klinická studie (clinical trial, clinical research). Jde o každý výzkum na lidském subjektu, jež zamýšlí objevit nebo ověřit klinické, farmakologické anebo jiné farmakodynamické účinky hodnoceného přípravku anebo určit u hodnoceného léčiva jeho jakékoli nežádoucí účinky anebo sledovat absorbci, distribuci, metabolismus a exkreci hodnoceného léčiva s cílem zjistit jeho bezpečnost anebo účinnost. Pojmy klinické hodnocení a klinická studie jsou synonyma. Pojem je vymezen jednak ve výše uvedeném pokynu SUKL, KLH-10, definici však nalezneme v ustanovení §51 odst. 2 písmeno a) a b)[6], v §§ 55-56 zákona o léčivech. Vyhláška o správné klinické praxi pak stanoví náležitosti postupu podrobněji – je zde upraveno zahájení a ukončení klinického hodnocení (§ 1 odst. 2 písmeno

[5] Jsou překladem kapitoly č. 1 ze Směrnice správné klinické praxe vydané 1.5.1996 Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (Směrnice ICH E6), která vymezuje základní terminologii používanou v této směrnici a kapitoly č. 2, která stanoví zásady správné klinické praxe

[6] Zákon o léčivech rozeznává klinické hodnocení a multicentrické klinické hodnocení. Multicentrickým klinickým hodnocením je jakékoliv hodnocení prováděné podle jednoho protokolu, na několika místech klinického hodnocení, a tato místa se mohou nacházet jak v ČR, tak i v jiných státech.

a), c)), § 6 vyhlášky upravuje změny podmínek klinického hodnocení, § 13-18 vyhlášky stanoví náležitosti průběhu klinického hodnocení.

Smluvní výzkumná organizace (Contract Research Organisation – CRO). Osoba nebo organizace (obchodní, akademická nebo jiná) smluvně zavázaná zadavateli k zajištění jedné nebo více povinností či funkcí zadavatele, vztahujících se ke klinickému hodnocení. Definice je obsažena rovněž v § 1 odst. 2 písmeno f) vyhlášky.

Správná klinická praxe (Good Clinical Practice – GCP). Standard pro plánování, provádění, vedení, monitorování, audit, zapisování, analyzování a hlášení klinických hodnocení, který zajišťuje, že údaje a nahlášené výsledky jsou věrohodné, přesné, a že jsou chráněna práva a integrita subjektů hodnocení i důvěrnost údajů o subjektech hodnocení. Pojem je vedle pokynu SUKL KLH-10, definován též v § 51 odst. 1 zákona o léčivech, prováděcím předpisem je výše zmiňovaná vyhláška 226/2008, která se této problematice věnuje.

Informovaný souhlas (Informed Consent). Proces, ve kterém subjekt dobrovolně potvrzuje svou ochotu podílet se na konkrétním klinickém hodnocení poté, co byl informován o všech aspektech klinického hodnocení, které jsou důležité pro rozhodnutí subjektu zúčastnit se studie. Informovaný souhlas je dokumentován formou písemného, podepsaného a datovaného formuláře informovaného souhlasu. Úprava je obsažena v § 51 odst. 2 písmeno h), a dále pak v § 52, který obsahuje velmi komplexní úpravu. Problematice informovaného souhlasu je věnována kapitola čtvrtá této práce.

Hodnocené léčivo (Investigational Product). Léčivá látka upravená do lékové formy nebo placebo, jež jsou testovány nebo použity jako kontrola v klinickém hodnocení, včetně registrovaného léčivého přípravku, pokud je tento používán nebo připraven způsobem odlišným od schválené lékové formy (v jiné lékové formě či balení), nebo je-li užit v neschválené indikaci či za účelem shromažďování dalších informací o schváleném použití. Zákon o léčivech používá termín hodnocený léčivý přípravek, tyto pojmy jsou chápany jako synonyma, zákonnou úpravu nalezneme v § 51 odst. 2 písmeno c), § 57, ve kterém je upravena výroba, dovoz a manipulace s léčivými přípravky, podobná ustanovení lze nalézt rovněž ve vyhlášce o správné klinické praxi.

Zkoušející (Investigator), **spoluzkoušející** (Subinvestigator). Osoba odpovědná za provádění klinického hodnocení v místě jeho realizace. Provádí-li na pracovišti klinické hodnocení celý tým, je zkoušejícím odpovědný vedoucí týmu a je možné jej označit jako hlavního zkoušejícího. S tímto pojmem souvisí pojem spoluzkoušející, kterým je každý člen týmu klinického hodnocení, který je zkoušejícím určen a na kterého zkoušející dohlíží v místě

provádění klinického hodnocení při vykonávání klíčových úkonů týkajících se klinického hodnocení anebo při provádění důležitých rozhodnutích ve vztahu ke studii (např. neatestovaní lékaři, stážisté a vědečtí pracovníci). Zkoušejícímu je věnována hlava druhá (§§7-11) vyhlášky o správné klinické praxi.

Monitorování (Monitoring). Dohled nad průběhem klinického hodnocení včetně zajištění, že je vše prováděno, zaznamenáváno a hlášeno v souladu s protokolem, standardními pracovními postupy, správnou klinickou praxí a právními předpisy. Vedle Monitorování probíhá při klinickém hodnocení též audit (Audit), i v tomto případě jde o dohled nad průběhem klinického hodnocení. Rozdíl mezi oběma instituty spočívá v tom, že monitoring vedou například zaměstnanci CRO, či tzv. freelance monitoři[7], jde tedy o „domácí“ zaměstnance či OSVČ, oproti tomu audit je vykonáván osobami *nezávislými* na zadavateli stejně jako na probíhajícím klinickém hodnocení. Těmto činnostem je věnována hlava čtvrtá §§ 21 a 22 vyhlášky.

Randomizace (Randomization). Proces přidělení subjektů hodnocení do léčené nebo kontrolní skupiny, přičemž omezení předpojatosti je zajištěno využitím náhodného výběru.

Zaslepení (Blinding, Masking). Postup, při kterém jedna nebo více stran v klinickém hodnocení není informována o začlenění do léčené skupiny. Jednoduché zaslepení se obvykle týká subjektů klinického hodnocení, kteří nejsou informováni o začlenění do léčené skupiny, a dvojité zaslepení se obvykle týká subjektů, zkoušejícího(cích), monitora a v některých případech analytika údajů – ustanovení § 1 odst. 2 písmeno k) vyhlášky o správné klinické praxi.

Zadavatel (Sponsor). Osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přijímá odpovědnost za zahájení, vedení anebo financování klinického hodnocení. Podmínky, které musí zadavatel splňovat, jsou uvedeny v § 51 odst. 1 písmeno d) – jde o fyzickou či právnickou osobu, která má bydliště v ČR nebo je v ČR usazena, případně je zastoupena pověřenou osobou, která tyto podmínky splňuje. Změna zadavatele je upravena v § 59 zákona o léčivech. Tato ustanovení jsou dále rozvedena v hlavě třetí vyhlášky o správné klinické praxi §§ 12-20.

Subjekt hodnocení (Trial Subject). Osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného léčiva nebo jako účastník kontrolní skupiny.

Zranitelné subjekty (Vulnerable Subjects). Osoby, jejichž ochota dobrovolně se účastnit klinického hodnocení může být nevhodně ovlivněna očekáváním prospěchu, ať již

[7] v tomto případě jde o OSVČ, vykonávající tuto činnost na živnostenský list

oprávněného nebo ne, spojeného s účastí ve studii, dále represivní odezvou ze strany vyšších členů hierarchické struktury v případě odmítnutí účasti. Příkladem členů skupiny s hierarchickým uspořádáním jsou studenti medicíny, farmacie, stomatologie, studenti a studentky zdravotních škol, podřízený nemocniční a laboratorní personál, zaměstnanci ve farmaceutickém průmyslu, příslušníci ozbrojených sil a osoby v nápravných zařízeních. Jinými zranitelnými subjekty jsou nemocní s nevyléčitelnými nemocemi, osoby v pečovatelských domech, nezaměstnaní nebo žebráci, nemocní v naléhavých situacích, etnické menšiny, bezdomovci, kočovníci, uprchlíci, nezletilé osoby a osoby neschopné poskytnout souhlas s účastí v klinickém hodnocení.

Právní úprava subjektu hodnocení, případně zranitelných subjektů je úzce provázána s problematikou informovaného souhlasu – právní úpravu najdeme tedy v ustanovení § 51 odstavec 2 písmeno g), § 52 zákona o léčivech a dále v §8 vyhlášky o správné klinické praxi.

Nezávislá etická komise (Independent Ethics Committee (IEC). Nezávislý orgán (posudková komise nebo výbor, ústavní, regionální, národní nebo nadnárodní) složený ze zdravotnických/vědeckých odborníků a nezdravotnických či nevědeckých členů, který odpovídá za zajištění ochrany práv, bezpečnosti a zdraví lidských subjektů zařazených do klinického hodnocení a poskytuje veřejnou záruku této ochrany, mimo jiné posuzováním, schválením anebo poskytnutím souhlasného stanoviska k protokolu klinického hodnocení, vhodnosti zkoušejících i zařízení, postupů a podkladů použitých při získávání a dokumentování informovaného souhlasu subjektů hodnocení. Právní statut, složení, funkce, činnost a právní předpisy týkající se nezávislé etické komise se mohou mezi státy lišit, ale měly by nezávislé etické komisi umožnit, aby jednala v souladu se správnou klinickou praxí, jak je popsáno v této směrnici. Základní právní úpravu lze nalézt v §§ 53-54 zákona o léčivech, avšak i v jiných ustanoveních lze nalézt odkazy na etickou komisi a její činnost, na tuto úpravu navazuje §§ 3-6 vyhlášky o správné klinické praxi.

2. Prameny práva

Prameny právní úpravy klinického hodnocení léčivých přípravků lze nalézt jak v právu vnitrostátním, tak i v právu mezinárodním, zvláště pak v právu unijním.

V rámci vnitrostátního práva lze prameny práva členit dále z hlediska právní síly – ústavní, zákonné, podzákonné právní předpisy. Ústavní základ této problematiky lze beze sporu hledat v **Listině základních práv a svobod** – vedle článku 6, v němž je zakotveno právo na život, je vhodné zmínit též článek 31, větu první, tedy že každý má právo na ochranu

zdraví, jen pro pořádek je s ohledem na článek 31 nutno zmínit i článek 41, v němž je vysloveno zmocnění k dalšímu provedení práv taxativně vypočtených v tomto ustanovení Listiny. Základem zákonné úpravy ČR je **zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech** (§§ 51 a násl.), jenž je proveden řadou vyhlášek, pro účely této práce je vhodné zmínit na prvním místě **vyhlášku č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi** a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (dále jen „vyhláška o správné klinické praxi“). Pro proces klinických hodnocení obecně je nutné zmínit i další vyhlášky, provádějící zákon o léčivech: vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv a další. Na právní problematiku klinických hodnocení se dále vztahuje také zákon č. 123/2000 Sb., o zdravotnických prostředcích, a zákon č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu, zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, zákon č. 500/2004 Sb. správní řád. Při úpravě smluvních vztahů se použijí i příslušná ustanovení obchodního či občanského zákoníku, či zákoníku práce.

Současná právní úprava klinických hodnocení odpovídá požadavkům EU, neboť je důsledkem implementace následujících směrnic.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků klade důraz na maximální ochranu subjektů klinického hodnocení a tzv. zranitelné subjekty, zakotvuje vzájemné sdílení informací o klinických hodnoceních prostřednictvím zavedení databází EudraVigilanceCT a EudraCT, kam jsou hlášeny případné vedlejší nežádoucí účinky, a které poskytují i základní informace o probíhajících klinických hodnoceních

Směrnice Komise č. 2005/28/ES ze dne 8. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků.

Vedle směrnic upravují klinické hodnocení též nařízení Evropského Parlamentu a Rady, z nich bych si dovolila uvést nařízení č. 141/2000, který se týká léčivých přípravků pro vzácná onemocnění a dále nařízení č. 1901/2006, které se zabývá léčivými přípravky pro pediatrické využití. Nařízení jsou přímo aplikovatelná, není nutné jejich provedení v právním řádu daného členského státu EU.

Samotná evropská úprava pak má své kořeny ve **Směrnici správné klinické praxe (Good Clinical Practice) E6 ICH GCP** 1996 vydané v rámci Mezinárodní konference o technických požadavcích pro registraci léčiv pro lidské užití.[8]

Co se týče dalších pramenů práva mezinárodního charakteru vedle zmíněné E6 ICH GCP, je třeba na prvním místě zmínit **Norimberský kodex**[9] (1947), jenž byl formulován právníky a soudci norimberského tribunálu, ve srovnání s ostatními dokumenty je velmi stručný, vznikl jako reakce na neetické experimenty prováděné za 2. světové války v koncentračních táborech.

Helsinská deklarace (1964) o etických zásadách pro lékařský výzkum za účasti lidských subjektů ve znění schváleném Valným shromážděním Světové lékařské asociace. Tato deklarace byla několikrát revidována a doplňována, naposledy r. 2008. Závaznost tohoto původně čistě deklaratorního dokumentu v současnosti vyplývá přímo z ustanovení čl. 3 Směrnice č. 2005/28/ES a z § 51 odst. 1 zákona o léčivech, který na toto ustanovení směrnice odkazuje. [10]

Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti a aplikací biologie a medicíny (tzv. **Úmluva o lidských právech a biomedicíně)** z roku 1997, která pro Českou republiku vstoupila v platnost ke dni 1. října 2001, sdělení Ministerstva zahraničních věcí 96/2001 Sb. m. s. Jako relevantní ustanovení úmluvy o biomedicíně si dovoluji uvést úpravu informovaného souhlasu, a jeho specifika pro klinický experiment. Úmluva je rozdělena na obecnou a zvláštní část, která je věnována vědeckému výzkumu. Vědecký výzkum má být prováděn při respektování ochrany práv jedince. Vědecký výzkum na člověku má být prováděn pouze pokud, nelze zajistit výsledky jinak, za předpokladu, že možná rizika nejsou ve zjevném nepoměru k možnému přínosu, osoby účastnící se vědeckého výzkumu byly informovány a daly k vědeckému výzkumu výslovný souhlas. Pokud jde o osoby neschopné dát souhlas – lze výzkum provádět, jen pokud přinese prospěch pro danou osobu, nebo v případě, že srovnatelný výzkum nelze jinak provést. Jako další podmínky úmluva

---

[8] viz k tomu blíže http://www.elaw.cz/obchodni-pravo/351-pravni-uprava-klinickych-hodnoceni-humannich-lecivych-pripravku-tzv-klinickych-studii.html#_ftnref2#_ftnref2 stav ke dni 1.4.2011
Standardy ICH (The international Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) nemají povahu mezinárodních smluv, s ohledem na případné možné problémy s ratifikačním procesem, s ohledem na skutečnost, že má většina standardů tecnicko-organizační ráz, slouží toto k bezproblémovému uznávání výsledků vývoje léčiv – viz k tomu blíže Věra Strnadová, Adam Svobodník, Filip Křepelka, Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků, Nakladatelství Grada Publishing, str .111

[9] V Norimberském kodexu byl zakotven dobrovolný souhlas jedince účastnícího se klinického výzkumu jako základní požadavek pro provádění klinického testování, důraz je kladen na skutečnost, že účastník je schopen dát souhlas, nesmí být k němu nucen, musí být řádně a pravdivě seznámen s možnými riziky. Na druhou stranu stanovuje podmínky, které má splňovat zkoušející – dostatečná kvalifikace, minimalizace rizik.

[10] viz k tomu blíže http://www.elaw.cz/obchodni-pravo/351-pravni-uprava-klinickych-hodnoceni-humannich-lecivych-pripravku-tzv-klinickych-studii.html#_ftnref2#_ftnref2 stav ke dni 1.4.2011

uvádí, že zákonný zástupce udělil k účasti souhlas a osoba – účastník vědeckého výzkumu neprojevil nesouhlas.

3. Klinické hodnocení a zásady správné klinické praxe

3.1 Obecně o klinickém hodnocení

Při uskutečňování klinického hodnocení vzniká hned několik právních vztahů. V této souvislosti lze hovořit o vztazích mezi zadavatelem, zkoušejícím a zdravotnickým zařízením, o vztazích vůči subjektu hodnocení a o vztazích vůči etické komisi a Státnímu úřadu pro kontrolu léčiv.

V praxi se provedení studie realizuje uzavřením vícestranné smlouvy mezi zadavatelem, zkoušejícím, zdravotnickým zařízením a případně dalšími osobami podílejícími se na klinickém hodnocení, jako je například smluvní výzkumná organizace CRO. Obligatorní náležitostí smlouvy je její písemná forma. Smlouva musí stanovit podmínky provádění klinického hodnocení, jeho financování a náhrady výdajů na léčení v případě poškození zdraví subjektu hodnocení v souvislosti s jeho účastí na hodnocení, odpovědnost za jednání s etickou komisí, uchovávání dokumentace a podávání zpráv a informací (§ 12 odst. 2 vyhlášky o správné klinické praxi). Dalšími náležitostmi smlouvy jsou místo a doba provedení studie, ustanovení o výběru subjektů hodnocení, vhodná je rovněž smluvní úprava ochrany důvěrnosti informací a úprava vlastnictví k výsledkům klinického hodnocení, jakož i ochrana a publikování informací získaných v souvislosti s provedením studie.[11]

Účast subjektu hodnocení je podmíněna informovaným souhlasem, této problematice je věnována pozornost v kapitole čtvrté této práce. Na tomto místě si dovoluji upozornit na možnost nahrazení informovaného souhlasu vyslovením souhlasu etické komise pro přijetí každého jednotlivého subjektu hodnocení, tato možnost se využívá zvláště v případech, kdy není možno před zařazením subjektu hodnocení do klinické studie informovaný souhlas získat. V takovém případě musí etická komise ve svém stanovisku uvést též způsob, jak bude tento postup realizován.

[11] viz k tomu blíže http://www.elaw.cz/obchodni-pravo/351-pravni-uprava-klinickych-hodnoceni-humannich-lecivych-pripravku-tzv-klinickych-studii.html#_ftnref2#_ftnref2 stav ke dni 1.4.2011

Zahájení klinického hodnocení předchází souhlas etické komise a povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv. O souhlasné stanovisko etické komise žádá zadavatel nebo zkoušející. Postup udělení souhlasu není správním řízením. Z tohoto důvodu se nelze odvolat proti případnému negativnímu stanovisku k provedení klinického hodnocení. Možnou variantou, jak negativní rozhodnutí etické komise změnit, je úprava předkládané dokumentace a protokolu a její nové předložení etické komisi. Etická komise může následně v průběhu klinického hodnocení rozhodnout o trvalém nebo dočasném odvolání svého původně souhlasného stanoviska.

Řízení o povolení k zahájení klinického hodnocení je započato podáním žádosti nebo tzv. ohlášením Státnímu úřadu pro kontrolu léčiv, žádost podává zadavatel nebo osoba jím pověřená. V případě ohlašovaného klinického hodnocení se má za to, že klinické hodnocení je povoleno, pokud Státní úřad pro kontrolu léčiv ve lhůtě 60 dnů od doručení klinické hodnocení nezamítne, či neoznámí zadavateli, že klinické hodnocení zamítá. Lhůta 60 dní je zachována, i když dojde k zamítnutí poslední den lhůty. Ohlášení podléhají klinická hodnocení vypočtená v § 55 odst. 4 zákona o léčivech. Ostatní typy klinických hodnocení jsou povolovány na základě žádostí, o kterých je Státní úřad pro kontrolu léčiv povinen rozhodnout ve lhůtě 60 dní a v některých situacích 90 dní (závisí na léčivém prostředku). V případech zvláště složitého odborného posuzování se lhůta 90 dnů prodlužuje o dalších 90 dnů. Řízení před Státním úřadem pro kontrolu léčiv je řízením správním. Pro ilustraci je k práci přiložena příloha č. 1, kde je stanoven harmonogram termínů pro schvalování v rámci klinického hodnocení.

3.2 Zásady správné klinické praxe

Počátek vývoje zásad správné klinické praxe sahá hluboko do historie, lze jej spojit s etikou jako takovou. Dynamický vývoj v této oblasti proběhl až v druhé polovině 20. století, kdy došlo k vytvoření souboru pravidel pro správnou klinickou praxi – ICH E6 GCP, tedy dokumentu vydaného Mezinárodní konferencí pro harmonizaci dne 1. 5. 1996. Tento dokument představuje jednotný mezinárodní standard principů a pravidel pro plánování a provádění výzkumu na lidských subjektech s cílem ochránit osoby účastnící se tohoto výzkumu a zároveň získat objektivní a věrohodná data. Dodržování těchto standardů zajišťuje nejen ochranu integrity práv subjektů hodnocení, ale též zabezpečuje vědecky relevantní data,

která by měla být následně uznávána regulačními autoritami. Dokument je rozdělen do 8 kapitol, které definují tzv. 13 zlatých pravidel GCP, o nichž bude řeč níže.[12]

GCP představuje jednotný standard nejen pro země EU, Japonsko a USA, je však obecně akceptován i ostatními zeměmi, které se účastní klinického výzkumu. ICH standardy bývají těmito zeměmi implementovány jako závazné právní předpisy do národní legislativy, kde stanoví práva a povinnosti účastníků klinického výzkumu a současně nedodržení právem předvídaného jednání sankcionují.

Jako základ pro vytvoření zásad správné klinické praxe lze považovat **Hippokratovu přísahu**[13] jakožto základní etický princip pro tuto oblast lidské činnosti, která byla vyslovena v 5. století př. n. l. Přes existenci Hippokratovy přísahy jakožto základního etického principu docházelo v minulosti k zneužití subjektů ve prospěch vědeckého výzkumu, s ohledem na tuto skutečnost patřily k nejohroženějším tzv. zranitelné skupiny obyvatelstva[14]. V mnohých případech v dějinách došlo k porušení a dezinterpretaci etických norem, což vedlo až k provádění neetických experimentů. Jen pro ilustraci si dovoluji připomenout některé kauzy z 19. až 21. století, kdy došlo ve jménu vědeckého výzkumu k zneužívání lidí tím, že docházelo k jejich infikování bakteriemi, viry či písněmi za účelem sledování průběhu chorob jako je například syfilis, kapavka, lepra, cholera, antrax nebo mor. Jinými případy takovýchto experimentů bylo například vystavování subjektů hodnocení určitým škodlivým fyzikálním či chemickým vlivům pro sledování jejich účinků na lidský organismus.[15] S ohledem na výše uvedené skutečnosti bylo nutné vytvořit jednoznačně definované principy zacházení s lidmi v rámci klinického výzkumu, zakotvit povinnost respektování práv subjektů hodnocení a

---

[12] Eva Kopečná, Jiří Paseka, Anetta Jedličková, Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení, Praktická příručka nejen pro zkoušející tým a monitory, kteří se účastní nebo chtějí účastnit klinických hodnocení, 1. vydání, Nakladatelství Galén, 2009, s. 23.

[13] Hippokratova přísaha, 5. stol. př. n. l., dnes se rozsah textu přísahy liší v rámci různých zemí, někdy dokonce i v rámci různých lékařských škol, obsahuje základní etický pravidla, v dnešní době vypuštěna pasáž s odvoláváním se na bohy, slib, že lékařství budou vyučováni pouze muži, někdy též pasáže zakazující vyvolání potratu a provedení euthanázie, text přísahy tedy zní: *„Lékařské úkony budu konat v zájmu a ve prospěch nemocného, dle svých schopností a svého úsudku. Vystříhám se všeho, co by bylo ke škodě a co by nebylo správné.“*

[14] viz zranitelné subjekty hodnocení v kapitole Vymezení základních pojmů a dále v kapitole Informovaný souhlas.

[15] **Tuskegee Syphilis Study** (1932-1972), **pokusy na vojácích**: japonská jednotka v Číně – pitvy za živa, amputace(20.léta 20. století), USA (1942-45) – experimenty s nervovým plynem (1944-1974) tajné experimenty s ozařováním (i na vězních), Izrael 1998-2008 – vývoj vakcíny proti antraxu, **pokusy na dětech**: 50.-70. léta 20. století pokusy s virem hepatitidy na retardovaných dětech (USA), 2008 Indie – viz k tomu blíže Eva Kopečná, Jiří Paseka, Anetta Jedličková, Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení, Praktická příručka nejen pro zkoušející tým a monitory, kteří se účastní nebo chtějí účastnit klinických hodnocení, 1. vydání, Nakladatelství Galén, 2009, str. 17-19, další informace k Tuskegee Syphilis Study na stránkách http://en.wikipedia.org/wiki/Tuskegee_syphilis_experiment ke dni 1.4.2011, další informace k vývoji vakcín proti antraxu v Izraeli – na stránkách http://www.novinky.cz/zahranicni/blizky-a-stredni-vychod/115087-izrael-zkousel-na-vojacich-vakcinu-proti-antraxu.html ke dni 1.4.2011

v neposlední řadě upravit problematiku informovaného souhlasu, jemuž je věnována kapitola čtyři.

Zásady správné klinické praxe jsou pro Českou republiku součástí právního řádu na základě § 51 a následujících z. č. 378/2007 Sb., zákona o léčivech a dále pak se této problematice věnuje samostatná vyhláška provádějící výše nadepsaný zákon, vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi. Třináct zlatých pravidel správné klinické praxe uvádí[16] i pokyn Státního úřadu pro kontrolu léčiv, KLH – 10.

1. Klinická hodnocení by měla být prováděna v souladu s etickými principy, které vycházejí z Helsinské deklarace, a které jsou v souladu se správnou klinickou praxí a s právními předpisy.
2. Před tím, než je klinické hodnocení zahájeno, je nutno zvážit předvídatelná rizika a nevýhody v porovnání s očekávaným prospěchem pro jednotlivé subjekty hodnocení a pro společnost. Studie může být zahájena a prováděna jen tehdy, ospravedlňuje-li očekávaný prospěch dané riziko.
3. Práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení jsou nejdůležitějšími hledisky a měly by převažovat nad zájmy vědy a společnosti.
4. Dostupné preklinické a klinické informace o hodnoceném přípravku by měly být dostatečné pro opodstatnění navrhovaného klinického hodnocení.
5. Klinická hodnocení by měla být vědecky spolehlivá a popsaná formou přesného a podrobného protokolu.
6. Klinické hodnocení by mělo být prováděno v souladu s protokolem, který byl předložen a odsouhlasen nebo doporučen etickou komisí před zahájením klinického hodnocení.
7. Za poskytovanou lékařskou péči a lékařská rozhodnutí týkající se subjektů hodnocení by měl být vždy odpovědný kvalifikovaný lékař nebo stomatolog.
8. Každá osoba podílející se na provádění klinického hodnocení by měla být kvalifikována svým vzděláním, praxí a zkušenostmi pro provádění příslušných úkolů.
9. Od každého subjektu by měl být před účastí v klinickém hodnocení získán dobrovolný informovaný souhlas.
10. Všechny informace o klinickém hodnocení by měly být zaznamenávány, zpracovávány a uchovávány tak, aby bylo umožněno jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování.

[16] zákon o léčivech ani vyhláška o správné klinické praxi tyto zásady neuvádí koncentrovaně na jednom místě v právním předpise

11. Důvěrnost záznamů, které by mohly identifikovat subjekty hodnocení, by měla být chráněna, při respektování soukromí a zásad důvěrnosti ve shodě s právními předpisy.
12. Výroba, manipulace a skladování hodnocených léčiv by měly být v souladu s příslušnými směrnicemi správné výrobní praxe (Good manufacturing practice GMP). Použití hodnocených léčiv by mělo být v souladu se schváleným protokolem.
13. Měly by být zavedeny postupy jištění jakosti ve vztahu ke všem aspektům klinického hodnocení.

4. Informovaný souhlas

Informovaný souhlas je právní úkon, v němž subjekt projevuje svobodně vůli účastnit se klinického hodnocení po seznámení se s informacemi o povaze, významu, dopadech a rizicích klinického hodnocení, dále o účelu klinického hodnocení, předpokládané době trvání a o dalších skutečnostech vymezených v příloze č. 2 vyhlášky o správné klinické praxi. Subjekt hodnocení by měl být v rámci poučení informován též o osobě, která mu bude nadále poskytovat potřebné informace (například ošetřující lékař, případně pro tyto účely školená zdravotní sestra a podobně). Důrazně je vyhláškou o správné klinické praxi zakázáno ovlivňovat nepatřičným způsobem subjekty hodnocení k účasti či pokračování v klinickém hodnocení.

Praxe doporučuje jako vhodné ponechat subjektu hodnocení dostatečný prostor pro otázky. Zkoušející je povinen pro poučení subjektu hodnocení používat informační materiály pro zadavatele, jenž byly schváleny etickou komisí a Státním úřadem pro kontrolu léčiv, tyto informační materiály by měly být neustále aktualizovány podle nových dostupných informací, které jsou pro subjekty hodnocení relevantní.

Informovaný souhlas musí mít písemnou podobu, být datován, vlastnoručně podepsán a dokumentován. Informovaný souhlas by měl být srozumitelný a vyhotovený v jazyce srozumitelném pro subjekt hodnocení. Informovaný souhlas může udělit pouze osoba způsobilá k právním úkonům, v ostatních případech udělí souhlas zákonný zástupce. V případech, kdy osoba není schopna psát, avšak je způsobilá k právním úkonům, musí být souhlas učiněn za přítomnosti svědka jako zdokumentovaný ústní souhlas. Zkoušející čí osoba jím pověřená poskytne subjektu hodnocení stejnopis informovaného souhlasu a kopii informací určených pro subjekty hodnocení.

Subjekt hodnocení může kdykoli svobodně svůj souhlas odvolat rovněž o této skutečnosti by měl být subjekt hodnocení poučen. V souvislosti s předčasným odstoupením

subjektu hodnocení z klinické studie má zkoušející povinnost vyvinout přiměřené úsilí, aby zjistil důvody, které vedly k odstoupení subjektu ze studie - § 7 odst. 4 písmeno f) vyhlášky o správné klinické praxi.

Ustanovení § 52 odstavec 2 zákona o léčivech vymezuje okruh osob, které lze označit anglickým termínem *vulnerable subjects*, tedy osoby, na nichž se klinická hodnocení neprovádí, výjimkou by byly případy, když by zařazení do takové studie mělo mít preventivní či léčebný přínos pro tyto osoby. Jedná se tedy o osoby omezené nebo zbavené způsobilosti k právním úkonům, osoby, jejichž informovaný souhlas se nedá zajistit vzhledem ke zdravotnímu stavu, osoby, které nejsou občany České republiky, osoby mladší 18 let. Dále pak také těhotné a kojící ženy a tzv. osoby závislé[17].

Z výše uvedeného existují výjimky podléhající zvláštnímu režimu, ten se vztahuje na subjekty hodnocení, jimiž jsou osoby nezletilé, osoby zletilé avšak omezené či zbavené způsobilosti k právním úkonům či osoby v tzv. akutních situacích.

Na osobách nezletilých, osobách omezených či zbavených právní způsobilosti lze klinické hodnocení provádět pouze tehdy, pokud byl získán informovaný souhlas rodičů nebo jiného zákonného zástupce, přesto se však přihlíží k názoru této osoby. Zkoušející má povinnost respektovat názor nezletilé osoby, schopné utvořit si vlastní názor a posoudit informace o klinickém hodnocení a na základě nich odmítnout svou účast či odstoupit od klinického hodnocení. Informace o klinickém hodnocení jsou pak v těchto případech podávány osobou, která má zkušenosti s prací s nezletilými osobami či s osobami s určitým druhem postižení. V těchto případech se klade zvýšený důraz na minimalizaci případné bolesti, nepohodlí či strachu[18]. Protokol takového klinického hodnocení musí být schválen etickou komisí, jež má zkušenost v oblasti dětského lékařství či s příslušnou chorobou nebo postižením. Měřítkem pro provedení klinického hodnocení v těchto případech je **přímý přínos pro více pacientů** (toto kriterium se používá u nezletilých subjektů), kdežto u osob s omezenou způsobilostí k právním úkonům, či u osob bez způsobilosti k právním úkonům se realizace klinické studie poměřuje podle toho, zda přinese **zásadní význam pro ověření údajů z klinického hodnocení**.

Poslední zvláštní režim získávání informovaného souhlasu je režim tzv. akutních situací, který je upraven v § 52 odst. 9 zákona o léčivech a v § 5 odst. 4 vyhlášky o správné klinické praxi. Jde o ty případy, kdy nelze před zařazením subjektu hodnocení do klinického

[17] Osobami závislými se podle § 52 odst. 2 písmeno c) zákona o léčivech rozumí osoby ve vazbě neb o ve výkonu trestu odnětí svobody nebo osoby, jimž je poskytována zdravotní péče bez jejich souhlasu.

[18] další podmínky jsou uvedeny v §§ 52 odst. 6 a 7 zákona o léčivech, v §8 vyhlášky o správné klinické praxi

hodnocení informovaný souhlas od subjektu, potažmo od jeho zákonného zástupce získat. V takové situaci lze subjekt hodnocení do klinického hodnocení zařadit pouze v případě, že takovou možnost předvídá protokol a zkoušející má k dispozici písemné souhlasné stanovisko etické komise, které takový postup umožňuje, etická komise ve svém stanovisku může v těchto případech podmínit zařazení každého jednotlivého subjektu hodnocení svým vlastním souhlasem. Zkoušející je povinen získat informovaný souhlas o pokračování v klinickém hodnocení neprodleně, jakmile to umožní zdravotní stav subjektu hodnocení či s ohledem na dosažitelnost zákonného zástupce – ustanovení § 52 odst. 9 zákona o léčivech.

Závěr

Česká i Slovenská republika hrají v oblasti provádění klinických hodnocení stále významnější roli. Odhad investic do klinických hodnocení prováděných v Evropě se pohyboval v roce 2008 kolem 20,3 miliard €. Očekává se, že tyto investice a trh klinických hodnocení kontinuálně porostou ročně o 10,6%, a to především ve východní Evropě. V roce 2012 by měl tento trh dosáhnout objemu kolem 30 miliard €, přičemž nemalá část těchto prostředků směřuje právě do České a Slovenské republiky. Dle přehledu uveřejňovaného v lednu 2008 v časopise Nature Reviews Drug Discovery v článku „Trends in Globalization of clinical trial“ byla Česká republika v roce 2007 na 14. místě s počtem 799 center zařazených do velkých mezinárodních klinických hodnocení a s meziročním nárůstem počtu center o 25%. Důvodem pro tento boom v oblasti klinických hodnocení může být i rostoucí důvěra zadavatelů v kvalitu dat získaných z tohoto regionu.[19]

Klinická hodnocení, byť nejsou přímo léčebnou metodou, bývají často jednou z nadějí pro osoby s poruchami zdraví a v rámci těchto studií dochází často alespoň k stabilizaci jejich zdravotního stavu, pokud nedojde k jeho zlepšení, samozřejmě jsou i případy, kdy účast v klinické studii nemá na průběh jejich onemocnění vliv. Varianta, že by docházelo přímo k zhoršení jejich zdravotního stavu, by měla nastávat spíš ojediněle a měla by být spíše záležitostí individuální, neboť tyto léčivé prostředky by měly být před výzkumem v rámci klinických hodnocení podrobeny dostatečně dlouhou dobu preklinickému testování, přesto se mohou objevit tzv. neočekávané závažné vedlejší účinky, o nichž se v laboratorní fázi nevědělo. Pro tyto osoby, subjekty hodnocení, bývá cesta účasti v klinickém hodnocení jednou z variant, jak stabilizovat nebo zlepšit svůj zdravotní stav v rámci možností svého

[19] Eva Kopečná, Jiří Paseka, Anetta Jedličková, Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení, Praktická příručka nejen pro zkoušející tým a monitory, kteří se účastní nebo chtějí účastnit klinických hodnocení, 1. vydání, Nakladatelství Galén, 2009, s. 11-12

onemocnění a zároveň způsob, jak se dostat k modernějšímu způsobu léčby, než je dosavadní uznávaný standard. Samozřejmě v souvislosti s klinickým hodnocením dochází i lékařská věda k novým poznatkům, které lze následně použít pro zlepšení zdravotního standardu obecně. Klinická hodnocení by měla mít dva rozměry prospěchu – prospěch individuální pro subjekt hodnocení a prospěch pro společnost jako celek, tedy objevení způsobu léčby onemocnění či efektivnější způsob léčby než nabízí dosavadní medicínský standard.

Ráda bych upozornila na případ známý též jako Thalidomidová tragédie, který vedl ke zpřísnění legislativy a požadavků na preklinická data a provádění klinického hodnocení na ženách. V 50.-60. letech 20. století byl na trh ve 48 zemích uveden Thalidomid (Contergan). Přípravek byl předepisován těhotným ženám proti ranní nevolnosti a zvracení. Vzhledem k nedostatečně provedeným testům, které měly posoudit bezpečnost tohoto přípravku během těhotenství, se následkem jeho užívání narodilo kolem 10 000 dětí s vrozenými malformacemi. Thalidomid i přes tuto tragédii zaznamenal po 50 letech návrat do klinických hodnocení tentokrát však pro jiné účely – v roce 2000 byl schválen k léčbě lepry a v roce 2008 k léčbě mnohočetného myelomu. Tento případ ilustruje důležitost designu klinického hodnocení, cílové populace a ve svém důsledku dodržení protokolu a všech pravidel výzkumu. Lék u jedné skupiny nevhodný a škodlivý může být život zachraňujícím pro jinou skupinu nemocných.[20]

V měřítku národní legislativy je vhodné postupovat v rámci stanovování pravidel, podle nichž jsou klinická hodnocení realizována nanejvýš obezřetně – jak ve sféře vědecké, tak ve sféře právní zejména v oblasti zachovávání ochrany osobních údajů v souvislosti s vedením zdravotnické dokumentace, dále v oblasti řádného vedení dokumentace klinických hodnocení, tak aby dosažené výsledky byly vědecky relevantní a v neposlední řadě dbát na obsah poučení poskytovaného při informovaném souhlasu.

Závěrem si dovolím provést krátké zhodnocení institutů týkajících se ochrany subjektů hodnocení v rámci jejich účasti na klinických hodnoceních. Z pohledu požadavků vyslovených v mezinárodních instrumentech a dále ve směrnicích EU, které byly promítnuty do našeho právního řádu především v zákoně o léčivech a ve vyhlášce o správné klinické praxi, bylo dosaženo určitého standardu ochrany. Současný standard ochrany reflektuje historické medicíncké experimenty, při nichž nebyla šetřena práva subjektů hodnocení, o nichž se svět dozvěděl např. z procesů, které byly vedeny s nacistickými lékaři v rámci

[20] Eva Kopečná, Jiří Paseka, Anetta Jedličková, Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení, Praktická příručka nejen pro zkoušející tým a monitory, kteří se účastní nebo chtějí účastnit klinických hodnocení, 1. vydání, Nakladatelství Galén, 2009, s. 23

Norimberského procesu po 2. světové válce, nebo tzv. Tuskegee Syphilis Study (1932-1972). Dosažený standard ochrany stanovil takové podmínky, aby nebylo již možno tyto chyby zopakovat – s ohledem na tyto zkušenosti byl zaveden informovaný souhlas, zásady správné klinické praxe, či požadavky na provedení vědeckého výzkumu, tak aby možný prospěch vždy převažoval nad možnými riziky.

Důležitou úlohu při dozoru nad ochranou práv subjektů hodnocení hraje etická komise, která může odvolat souhlasné stanovisko k provedení klinického hodnocení v průběhu studie, a to dočasně či natrvalo. V takovém případě musí být ale nadále zajištěna péče a sledování zdravotního stavu subjektů hodnocení (§ 11 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi). V souvislosti s ochranou práv subjektů hodnocení a v souvislosti se zabezpečením řádného průběhu klinického hodnocení je vhodné zmínit i § 53 odst. 11 zákona o léčivech, který stanoví, že v případě, že dojde k zániku etické komise v průběhu klinického hodnocení, a toto klinické hodnocení nepřevezme jiná etická komise, má se za to, že stanovisko etické komise k provádění daného probíhajícího klinického hodnocení je neplatné.

Současnou právní úpravu považuji po právní stránce za vyhovující, mám za to, že problémy mohou nastat až v souvislosti s prováděním konkrétních klinických hodnocení, ať již v souvislosti s nedostatečným monitoringem či (úmyslným nebo nechtěným) zkreslováním některých údajů a podobně. Problémy mohou nastat také v souvislosti s nedostatečnou znalostí právní úpravy této problematiky ze strany zadavatele, zkoušejícího či dalších subjektů, kteří se na klinickém hodnocení podílejí, Částečně by tento problém mohl být řešen prostřednictvím smluvního vztahu s CRO, která se bude například výhradně zabývat pouze monitoringem a komunikací s etickou komisí. CRO může zdravotnickému zařízení, kde klinické hodnocení probíhá, nabídnout obsazení pozice koordinátora, který bude provádět administrativní podporu prováděného klinického hodnocení.

Ve vztahu k subjektům hodnocení je nutno dbát zejména na řádné poučení, lékař či k tomuto účelu školený zdravotnický pracovník by měl mít na paměti, že v mnohých případech, je subjekt hodnocení laikem, a proto by měl zdravotník provádějící poučení volit srozumitelné výrazy a pokud možno se vyvarovat medicínským či slangovým výrazům, případně je pak vysvětlit. Jiný etický problém by mohl vzniknout, pokud ošetřující lékař, nabízí účast v klinickém hodnocení svému pacientovi-klientovi, v takovém případě by měl být zvláště obezřetný, aby si tato osoba nepřipadala, lékaři zavázána, a jenom proto s účastí na klinickém hodnocení nesouhlasila.

Poslední poznámku této práce bych ráda věnovala problematice etiky v souvislosti s (dvojitě) zaslepenými studiemi. Jde o případy, kdy subjekt hodnocení, anebo též zkoušející

neví, zda určitému subjektu hodnocení je podáváno placebo, či konkrétní testovaný léčební přípravek. V praxi se mezi lékaři vyskytují i názory, že tyto postupy jsou na hranici toho, co je ještě považováno za etické. Jako argument podporující tyto postupy by bylo pravděpodobně možné uvést fakt, že subjekty hodnocení jsou poučeni i v tomto směru a přesto vyslovili svůj souhlas k účasti.

Příloha č.1 – Schéma průběhu klinického hodnocení

V níže uvedené tabulce jsou používány následující zkratky:

EK – etická komise
IS – informovaný souhlas
SH – subjekt hodnocení
MKH – multicentrické klinické hodnocení
SUKL – Státní úřad pro kontrolu léčiv
MEK – etická komise pro MHK
ČJ – český jazyk

Termíny schvalování v klinickém hodnocení	§ 57 ZoL + § 19 – výroba, popis hodc. léč. přípravků
§ 53 odst. 9,10, § 54, 55, 56, 57 zákona o léčivech (ZoL) **§ 5, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19 vyhlášky o správné klinické praxi**	

žádost	popis	náležitosti, přílohy	lhůta	lze prodloužit o
pís. žádost o stanovisko EK (pro multicentrické hodnocení)	- předkládá zadavatel/zkoušející - písemnosti, podklady v ČJ (není-li dohodnuto jinak) - EK zváží v případě, že nelze získat IS, zda není vhodné a účelné podmínit zařazení každého jednotlivého SH svým souhlasem - jde-li o multicentrické hodnocení – MEK předá stanovisko místním EK, zadavateli a SUKL (totéž učiní i místní EK) - nutné je souhlasné stanovisko MEK, případné nesouhlasné stanovisko místní EK je konečné - v případě přeshraničního MKH - stanovisko formuluje za ČR - SUKL	a) opodstatnění KH b) hodnocení rizik a přínosů c) protokol d) vhodnost zkoušejících a spolupracovníků e) soubor informací pro zkoušejícího f) vhodnost zdravot. zařízení g) vhodnost úplnost pís. info pro SH h) odškodnění, pojištění pro SH i) pojištění odp. j) odměny a kompenzace pro zkoušející k) způsob náboru SH	do 60 dnů od doručení vydá EK stanovisko zadavateli a SUKL možnost EK žádat doplňující údaje – pak se lhůta úměrně prodlužuje	lze prodloužit o 30 dní případně následně prodloužit o dalších 90 dní
stanovisko EK	obsahuje: - seznam hodnocených dokumentů - výrok a odůvodnění - datum vydání stanoviska, podpis - pokud jde o			

	multicentrické KH je to zde uvedeno - postup, v případě že nelze získat IS **lze odvolat souhlasné stanovisko EK – dočasně, trvale**			
žádost o povolení a ohlášení klinického hodnocení	podává zadavatel SUKLu, v případě že podává jiná pověřená os – předloží pověření od zadavatele	- výčet předkládané dokumentace - protokol, dodatky - písemné informace pro zk. - IS, informace pro SH - formuláře záznamů SH - informace zda vydáno ke KH nesouhlasné stanovisko - farmaceutické údaje o léč. přípravcích - při MKH informace zda předložena žádost MEK - souhrn o studii v ČJ		
	- posouzení úplnosti žádosti		10 dní od doručení	zadavatel musí doplnit do 90 dní
	- <u>SUKL posoudí žádost o **povolení**</u> - pokud nedostatky – sdělí zadavateli a poskytné přiměřenou lhůtu, jinak SUKL **zamítne**		do 60 dní od oznámení úplnosti do 90 dní od oznám. úplnosti	
	- <u>SUKL posoudí žádost o **ohlášení**</u> - KH je povoleno pokud SUKL ve lhůtě žádost nezamítne, či neoznámí, že se KH zamítá		do 60 dní od oznámení o úplnosti **lhůta zachovaná, i když poslední den lhůty odejde ze SUKLu toto oznámení o zamítnutí**	
povolení KH **ohlášení KH**	- zadavatel povinen informovat SUKL, EK o zahájení KH - platnost 12 měsíců od vzniku oprávnění, lze prodloužit nejpozději 30 dní před uplynutím lhůty	- zadavatel doloží, že nedošlo k změně skutečností - SUKL prodlouží o dalších 12 měs.		
Průběh KH	- zadavatel možno měnit po zahájení KH protokol pouze dodatky - změny oznamuje SUKL, EK s odůvodněním		EK – vydá rozhodnutí k změnám protokolu do 35 dní	

	- pokud souhlasná stanoviska – dodatek k protokolu zapracován		od doručení SUKL posoudí dodatky – pokud do 30 dní nezamítne = že souhlasí	
Ukončení KH	- zadavatel do 90 dní od ukončení KH, toto oznámí SUKL, EK - pokud šlo o předčasné ukončení – lhůta na oznámení 15 dní - archivace dokumentace min. 5 let od dokončení KH - **SUKL pozastaví, zakáže provádění KH, pokud zjistí, že nejsou plněny podm. bezpečnost SH** - SUKL si vyžádá stanovisko zadavatele - SUKL KH ukončí, pokud zanikne zadavatel bez právního nástupce	→	do 7 dnů	

Bibliografie

Publikace:

1. Dagmar Císařová, Olga Sovová a kol., Trestní právo a zdravotnictví, 2. upravené a doplněné vydání, Nakladatelství Orac s.r.o., 2004, s. 184, ISBN 80-86199-75-4

2. Petr Šustek, Tomáš Holčapek, Informovaný souhlas, 1. vydání, Nakladatelství ASPI, a.s., 2007, s. 260, ISBN: 978-80-7357-268-6

3. Eva Kopečná, Jiří Paseka, Anetta Jedličková, Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení, Praktická příručka nejen pro zkoušející tým a monitory, kteří se účastní nebo chtějí účastnit klinických hodnocení, 1. vydání, Nakladatelství Galén, 2009, s. 144, ISBN: 978-80-7262-602-1

4. Věra Strnadová, Adam Svobodník, Filip Křepelka, Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků, Nakladatelství Grada Publishing, a. s., 2007, s. 152, ISBN: 978-80-247-1917-7

5. Jolana Těšinová, Roman Žďárek, Radek Policar, Medicínské právo, Nakladatelství C. H. Beck, 2011, s. 448, ISBN: 978-80-7400-050-8

Databáze:

1. Aspi, společnosti ASPI, a. s. dnes Wolters Kluwer ČR, a. s.

Další zdroje stav ke dni 1.4.2011:

1. www.sukl.cz

2. http://www.elaw.cz/obchodni-pravo/351-pravni-uprava-klinickych-hodnoceni-humannich-lecivych-pripravku-tzv-klinickych-studii.html#_ftnref2#_ftnref2

3. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf

4. http://aktualne.centrum.cz/zahranici/asie-a-pacifik/clanek.phtml?id=614416

5. http://www.novinky.cz/zahranicni/blizky-a-stredni-vychod/115087-izrael-zkousel-na-vojacich-vakcinu-proti-antraxu.html

6. http://en.wikipedia.org/wiki/Tuskegee_syphilis_experiment

7. http://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide

Právní předpisy:

1. směrnice Evropského parlamentu a Rady pro provádění klinických hodnocení 2001/20/ES

2. směrnice Komise 2005/28/ES pro správnou klinickou praxi

3. z. č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (zákon o léčivech)

4. vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků

5. KLH – 8. Protokol klinického hodnocení a dodatky k protokolu

6. KLH – 10. Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe

7. KLH – 11. Etické komise

8. KLH – 16. Zadavatel, KLH – 17. Zkoušející

9. z. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně zákonů

10. ICH E6 GCP z 1.5.1996,