

Univerzita Karlova
Fakulta humanitních studií

Katedra řízení a supervize v sociálních a zdravotnických organizacích

Bc. Zuzana Wallischová

**Vývoj hlášení klinického hodnocení a jeho dopad na řízení v organizacích
zabývajících se klinickým hodnocením**

Diplomová práce

Vedoucí práce: Mgr. Petr Vrzáček

Praha 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato práce byla zpřístupněna v příslušné knihovně UK a prostřednictvím elektronické databáze vysokoškolských kvalifikačních prací v repozitáři Univerzity Karlovy a používána ke studijním účelům v souladu s autorským právem.

V Praze dne 4. ledna 2020

Bc. Zuzana Wallischová

Poděkování.

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu mé práce, Mgr. Petru Vrzáčkovi, za doporučení knih pro vývoj organizačního řízení a za cenné konzultace a instrukce, které jsem dostala k vypracování této práce. Za odborné konzultace bych ráda poděkovala MUDr. Janě Vlkové. Poděkování patří rovněž všem respondentům, kteří se velmi aktivně účastnili kvalitativního výzkumu. Nesmím zapomenout poděkovat mé rodině a partnerovi, kteří mi pomohli s návratem a dokončením studia.

Obsah

Obsah.....	1
Abstrakt	3
Abstract	4
Úvod.....	5
Teoretická část.....	7
1 Klinické hodnocení.....	7
1.1 Fáze klinického hodnocení.....	8
1.2 Základní pojmy v klinickém hodnocení.....	9
1.3 Historie farmakologie ve světě.....	13
1.4 Historie farmakologie u nás	15
2 Legislativa a etika klinického hodnocení	17
2.1 Mezinárodní dokumenty	17
2.2 Legislativa České republiky.....	20
2.3 Evropská legislativa	21
3 Hlášení klinického hodnocení	24
3.1 Iniciální podání.....	24
3.2 Průběh klinického hodnocení	25
3.2.1 Zahájení klinického hodnocení.....	25
3.2.2 Zpráva o průběhu klinického hodnocení	25
3.2.3 Dodatky klinického hodnocení.....	25
3.2.4 Ukončení klinického hodnocení	26
3.2.5 Farmakovigilance	26
4 Informovaný souhlas pro pacienta.....	28
5 Státní ústav pro kontrolu léčiv a etické komise.....	30
5.1 Funkce Státního ústavu pro kontrolu léčiv.....	30

5.2	Mezinárodní spolupráce	30
5.3	Etické komise	31
6	Řízení organizací	35
6.1	Organizace zabývající se klinickým hodnocením v ČR.....	35
6.2	Ekonomický a politický vývoj v České republice.....	36
6.3	Technologický vývoj.....	37
6.4	Vývoj v řízení organizací	39
7	Budoucnost hlášení klinického hodnocení a vývoje řízení	40
7.1	Očekávané změny v hlášení klinického hodnocení v České republice.....	40
7.2	Brexit.....	40
8	Výzkumná část	42
8.1	Výzkumná technika.....	42
8.2	Cíl výzkumu a výzkumná otázka	44
8.3	Respondenti.....	45
8.4	Reflexe sběru dat.....	46
8.5	Analýza sesbíraných dat.....	48
	Zdroje	75
9	Přílohy:	Error! Bookmark not defined.

Abstrakt

Diplomová práce se věnuje vývoji klinického hodnocení v České republice, potažmo Československu, a to od roku 1989 do současnosti. Zabývá se také jeho dopadem na řízení v organizacích zabývajících se klinickým hodnocením. Cílem práce je na základě kvalitativního výzkumu určit stěžejní změny, ke kterým v hlášení klinického hodnocení došlo, a identifikovat, jak tyto změny ovlivnily řízení organizací, které se zabývají klinickým hodnocením.

V teoretické části se zmiňuji o historii klinického hodnocení, české i mezinárodní legislativě včetně etických zásad, cyklu hlášení klinického hodnocení a způsobu předkládání dokumentace včetně popisu institucí, kterým se musí klinické hodnocení předkládat. V této části také osvětluji problematiku řízení, jeho organizační vývoj a očekávaný vývoj v budoucnosti.

Ve výzkumné části popisují zvolenou výzkumnou metodu, která se po pilotní části z původního polostrukturovaného rozhovoru rozšířila na použití metody focus group. Na základě rozhovorů a focus group bylo vyhodnoceno 7 okruhů, které popisují vývoj klinického hodnocení a jeho dopad na řízení organizací v klinickém hodnocení, včetně jednoho tématu, které se věnuje očekávanému vývoji tohoto oboru v budoucnosti.

Klíčová slova: klinické hodnocení, hlášení klinického hodnocení, řízení organizací, vývoj řízení organizací

Abstract

My diploma thesis deals with the Clinical trial in the Czech Republic in the period from 1989 to present and on its impact on management in organizations dealing with clinical trials. The aim of this thesis is to identify key changes that occurred in the clinical trial and to identify how these changes influenced the management of clinical trial organizations. This will be done based on the qualitative research.

The theoretical part provides information about the history of the clinical trial, about international and the Czech legislation, including ethical principles, the submission process including description of institutions that are reviewing the clinical research. The theory also explains the issue of management, its organizational developments and its expected development in the future.

In the research part I described the chosen research method, which extends from the semi-structured interview after the pilot part to the use of the focus group method – in combination with semi-structured interview. Based on these interviews and focus groups have been evaluated 7 parts to describe the evolution of the clinical trial and its impact on the management of clinical trials, including one topic that addresses the expected development of this field in the future.

Key words: clinical trial, clinical trial submission, organization management, development of organization management

Úvod

V oblasti klinického hodnocení se pohybuji již přes 8 let. Po celou dobu pracuji v jedné smluvní výzkumné organizaci. V tomto prostředí je běžnou praxí, že několikaletá práce velkého týmu přijde během chvíle nazmar, ale zároveň není výjimkou, že tato práce zachrání nebo zásadním způsobem pozitivně ovlivní kvalitu života velkého množství pacientů. A právě v těchto případech je patrné, jak velký smysl má tato práce. Přes sedm let jsem se věnovala procesu, který zajišťoval start-up aktivity (činnosti spojené se zahájením) klinického hodnocení v České republice. Po sedmi letech jsem se přihlásila do výběrového řízení na pozici *site activation lead* a nyní řídím zajišťování těchto start-up procesů v různých zemích po celém světě, které se účastní daného klinického hodnocení. Moje práce se stala nedílnou součástí mého života a můžu pyšně říct, že skutečně dělám to, co mě baví. Při výběru tématu v rámci mého studia na Univerzitě Karlově bylo tedy jasné, že i má diplomová práce se bude věnovat tomuto tématu.

Když jsem začala pracovat ve start-up týmu klinického hodnocení, překvapilo mě, v kolika oblastech chybí jasné instrukce a pravidla. Jediná možnost, jak se tyto věci naučit, byla buď vlastní praxe, nebo čerpání zkušeností od kolegů. Tento obor, stejně jako i další obory, byl v průběhu času silně ovlivněn modernizací, globalizací a vstupem do Evropské unie se zvýšila snaha o zavedení jednotného systému hlášení klinického hodnocení, čemuž se místní systém musel přizpůsobovat. V období, které v diplomové práci sleduji, došlo k všeobecnému ekonomickému, politickému i technologickému vývoji. Protože tento vývoj ovlivňoval řízení organizací, snažila jsem se také poukázat na vývojové trendy a proměny ve fungování organizací.

V diplomové práci se věnuji vývoji hlášení klinického hodnocení v České republice, potažmo Československu, od roku 1989 do současnosti a sledování dopadu tohoto vývoje na řízení klinického hodnocení. Pod pojem hlášení klinického hodnocení zařazuji a v práci tak sleduji, jak žádost o povolení klinického hodnocení, ohlášení klinického hodnocení, žádosti o schválení dodatků, patientských dokumentů, informovaných souhlasů, ale i ohlášení informací o zahájení, průběžných zpráv, zpráv o ukončení, pojistných certifikátů, změn zkoušejícího a jiných dokumentů či informací. Jen velmi okrajově se věnuji farmakovigilanci (hlášení nežádoucích účinků). Cíleně jsem se zaměřovala na požadavky a procesy, které jsou nutné nejen pro získání povolení zahájení klinického hodnocení, ale i na ty, které je nutné dodržovat během celého klinického hodnocení a po jeho ukončení. Práce záměrně není prací odbornou farmaceutickou či právníckou. Cílem výzkumné části

bylo definování hlavních oblastí, kterých se dotkl vývoj hlášení klinického hodnocení a sledování dopadu tohoto vývoje na řízení v organizacích zabývajících se klinickým hodnocením.

Podkladem pro studium tohoto tématu byly legislativní, doporučující procesy či dokumenty a knihy vztahující se k vedení výzkumu či manažerské učebnice. Zároveň jsem využila znalostí, které jsem získala během své praxe v naší smluvní výzkumné organizaci. Celkem mám za sebou přibližně sedm set interních školení a tréninků. Některé tréninky, které se věnují klinickému hodnocení v České republice, jsem sama připravovala nebo upravovala. Dále jsem studovala knihy v Národní lékařské knihovně a využila podklady, výtisky a dokumenty, které má k dispozici naše organizace. Považuji za velkou výhodu, že mám v tomto oboru více než 8 let praxe a absolvovala jsem semináře Státního ústavu pro kontrolu léčiv, účastnila se zasedání etických komisí, navštívila Fórum etických komisí či různé vzdělávací kurzy. Veškeré tyto zkušenosti mi posloužily při přípravě práce.

Diplomová práce by měla být přínosem pro všechny pracovníky klinického hodnocení, ať už pro samotné zkoušející lékaře, farmaceutické firmy, smluvní výzkumné organizace, zaměstnance Státního ústavu pro kontrolu léčiv či členy etických komisí, tedy pro všechny, kteří přichází do kontaktu s hlášením klinického hodnocení a dotýkají se jich neustálé změny v tomto oboru. Čtenář zde nalezne přehled historického vývoje dokumentů, kterými se klinické hodnocení řídí, popis základních změn v požadavcích na proces schvalování klinických hodnocení a také je zde podán obraz praktického dopadu těchto změn v praxi z pohledu pracovníků klinického hodnocení. Široké veřejnosti by mohla diplomová práce posloužit k základní orientaci o procesu vývoje a schvalování nových léčivých přípravků.

Teoretická část

1 Klinické hodnocení

„Prvořadým smyslem lékařského výzkumu je zjišťovat nové poznatky, ale tento cíl nesmí být nikdy nadřazen nad práva a zájmy zkoumaných jednotlivců.“ (Helsinská deklarace WMA 2013).

V našem moderním světě vnímáme klinické hodnocení jako zcela přirozenou metodu, jak lze zkoumat účinnost nových léčivých přípravků, případně účinnost známých přípravků na nové indikace. Vývoj léčiv s novou účinnou látkou dnes trvá i přes deset let. Náklady na tento vývoj, které zahrnují laboratorní práci, preklinický výzkum a klinické hodnocení, se odhadují na 18 miliard českých korun. Ačkoliv se nakonec léčivem stane pouze jedna z 10 000 léčivých látek, nabízí tento složitý a nákladný proces možnost léčit či zmírnit projevy dříve neléčených chorob (Švihovec 2018).

Původ moderní medicíny se datuje již před naším letopočtem. Například v 5. století vznikly kolem osobnosti Hippokrata lékařské práce, z nichž se jich dodnes dochovaly pouze desítky. Ve středověku, kdy se lékaři s oblibou obraceli ke knihám, byly tyto Hippokratovy texty opět v oblibě (Belofsky 2016).

První historicky zaznamenanou studii provedl skotský lékař James Lind, jenž 20. května roku 1747 sledoval 12 pacientů na lodi Salisbury, kteří měli kurděje. Nemocným námořníkům podával jednotnou stravu a sledoval účinky podávání vinného octa, mořské vody a citrusů (Hughes 1975).

V České republice se účastní klinického hodnocení přibližně 20–30 tisíc pacientů. Pacienti jsou motivováni k účasti možnostmi získání lepšího lékařského sledování a celkově kvalitnější lékařské péče. Pacienti mají velkou důvěru k lékařům, po prodiskutování se zdravotnickými pracovníky do studií vstupují v hojně míře. Česká populace je relativně neměnná. Výskyt některých onemocnění je v České populaci relativně stabilní, mezi častá onemocnění patří hypertenze, hypercholesterolemie, ischemická choroba srdeční, diabetes, schizofrenie a neurotické poruchy. Počet provedených klinických hodnocení se zvyšuje a studie fáze II a III představují 75–85 % celkových studií (Chin a Bairu 2011).

Státní ústav pro kontrolu léčiv definuje klinický výzkum takto: *„Klinickým hodnocením je jakékoli systematické testování prováděné na subjektech hodnocení za účelem zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné*

farmakodynamické účinky, nebo stanovit nežádoucí účinky, či studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost tohoto léčivého přípravku nebo léčivých přípravků." (SÚKL 2011)

Definici klinického hodnocení nalezneme rovněž v zákoně o léčivech:

„Pro účely klinického hodnocení humánních léčivých přípravků se rozumí:

a) klinickým hodnocením systematické testování jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku, včetně klinických hodnocení v jednom nebo několika místech v České republice, popřípadě dalších členských státech prováděné na subjektech hodnocení za účelem

1. zjistit nebo ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické účinky,

2. stanovit nežádoucí účinky,

3. studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování.“ (Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících Zákonů)

1.1 Fáze klinického hodnocení

Klinické hodnocení je děleno do 4 fází, přičemž první tři jsou fáze, které jsou testovány před registrací, a poslední fáze se provádí až po registraci léčiva (Švihovec 2018). Kromě těchto fází se ještě vyskytují neintervennční studie a specifické léčebné programy (Matoušková 2007).

I. Fáze

Je fáze, kdy je léčivý přípravek prvně podáván v nízkých dávkách člověku za účelem ověření bezpečnosti a snášenlivosti. V této fázi se často hodnocení účastní zdraví dobrovolníci (Švihovec 2018). Během této fáze by se také měla stanovit maximální tolerovatelná dávka.

II. Fáze

V této pilotní fázi se léčivý přípravek podává pacientům s indikací, pro kterou je stanoven, aby se vyhodnotila jeho účinnost a bezpečnost (Švihovec 2018). Dochází k návaznosti na fázi I, zařazuje se přibližně 20 až 200 subjektů. Studie bývají jednoramenné a dochází k porovnání s aktuálně dostupnými informacemi o srovnatelných léčivých přípravcích či nejkvalitnější dostupné léčbě (Matoušková 2007).

III. Fáze

Třetí fáze poskytne výsledné informace o účinnosti a bezpečnosti všech dosavadních výzkumů. Do klinického hodnocení je zahrnuto větší množství pacientů a dochází ke srovnání hodnoceného léčiva s placebem, případně jiným, již registrovaným léčivým přípravkem. Jedná se o porovnání účinnosti a bezpečnosti ve srovnání s aktuálně dostupným léčivem (kontrolovaná studie). Pacienti jsou náhodně rozděleni do jednotlivých skupin (randomizováni). Studie jsou dvojité zaslepené, přičemž pacient ani lékař netuší, zda je pacientovi podávána léčivá látka, nebo placebo (např. tableta bez účinné látky) (Švihovec 2018). Pacient musí být v informovaném souhlasu poučen, jakou má pravděpodobnost, že bude zařazen mezi pacienty, kteří obdrží léčivou látku nebo placebo (KLH 22). Výsledky z těchto fází jsou základem pro schválení daného léčivého přípravku (Matoušková 2007).

IV. Fáze

K této fázi dochází až po registraci léčiva a jeho zavedení na trh. Léčivý přípravek je poskytován velkému množství pacientů, a tato fáze tak podává výsledky širokého vzorku populace (Švihovec, 2018). V této fázi jde o potvrzení informací z dřívějších klinických hodnocení na širší populaci pacientů, přičemž se většinou zaměřuje na vzácné nežádoucí účinky, které na užší skupině pacientů nebylo možné detekovat (Matoušková, 2007).

1.2 Základní pojmy v klinickém hodnocení

V této kapitole bych ráda vysvětlila základní pojmy používané v rámci klinického hodnocení, jak je definuje Státní ústav pro kontrolu léčiv. Znalost těchto pojmů je klíčová pro základní orientaci v tomto oboru. Pro účely práce jsem vybrala pouze pojmy vztahující se přímo k hlášení klinického hodnocení a záměrně jsem vynechala pojmy

vztahující se k monitorování, auditům apod. Ačkoliv pojmy objasňuje i zákon o léčivech a vyhláška o správné klinické praxi, celistvé informace potřebné pro hlášení klinického hodnocení obsahuje *KLH 10, verze 1: Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe*, který vyšel roku 2011.

Smluvní výzkumná organizace (Contract Research Organization - CRO)

Klinický výzkum si většinou provádí buď sám zadavatel, případně může některé, ale i všechny aktivity převést na smluvní výzkumnou organizaci (CRO), která se na zajišťování činnosti pro zadavatele specializuje a nabízí jim své rozsáhlé služby a široké zkušenosti. „*Osoba nebo organizace (obchodní, akademická nebo jiná) smluvně zavázaná zadavateli k zajištění jedné nebo více povinností či funkcí zadavatele, vztahujících se ke klinickému hodnocení.*” (SÚKL 2011)

Informovaný souhlas

„*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.*“ (SÚKL 2011) Informovanému souhlasu věnuji celou kapitolu. Jak zmiňuje Státní ústav pro kontrolu léčiv, nejedná se pouze o daný dokument, který pacient podepíše, ale o celý proces a způsob informování pacienta, spolu s možností svůj souhlas odvolat.

Zdravotnické zařízení

Klinická hodnocení probíhají v jednotlivých lékařských praxích či na nemocničních odděleních. Jedná se tedy o „...*jakékoli veřejné nebo soukromé zařízení či zdravotnické nebo stomatologické zařízení, kde se provádějí klinická hodnocení*” (SÚKL 2011).

Průběžná zpráva o klinickém hodnocení

Předkládání průběžné zprávy o klinickém hodnocení je jedním z legislativních požadavků pro hlášení běžícího klinického hodnocení. „*Zpráva o průběžných výsledcích a jejich posouzení, jejímž základem je analýza prováděná v průběhu klinického hodnocení. Zpráva o průběhu klinického hodnocení musí obsahovat informace stanovené v příloze 6 vyhlášky o správné klinické praxi.*“ (SÚKL 2011).

Hodnocené léčivo

Léčivá látka, která je v rámci klinického hodnocení zkoumána, se nazývá hodnocené léčivo. Jak je zmíněno dále, může se jednat o již schválený a registrovaný lék, který se však testuje v jiné formě či pro jinou indikaci. *„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.“* (SÚKL 2011)

Zkoušející

Lékař, který provádí klinické hodnocení, se nazývá zkoušející. *„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.“* (SÚKL 2011)

Soubor informací pro zkoušejícího

Veškeré informace o hodnoceném přípravku jsou zmíněny v souboru informací pro zkoušejícího. Jedná se v podstatě o velmi obsáhlý příbalový leták, který obsahuje i další informace jako např. výsledky preklinických testů, předchozích klinických hodnocení se stejnou účinnou látkou a soupis všech doposud zjištěných nežádoucích účinků. Soubor informací pro zkoušejícího je jedním z hlavních dokumentů předkládaných v rámci klinického hodnocení. Alespoň jednou ročně musí být aktualizován či musí dojít k potvrzení, že k žádné aktualizaci nedošlo. *„Souhrn klinických a neklinických údajů o hodnoceném léčivu(ech), který se vztahuje k hodnocení testovaného léčiva na lidských subjektech.“* (SÚKL 2011)

Monitorování

Jedná se o proces, kterým se sleduje průběh a dodržování správných zásad klinického hodnocení. *„Dohled nad průběhem klinického hodnocení včetně zajištění, že je prováděno, zaznamenáváno a hlášeno v souladu s protokolem, standardními pracovními postupy, správnou klinickou praxí a právními předpisy.“* (SÚKL 2011)

Protokol

Detaily provádění studie, způsob financování, informace o zadavateli, opatření po ukončení studie, tedy veškeré instrukce pro zkoušející lékaře jsou obsaženy v protokolu.

Spolu se souborem informací pro zkoušejícího je tak hlavním dokumentem klinického hodnocení, kterým se studie po celou dobu řídí. Součástí protokolu musí být etické prohlášení, které obsahuje informace o dodržování zásad správné klinické praxe. „*Dokument, který popisuje cíl(e), plán, metodologii, statistickou rozvahu a uspořádání studie. Protokol obvykle také obsahuje základní informace a logické zdůvodnění klinického hodnocení, ale toto může být obsaženo v jiných dokumentech, které jsou zmíněny v protokolu.*“ (SÚKL 2011)

Dodatek k protokolu

V průběhu klinického hodnocení zadavatel může informace obsažené v protokolu měnit, k čemuž dochází vcelku často. Takováto změna protokolu se nazývá dodatkem. Jedná se o „*písemný popis změny nebo změn protokolu, tyto změny mohou být formálního charakteru (administrativní změny) nebo zasahovat do obsahu protokolu (tyto změny mohou být podstatné nebo nepodstatné).* **Podstatný dodatek k protokolu – Substantial Amendment (to the protocol)** – významnou změnou (významným dodatkem) protokolu klinického hodnocení je taková změna, u níž je pravděpodobné, že ovlivní bezpečnost subjektů hodnocení nebo změni vědeckou hypotézu daného klinického hodnocení. (SÚKL 2011)

Závažná nežádoucí příhoda nebo závažný nežádoucí účinek léčiva – Serious Adverse Event (SAE)

Bezpečnost a zdraví pacientů jsou v klinickém hodnocení na prvním místě. Všichni zadavatelé i smluvní organizace pečlivě dbají o proškolení všech, kdo v klinickém hodnocení pracují. Hlásit se musí veškeré nežádoucí příhody a účinky, nejpřísnější kritéria jsou ale pro ty závažné. „*Závažnou nežádoucí příhodou se rozumí taková nežádoucí příhoda, která má za následek smrt, ohrozí život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé nebo významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie nebo vrozená vada u potomků, a to bez ohledu na použitou dávku léčivého přípravku.* (SÚKL 2011)

Zadavatel

Objednavatelem klinického hodnocení je zadavatel neboli sponzor, na něhož jsou kladeny legislativní požadavky, které musí dodržet. Zadavatel může některé či všechny povinnosti delegovat na smluvní výzkumnou společnost. Je to tedy „*Osoba, společnost,*

instituce nebo organizace, která přijímá odpovědnost za zahájení, vedení a/nebo financování klinického hodnocení.“ (SÚKL 2011)

Spoluzkoušející

Zkoušející lékař neprovádí klinické hodnocení sám. Pro práci si sestaví tým odpovědných osob, které musí být proškoleny dle protokolu a v rámci správné klinické praxe. *„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. a/nebo při provádění důležitých rozhodnutí ve vztahu ke studii (např. neatestovaní lékaři, stážisté a vědečtí pracovníci).*“ (SÚKL 2011)

Kromě spoluzkoušejících bývá ve studijním týmu ještě studijní koordinátor odpovědný za administrativní procesy, studijní sestra, která pomáhá lékařům například s odběrem krve, farmaceut či radiologický pracovník apod.

Subjekt hodnocení

Subjektem hodnocení je buď pacient, nebo zdravý jedinec účastnící se klinického hodnocení. Zdravé osoby se účastní pouze první fáze klinického testování a zde můžeme mluvit o dobrovolnících. *„Osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného léčiva nebo jako účastník kontrolní skupiny.*“ (SÚKL 2011)

1.3 Historie farmakologie ve světě

Snaha nalézt cesty, jak ulevit bolesti a překonat nemoc, existuje od samého počátku lidstva.

Zmínky o přípravě léků, obkladů i mastí lze nalézt v babylonských textech již z 3. tisíciletí před naším letopočtem (Konečná aj. 2012). K léčbě se používaly například byliny, minerály, exkrementy zvířat či projímadla (Junas 1977). Samotné slovo farmacie pochází z Egypta. Egypťané používali k léčbě nerostné suroviny, ze kterých uměli zpracovávat nové látky. Homér (in Růžička 2004, s. 23) se ve svých spisech zmiňuje: *„Takové mocné léky, tak účinné Diova dcera měla. Ty Thónova choť ji svěřila, Polydamna z Egypta. Žírná prst tam rodí přemnoho bylin smíchaných: mnohé zhoubné a mnohé uzdravující.*“ Z dnešních znalostí je zřejmé, že egyptské lékárenství mělo prokazatelnou účinnost léčiv. Už v těchto egyptských spisech se doporučuje na rány přikládat plíseň

(Růžička 2004). V 1. stol. n. l. římský lékař Dioskorides Pedanios sepsal pětisvazkový spis *O léčivech*, který pojednával o dostupných přírodních léčivech.

V 8. století nacházíme zmínky o lékárnách v Bagdádu, Damašku a Córdobě. Jana Kutnohorská (2010, s. 13) zmiňuje: „*Proti nemocem se využívaly zkušenosti z pozorování bylin, vody a slunce na lidský organizmus. Mužské a ženské kláštery převzaly pěstování bylin a vyráběly z nich léky proti chorobám.*” V 16. století se v severní Itálii zakládaly botanické zahrady pro lékařské užití (Konečná aj. 2012). První botanická zahrada pěstující výhradně léčivé rostliny byla založena v Benátkách v roce 1333 a italské prvenství má i první známý soupis léků, který byl vydán ve Florencii roku 1498 (Junas 1977).

Vývoj ve farmacii můžeme rozdělit na dvě etapy, a to na etapu domácí a regionální výroby, jež se datuje od samého počátku lidstva, a na druhou etapu výrobně orientovaného marketingu, která přichází s průmyslovou revolucí (Slabotinský a Stöhrová 2013).

V 50. a 60. letech dvacátého století se začíná ve Spojených státech amerických a ve Velké Británii objevovat obor zvaný klinická farmakologie, který má za úkol vyhodnocovat účinky léků (Konečná aj. 2012). K detailnímu zkoumání účinků léků dochází poté, co se ve Spojených státech amerických projeví vedlejší účinky u celoplošně dodávaného antibiotika Streptomycinu. Právě to vedlo farmaceutický průmysl k zaměření nejen na léčivé, ale právě i na vedlejší účinky léčiva (Duin a Sutcliffe 1997).

Po druhé světové válce vyšlo během Norimberského (tzv. doktorského) procesu (1946-1947) najevo, jaké doslova „zrůdné“ zákroky v rámci experimentování vykonávali lékaři během druhé světové války v koncentračních táborech, a to např. na základě zákona o sterilizaci, Norimberských zákonů či v rámci Akce eutanazie. „*Lékaři a profesori zde odsuzovaní představovali nejbolestnější ukázkou, kam až mohou lidé vzdělání, lidé vázání slibem, vycházejícím z přísahy Hippokratovy, klesnout.*“ (Munzarová 2005, s. 30). Výpovědi během tohoto procesu byly podnětem pro vznik tzv. Norimberského kodexu (1947), který obsahuje souhrn podmínek pro výzkum na lidských subjektech. Jak zmiňuje Munzarová (2005, s. 33): „*Nikdy před ním a ani po něm nebyla v historii experimentování vyhlášena tak jasná a nekompromisní výzva, zaručující absolutní integritu subjektu výzkumu (a ostatně i výzkumníka).*“ Tyto podmínky jsou dodnes platnými etickými zásadami pro klinické hodnocení.

Zásadním momentem pro klinický výzkum bylo přijetí Helsinské deklarace, kterou přijala Světová lékařská asociace v roce 1964. Deklarace staví zdraví pacienta na první místo a je do dnešního dne základním kamenem přístupu k pacientům v klinickém

výzkumu. „*Lékaři musí brát v potaz etické, právní a regulační normy a standardy výzkumu na lidských subjektech, které platí v jejich zemích, stejně jako ty, jež platí mezinárodně. Žádná národní ani mezinárodní etická, právní nebo regulační opatření by však neměla zmenšovat či odnímat kterýkoli druh ochrany zkoumaných subjektů stanovený touto Deklarací.*“ (WMA 2013)

Deklarace rovněž stanovuje podmínky pro vědecké požadavky na protokol o výzkumu, věnuje se ochraně soukromí, informovanému souhlasu i publikování výsledků.

1.4 Historie farmakologie u nás

Na našem území se dochovaly důkazy o využívání léčebných pramenů již z doby Keltů. Léčiva si už v pravěku připravoval obyčejný člověk sám, později se objevili první bylinkáři a mastičkáři. Svobodný a Hlaváčková (2004) zmiňují, že tehdy docházelo k aplikaci léčiv v jejich nejjednodušších formách, ať už se jednalo o nápoje, masti či obklady. Šíření jednotlivých léčiv a postupů bylo možné až po prvním usídlení.

Svou úlohu v léčitelství hráli kněží, kteří se starali o tělo a ducha, dále pak také pohanské zvyky, rituály a zařikávadla (Slabotinský a Stöhrová 2013).

Lékárny se u nás začínají objevovat až s rozvojem měst koncem 13. století (Svobodný a Hlaváčková 2004). Svou podobu získávají již v 11. století, ale plně se ustálily až na přelomu 16. a 17. století. K pracovní náplni lékárníka patřil nejen prodej, ale také laboratorní práce či příprava a výroba léčiv. Tuto podobu si lékárny držely až do druhé poloviny 20. století, kdy dochází k velké sériové výrobě léků a začínají vznikat první pracovní normy lékáren (Slabotinský a Stöhrová 2013).

První pražská lékárna působila od roku 1320, a to pod vedením lékárníka Jindřicha Švába (Junas 1977). První tištěný herbář, který popisoval léčivé účinky rostlin, vydal v 16. století Jan Černý (Kutnohorská 2010).

Na přelomu 18. a 19. století zasáhly do fungování lékáren tereziánské zdravotnické řády. Udělovala se dvě práva – trvalé reálné právo a osobní právo. První typ práva povoloval vlastnictví lékárny i laikovi, osobní právo mohla získat jen osoba se zdravotnickou odborností. V roce 1774 byl vydán jednotný soupis léků včetně sazebníku, který musely používat všechny lékárny (Svobodný a Hlaváčková 2004). Koncem 19. století dochází k rozvoji farmaceutického obchodu a k soutěživosti lékáren. Výhodu měly

lékárny s vlastní laboratorní výrobou, v Praze například lékárna U Černého orla, která roku 1889 vyráběla léky i strojově. Tento trend tak vedl k zániku původních lékáren. Ve 20. letech 20. století vznikají farmaceutické výrobní závody a při těchto závodech také vlastní laboratoře, které navázaly spolupráci s univerzitami i nemocnicemi (Svobodný a Hlaváčková 2004).

Stejně jako na západě, tak i v Československu se v 50. letech začala rozšiřovat klinická farmakologie. Začínají vznikat nové instituce, jako například Výzkumný ústav experimentální terapie či Farmakologická laboratoř a dochází také k organizování klinických studií. Jak zmiňuje prof. MUDr. Jiří Elis, DrSc.: *„Šlo o celé uspořádání kontrolovaných klinických studií, zejména pak o zásadu náhodného výběru pacientů do léčebného režimu, o použití placeba a o statistické zpracování získaných výsledků. Všechny tyto složky byly označovány odpůrci tohoto směru, často v hlučných slovních šarvátkách, jako neetické a důstojnosti lékaře nevhodné.”* (prof. MUDr. Jiří Elis, DrSc., 2010, s. 161)

Zákon o péči o zdraví lidu č. 20/1966 Sb. obsahoval část s názvem *Úkoly vědy a výzkumu v péči o zdraví lidu*. Úkoly měla na starost vědecká rada, kterou jmenoval ministr zdravotnictví. Jedním z šesti jmenovaných úkolů bylo navrhování klinického zkoušení léčiv a doporučování jejich výroby a uvádění do oběhu.

24. června 1998 přijala Česká republika Úmluvu o lidských právech a biomedicíně, která je účinná od 1. října 2001. Přijetí této úmluvy zvýšilo ochranu osob, které se účastní klinického výzkumu. Úmluva věnuje samostatnou kapitolu vědeckému výzkumu, klade důraz na svobodné udělení informovaného souhlasu, specifikuje ochranu osob, které nemohou poskytnout souhlas

2 Legislativa a etika klinického hodnocení

2.1 Mezinárodní dokumenty

Klinická hodnocení probíhají celosvětově a řídí se z různých míst po celém světě. Právě proto jsou důležité mezinárodní dokumenty, podle kterých musí všichni jednotně postupovat.

Ředitel inspekce Evropské lékové agentury uvedl, že ať už se s inspekcí objevili na jakémkoliv místě někde ve světě, velká část klinického hodnocení se prováděla i na jiných místech světa, s odlišným právním rámcem a v rozdílných kulturních podmínkách. I přesto úplně všichni podléhali stejnému rozhodnutí: povolit či nepovolit registraci léku jakožto regulační orgány, použít či nepoužít léčivý přípravek jako pacienti či poskytovatelé zdravotnických služeb (Bairu a Chin, 2012).

Helsinská deklarace

Zásadním dokumentem, který ovlivnil etické zásady klinického výzkumu, byla Helsinská deklarace, jež byla vytvořena pod záštitou Světové lékařské asociace roku 1964. Deklarace obsahuje etické principy klinického výzkumu, který odlišuje od běžné léčby. Od svého vydání byla Helsinská deklarace celkem devětkrát aktualizována, naposledy v roce 2013 (WMA 2013).

Belmontská zpráva

Tato zpráva vyšla roku 1978 jako soupis hlavních morálních a etických principů, na kterých je založena kultura západního světa. Níže uvedu některé z principů Belmontské zprávy. Informované souhlasy jsou podepisovány na principu autonomní osoby, která vyjadřuje úctu k lidem. Úcta souvisí i s důstojností, kterou je třeba prokazovat starým a nemocným lidem. Princip nonmaleficence a beneficence můžeme také nazvat jako princip neškodit a princip prospěšnosti, kdy je třeba posoudit míru rizik a prospěchu, kdy prospěch musí nad riziky převažovat. Dalším principem je princip spravedlnosti, který pod kritérii vědeckého výzkumu nikoho nediskriminuje a slibuje nezaujatost v případě odmítnutí či zrušení účasti (Kutnohorská 2009, s. 98). Tento bod je přímo specifikován požadavkem Státního ústavu pro kontrolu léčiv KLHu22: „*Subjekt může účast v KH svobodně odmítnout, a přitom tím vztah s lékařem a léčba pacienta nebudou ovlivněny*“ (SÚKL 2018) Pacient má také právo na dodatečné vysvětlení a podání informací. Pro nově získané informace vytvořil Státní ústav pro kontrolu léčiv s KLHem 22 specifické

požadavky, které budou zmíněny níže v sekci Informovaného souhlasu. Belmontská zpráva se věnuje také ochraně osobních údajů a anonymitě (Kutnohorská 2009, s. 100).

ICH E6 GCP

Za historický základ Správné klinické praxe můžeme považovat Hippokratovu přísahu z 5. století před naším letopočtem, která už tenkrát například vyzývala lékaře, aby svou práci vykonával ve prospěch pacienta a dodržoval mlčenlivost. Hippokratova přísaha byla plně akceptována za pomoci křesťanského přístupu ve středověku. Z původního textu se dodnes, vzhledem k etickému, lékařskému a technologickému vývoji, zachovala spíše morální tradice. Obnovou Hippokratovy přísahy je Ženevská deklarace, která byla roku 1948 přijata Světovou lékařskou asociací jako důraz na humanitu lékařů (Šimek 2015).

Potřeba stanovení správné klinické praxe vychází z historických omylů, které byly alarmující. Byly to například „děsivé“ experimenty a způsoby klinického výzkumu, které byly využívány během druhé světové války a které jsem zmiňovala v kapitole *Historie klinického hodnocení ve světě*, ze kterých vzešel Norimberský kodex.

Dalším příkladem je *Tuskegee Syphilis Study*, která trvala dlouhých 40 let, mnoho jejích účastníků nikdy nebylo vyšetřeno lékařem, nebylo řádně informováno o detailech a závažnosti jejich nemoci, čímž docházelo k přenosu nákazy na další osoby. Účastníkům byly také nabízeny benefity v podobě jídla a dopravy. V této studii byly porušovány zásady klinického hodnocení, jako například informovanost, nediskriminace a princip neškodit. Tato studie byla několikrát kritizována, ale skutečně zastavena byla až roku 1972 poté, co se jeden z účastníků svěřil se svým příběhem novinové reportérce (Thomas aj. 1991).

Na nebezpečí klinického výzkumu poukázal případ firmy Chemie Grünenthal GmbH, která vyvinula lék Contergan a další léčivé přípravky, které obsahovaly stejnou léčivou látku Thalidomid. Roku 1961 vyšel v novinách *Welt am Sonntag* článek upozorňující na možnou souvislost mezi užíváním léku Contergan a potraty. Soudní proces se uskutečnil až roku 1970. Trval necelý rok a došlo zde k dohodě o vyrovnání mezi společností Chemie Grünenthal GmbH a rodiči ve výši 100 miliónů německých marek. Podmínkou pro tuto dohodu byla nutnost vzdát se jakýchkoliv dalších nároků. Předpokládá se, že v souvislosti s užíváním tohoto léku přišlo o své nenarozené dítě celkem 2900 rodičů a dalším 10 000 se narodilo dítě s postižením (Freitag 2005).

Oba výše zmíněné případy se odehrály v poválečné době, tedy v době, kdy celý odborný svět už slyšel o Norimberském procesu, a kdy byla přijata Helsinská deklarace.

Správná klinická praxe (jedná se o samostatný dokument - Good Clinical Practice – GCP) vyšla dne 4. května 1996. Jedná se o souhrn mezinárodně uznávaných pravidel a požadavků pro klinická hodnocení, jehož se účastní lidské subjekty. Dokument je rozdělen do 8 kapitol a má 68 stran. Aktuálně je v platnosti druhá verze, která byla upravena roku 2016 (EMA 2016).

Základní principy správné klinické praxe požadují, aby klinické hodnocení dodržovalo etické principy, tak jak jsou požadovány v Helsinské deklaraci, správné klinické praxi a dle platných právních předpisů. Musí dojít k porovnání prospěchů a rizik, přičemž rizika musí být pro zahájení a pokračování klinického hodnocení zdůvodněna. Práva, bezpečnost a zdraví subjektů musí převažovat před zájmy vědy a společnosti. Celý výzkum musí být jasně a detailně zaznamenán v protokolu a schválen etickou komisí. Dostupná klinická i neklinická data musí být dostatečná pro navržení klinického výzkumu. Poskytovaná lékařská péče je odpovědností kvalifikovaného lékaře. Každá osoba, která se podílí na klinickém hodnocení, musí mít dostatečné vzdělání, školení a zkušenost k tomu, aby mohla plnit svůj úkol. Každý subjekt klinického hodnocení musí dobrovolně podepsat informovaný souhlas. Informace o klinickém hodnocení musí být dokumentovány a ukládány tak, aby z nich bylo možné informace získat, interpretovat a ověřit. Záznamy subjektů klinického hodnocení musí být chráněny, musí respektovat soukromí a požadavky na ochranu údajů dle právních předpisů. Léčivý přípravek se musí používat v souladu se správnou výrobní praxí a dle schváleného protokolu. Musí se zavést postupy pro zajištění kvality všech aspektů klinického hodnocení (EMA 2016).

I přesto, že správná klinická praxe byla vydána před více než 20 lety, se stále objevují varovné případy vyplývající z nedodržení správné klinické praxe. Izraelská armáda v letech 1998-2008 prováděla tajné hodnocení antraxu se souhlasem izraelských vojáků, u kterých se během tohoto experimentu objevovaly dlouhodobé nežádoucí účinky. Další dva případy se týkají prvních fází klinických hodnocení, které probíhaly ve Spojených státech amerických. Roku 1999 v Pensylvánii zemřel pacient, kterému podání částice s adenovirovým vektorem způsobila selhání ledvin, jater, plic a mozkovou smrt. Roku 2001 zemřela pracovnice Centra pro léčbu astmatu a alergie v Baltimoru, která jako jedna z dobrovolníků inhalovala chemikálii hexamethoinum (Kopečná aj. 2009).

2.2 Legislativa České republiky

Regulace klinického hodnocení probíhá na základě evropských právních předpisů, které jsou dále rozvedeny níže českými zákony, vyhláškami a pokyny Státního ústavu pro kontrolu léčiv, které vydává pro klinického hodnocení (tzv. KLHy), pro výrobu (VYR), farmakovigilance (PHV) (Kopečná aj. 2009).

Zákon o léčivech

Podklady pro předkládání klinického hodnocení se v České republice řídí zákonem o léčivech 378/2007 Sb. a vyhláškou 226/2008 Sb. o správné klinické praxi. Dle zákona o léčivech: *„Státní ústav pro kontrolu léčiv povoluje klinické hodnocení léčivých přípravků, vyjadřuje se k ohlášenému klinickému hodnocení a rozhoduje o ukončení, případně pozastavení klinického hodnocení, v případě multicentrických klinických hodnocení probíhajících souběžně v několika členských státech a v České republice formuluje jednotné stanovisko za Českou republiku.“*

Zákon o léčivech obsahuje základní pojmy, informace o etických komisích a jejich fungování, definuje podmínky pro lhůty pro jednotlivých schválení, obsahuje informace o tom, kdy může být klinické hodnocení zahájeno, co je třeba hlásit v jeho průběhu a informace o ukončení klinického hodnocení.

Vyhláška o správné klinické praxi

Vyhláška o správné klinické praxi obsahuje detailní informace o požadavcích vycházejících ze zákona o léčivech, detailně se věnuje informacím o zapojení etických komisí a zmiňuje informace o povinnostech každé zúčastněné strany v klinickém hodnocení – tedy zadavatele a zkoušejícího.

Pokyny a formuláře Státního ústavu pro kontrolu léčiv (KLH)

Státní ústav pro kontrolu léčiv vydává vlastní pokyny, které usměrňují a ujasňují detaily pro hlášení klinického hodnocení.

Od června 1998 jsou v platnosti beze změny:

- KLH-8 stanovující detaily pro Protokol klinického hodnocení a dodatek (dodatky) k protokolu.
- KLH-9 s informacemi ohledně Souboru informací pro zkoušejícího.

Od června 2011 jsou v platnosti beze změny:

- KLH-10 definující základní pojmy a zásady správné klinické praxe.

- KLH-11, který definuje etické komise a jejich povinnosti, pracovní postupy, složení a činnost.
- KLH- 16 shrnuje informace a povinnosti zadavatele.
- KLH-17 stanovuje povinnosti zkoušejícího lékaře.

Od roku 2012 je v platnosti třetí verze:

- KLH-12 s požadavky na doklady správné výrobní praxe, které je nutné předložit se žádostí o povolení/ohlášení klinického hodnocení.

Roku 2013 vešla v platnost již pátá verze:

- KLH-20, který definuje požadavky na předkládání Žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení.

V roce 2018 byly aktualizovány:

- KLH-22 shrnující požadavky na přípravu informovaného souhlasu.
- KLH-21, který upravuje požadavky na hlášení nežádoucích účinků.

Poslední úpravou KLHu byla úprava z roku 2019:

- KLH-19 definující požadavky na farmaceutickou dokumentaci.

Příklady dalších legislativních pokynů, které jsou využívány v rámci klinickému hodnocení:

- Zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů.
- Zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách v aktuálním znění.
- Zákon č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk.
- Zákon č. 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách.
- Vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv.
- Vyhláška 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi.

2.3 Evropská legislativa

Česká republika je od 1. května 2004 členem Evropské unie. Vstup do Evropské unie s sebou přinesl také úpravu naší legislativy na základě evropských předpisů.

Regulaci klinického hodnocení v Evropské unii zastřešuje Evropská léková agentura (European Medicines Agency – EMEA), která je nadřazená národním regulačním orgánům (Kopečná aj. 2009).

Evropská unie vydává nařízení, směrnice, pokyny, doporučení a postupy. Nařízení vchází v platnost ihned po účinnosti, směrnice je nutné aplikovat do národní legislativy (Kopečná aj. 2009).

Klinické hodnocení se řídí zejména směrnicí 2001/20/ES ze 4. dubna 2001. Směrnice se týká přísné ochrany subjektů, zejména dětí a jiných zranitelných skupin, dodržování správné klinické a výrobní praxe, jednotné posuzování dokumentace, databáze EudraVigilanceCT a EudraCT. Již roku 2003 došlo k novelizaci zákona o léčivech, kam byla tato směrnice interpretována.

Druhou směrnicí je směrnice 2005/28/ES datovaná 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 (Kopečná aj. 2009).

Správnou výrobní praxi definuje směrnice 2003/94/ES. Směrnice obsahuje informace ohledně výroby, značení a skladování léčivých přípravků (Kopečná aj. 2009).

Od 16. dubna 2014 vešlo v platnost nařízení evropského parlamentu a rady (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES. Nabytí účinnosti tohoto nařízení nastane až 6 měsíců po zprovoznění společného portálu a evropské databáze klinického hodnocení. Vzhledem k technickým obtížím se spuštěním portálu a databáze se termín účinnosti tohoto zákona už několik let posouvá. Jakmile dojde nařízení v účinnost, přestane platit původní národní legislativa a je nutné dodržovat toto nařízení. Vzhledem k očekávané účinnosti nařízení schválil parlament České republiky novelu zákona o léčivech. Novela je v platnosti od 6. března 2017, ale účinnost závisí především na zprovoznění již zmíněného portálu. Heads of Medicines Agencies založila roku 2004 tzv. Clinical Trials Facilitation Group (CTFG), aby zajistila implementaci evropské direktivy 2001/20 EC v členských státech Evropské unie. Tato pracovní skupina vede diskuze o základních procesech a principech, které by měly být dodržovány v rámci European Medicines Regulatory Network (EMRN – která působí v rámci Evropské lékové agentury) a podporuje jednotné posuzování klinického hodnocení a všech administrativních procesů napříč národními regulačními orgány (HMA 2019).

Tato pracovní skupina se také podílela na vývoji a aplikaci tzv. *Voluntary Harmonisation Procedure* (VHP). Při využití VHP procedury je jednotná elektronická dokumentace předkládána a posuzována současně pro několik zemí. Původně byla účast

národních regulačních orgánů v této proceduře dobrovolná, ale od prosince 2004 je jejich spoluúčast při posuzování povinná. Žádost, včetně seznamu zemí, které se této procedury účastní, je předložena administrátorovi VHP, který předloženou dokumentaci validuje. Dále je dokumentace hodnocena zvoleným referenčním státem se spoluúčastí ostatních zúčastněných států. Pokud nedojde k dohodě mezi jednotlivými státy, doporučuje se nové podání. Jakmile VHP vydá schválení, mohou jednotlivé orgány předložit své žádosti v národní fázi. Podmínkou je, že dokumenty, které byly předloženy a posuzovány v rámci VHP, nesmí být změněny v rámci národní žádosti. Specifické pro tuto proceduru jsou přísné časové lhůty. V rámci validace musí administrátor žádat národní regulační úřady o potvrzení účasti ve VHP. Potvrzení o kompletnosti a začátku oficiálního procesu musí být zpracováno během 5 dní. Druhá fáze, kdy probíhá zhodnocení referenčního státu s vyjádřením ostatních států, má 60denní lhůtu. Třetí, národní fáze se dělí na 20 dní pro předložení aplikace a národní regulační úřady následně mají 10 dní na posouzení na národní úrovni. VHP procedury se prozatím neúčastní Chorvatsko, Kypr, Lichtenštejnsko, Lucembursko, Slovensko a Slovinsko. Voluntary Harmonization Procedure se stala předvojem pro sjednocení hlášení klinického hodnocení. (HMA 2014).

3 Hlášení klinického hodnocení

3.1 Iniciální podání

Veškerý proces hlášení klinického hodnocení začíná iniciálním podáním. Seznam dokumentů, které je třeba předložit se žádostí o povolení klinického hodnocení na Státní ústav pro kontrolu léčiv, určuje pátá verze KLHu 20.

Součástí iniciálního podání je zároveň i příprava osnovy pro souhrn protokolu v českém jazyce. Zadavatel ve většině případů má souhrn protokolu, který se tak musí adaptovat dle požadavků uvedených v KLHu 20. Jedná se například o výčet všech použitých léčivých přípravků, informaci o počtu subjektů hodnocení v České republice i celosvětově, hlavní a vedlejší cíle a vyjmenování sledovaných parametrů pro účinnost, bezpečnost a snášenlivost.

Iniciální podání na etické komise je specifikované v KLHu EK-01, což je KLH, který prozatím nebyl aktualizován, ani doplněn a je v platnosti od 1. července 2009. Dokument specifikuje, které dokumenty se předkládají multicentrické, a které lokální etické komisi, včetně počtu kopií pro jednotlivé dokumenty. Dokument jsem již zmiňovala v souvislosti s informovaným souhlasem, protože byl po dlouhou dobu jediným zdrojem obsahujícím pokyny k jeho úpravě. Etickým komisím se předkládá vlastní dotazník pro etické komise, který je třetí přílohou tohoto dokumentu. Dotazník je detailnější než dotazník předkládaný Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Rozdíl mezi dokumenty předkládanými na Státní ústav pro kontrolu léčiv je především v předkládání dokumentů pro pacienty, které musí být v českém jazyce. Dále je nutné předložit informace o pojištění, kompenzaci pro zkoušejícího, životopisy zkoušejících, a v případě, že je předkládána žádost centru, které nemá ustanovenou vlastní etickou komisi, je třeba předložit registraci nestátního zdravotnického zařízení, prohlášení o vybavenosti pracoviště ve vztahu ke klinickému hodnocení a doklad o kvalifikaci zkoušejících. Naopak etickým komisím se nemusí předkládat farmaceutická dokumentace o hodnoceném léčivém přípravku, tzv. IMPD. S průvodním dopisem je třeba předložit zároveň vzor připravené žádosti o vyjádření stanoviska EK s prováděním klinického hodnocení.

3.2 Průběh klinického hodnocení

3.2.1 Zahájení klinického hodnocení

Počátek klinického hodnocení je v České republice definován dle zákona o léčivech prvním podpisem informovaného souhlasu pacientem ve studii, případně jak zadavatel stanoví v protokolu. Dle zákona o léčivech musí počátek klinického hodnocení ohlásit zadavatel neprodleně na Státní ústav pro kontrolu léčiv a příslušné multicentrické a lokální etické komisi. Dle vyhlášky o správné klinické praxi musí být nahlášen nejpozději do 60 dnů od podpisu prvního informovaného souhlasu v České republice. Zahájení v ostatních centrech klinického hodnocení musí oznámit příslušný zkoušející na svou lokální etickou komisi.

3.2.2 Zpráva o průběhu klinického hodnocení

Rok od zahájení klinického hodnocení musí zadavatel připravit Zprávu o průběhu klinického hodnocení, která je definovaná přílohou 6 vyhlášky o správné klinické praxi. Zpráva má obsahovat informace vztahující se k průběhu klinického hodnocení v České republice. Je požadováno podat zprávu o aktuální situaci klinického hodnocení, historickém souhrnu, výměnách zkoušejících lékařů, změnách v adresách center klinického hodnocení a souhrn nebo výčet nezávažných změn od protokolu. Shrnu se dosud získané informace o léčivém přípravku s důrazem na jeho bezpečnost a účinnost. Podá se zpráva o tom, zda etické komise či jiné regulační úřady zasáhly nějakým způsobem do průběhu klinického hodnocení a zda byly v klinickém hodnocení provedeny audity.

Zpráva obsahuje informace za 12 měsíců od počátku klinického hodnocení, tedy od prvního podpisu informovaného souhlasu, a na základě zákona o léčivech musí být předložena do 60 dnů na Státní ústav pro kontrolu léčiv a na etickou komisi. Zpráva se musí předkládat každých 12 měsíců, až do ukončení studie.

3.2.3 Dodatky klinického hodnocení

Poté, co dojde k zahájení klinického hodnocení, se musí striktně dodržovat předložený a schválený protokol. Jedinou možností pro úpravu klinického hodnocení je předložení podstatného či nepodstatného dodatku. Za podstatné změny se v klinickém hodnocení považují např. změny zařazovacích/vyřazovacích kritérií, dávkování a délky podávání léčivého přípravku, změny cílů, změny ve farmaceutické dokumentaci či nové bezpečnostní informace v souboru informací pro zkoušejícího.

Dodatky se předkládají Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, který má na vyjádření k dodatku 30 dní. V případě, že během 30 dní nedojde k vyslovení negativního stanoviska, může zadavatel považovat dodatek za schválený. Zároveň je ale třeba vyjádření multicentrické, případně i lokální etické komise, kterým se dodatek protokolu rovněž předkládá. Etické komise mají na vyjádření dle zákona o léčivech 35 dní. Dalším dodatkem předkládaným v průběhu klinického hodnocení je aktualizace souboru informací pro zkoušejícího. Ze zákona vyplývá požadavek na pravidelnou roční aktualizaci tohoto dokumentu.(zákon 378/2007 Sb.).

3.2.4 Ukončení klinického hodnocení

Ukončení klinického hodnocení se na základě zákona o léčivech hlásí do 90 dnů od ukončení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a příslušným etickým komisím. Pokud se jedná o předčasné ukončení klinického hodnocení, je tato doba zkrácena na 15 dní. Součástí informace o ukončení klinického hodnocení je zpráva o ukončení klinického hodnocení, která je definovaná v příloze č. 8 vyhlášky č. 226/2008 Sb. Zpráva musí obsahovat zhodnocení klinického hodnocení, změny adres center klinického hodnocení či zkoušejících lékařů, počet zúčastněných pacientů, informace o předběžných závěrech, přičemž se dbá především na bezpečnost a účinnost. V případě přerušení, či předčasného ukončení klinického hodnocení, obsahuje informace navíc zdůvodnění a popis způsobu provedení ukončení, včetně zajištění další léčby subjektů hodnocení.

3.2.5 Farmakovigilance

Farmakovigilance se věnuje hlášením nežádoucích účinků léčiva a jedná se o velmi rozsáhlou a závažnou součást hlášení klinického hodnocení.

Státní ústav pro kontrolu léčiv rozlišuje dle KLHu 10 nežádoucí účinky do 4 skupin:

- a) Závažné nežádoucí účinky – jejich následkem je smrt, ohrožení na životě, hospitalizace, trvalé nebo významné poškození zdraví, omezení schopností či vady u potomků.
- b) Neočekávané nežádoucí účinky – jedná se o nové nežádoucí účinky, které nebyly zmíněny v souhrnu údajů o přípravku či souboru informací pro zkoušejícího.
- c) Kombinace závažného nežádoucího účinku a neočekávaného nežádoucího účinku.
- d) Podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek.

Zkoušející musí dle zákona o léčivech hlásit veškeré závažné příhody, pokud protokol či soubor informací pro zkoušejícího neupravuje hlášení těchto konkrétních příhod, případně neupravuje lhůtu pro jejich hlášení.

4 Informovaný souhlas pro pacienta

Informovaný souhlas, stejně jako proces jeho získávání, je zásadní součástí klinického výzkumu, na kterou se přísně dohlíží nejen z lékařského, ale zejména z etického pohledu.

Myšlenka použití informovaného souhlasu je zaznamenána v kodexu židovského práva, které bylo sepsáno židovským lékařem Mosesem Maimonidesem ve 12. století. Důkaz o prvním podepsaném informovaném souhlasu je datovaný až roku 1900, který byl pro pokus se žlutou horečkou získán lékařem Walterem Reedem a podepsán Antoniem Benningem.

Podpis informovaného souhlasu byl využíván v praxi od konce devatenáctého století pro chirurgické zákroky. Zákonem požadované odsouhlasení lékařského výkonu se však do požadavků zapsalo až ve 20. století, stejně jako možnost svůj souhlas kdykoliv odvolat. Ačkoliv by se mohlo zdát, že souhlas je jedinou podmínkou pro vstup do klinického hodnocení, jeho podepsání je vyústěním komplexního děje. Před souhlasem pacienta musí zkoušející lékař zhodnotit veškerou míru rizik a prospěchů, které konkrétnímu pacientovi vyplývají z daného klinického hodnocení, vzhledem k tomu, že pacient, který má určité onemocnění, by mohl s vidinou zlepšení stavu či celkového vyléčení odsouhlasit účast i ve výzkumné studii, která pro něho není vhodná (Munzarová 2005, s. 30).

Profesorka PhDr. RNDr. Helena Haškovcová, CSc. ve své publikaci *Informovaný souhlas Proč a jak?* vyzdvihuje jako důvod dlouho chybějícího požadavku na zahrnutí informovaného souhlasu do povinné zdravotnické dokumentace donedávna převládající paternalistický vztah mezi pacientem a lékařem, který se změnil až s širšími možnostmi léčebných postupů, širší lékařskou specializací, lepší informovaností pacientů a autonomií člověka jako takového (Haškovcová 2007, s. 14).

Podstatnou událostí pro požadavky na informovaný souhlas se stalo ratifikování Úmluvy na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny, ke kterému došlo až roku 2001. Článek 16 páté kapitoly této Úmluvy se nazývá *Ochrana osob zapojených do vědeckého výzkumu*. Zahrnuje například informaci, že rizika nesmí převažovat nad možným prospěchem, dále pak požadavek na dostatečnou informovanost o právech a zárukách subjektu hodnocení a požadavek na výslovný a konkrétní souhlas, který má pacient možnost kdykoliv odvolat.

Státní ústav pro kontrolu léčiv definuje informovaný souhlas v KLHu 10 verze 1 *Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe* takto: „*Proces, ve kterém subjekt dobrovolně potvrzuje svou ochotu podílet se na konkrétním klinickém hodnocení poté, co by informován o všech aspektech klinického hodnocení, které jsou důležité pro rozhodnutí subjektu zúčastnit se studie.*“ Požadavky na obsah informovaného souhlasu nalezneme dále v příloze č. 2 vyhlášky o správné klinické praxi, paragraf 8 *Poučení a informovaný souhlas subjektu hodnocení*. Pacient nesmí být k účasti v klinickém hodnocení nikterak ovlivňován, musí obdržet materiály od zadavatele, které schválil Státní ústav pro kontrolu léčiv a příslušné etické komise. Dále má právo na vyslovení a zodpovězení dotazů, musí obdržet stejnopis informovaného souhlasu, který podepisuje a zanechává zkoušejícímu lékaři.

Až do roku 2015 se při úpravě informovaného souhlasu používala jen doporučení z KLHu-EK-01 z roku 2009. Od roku 2015 byl vydán KLH 22 s požadavky na text informací pro subjekty hodnocení/informovaného souhlasu.

5 Státní ústav pro kontrolu léčiv a etické komise

5.1 Funkce Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) je správní úřad, který podléhá Ministerstvu zdravotnictví. Kromě povolování klinického hodnocení a vyjadřování k ohlášení klinického hodnocení má na starosti rozhodování o registraci, povolování k výrobě léčivých přípravků, vydávání certifikátů o správné výrobní, distribuční, klinické, lékárenské, laboratorní praxi, jakosti léčiv a pomocných látek a o praxi prodeje léčivých přípravků. Vydává stanoviska k léčivému přípravku, který je součástí zdravotnického prostředku, stanoviska ke specifickým léčivým programům, k vybavení zařízení, v němž bude provozována lékárenská praxe, souhlas s dovozem léčivého přípravku ze třetích zemí, stanovisko k distribuci, výdeji a použití neregistrovaného léčivého přípravku či přípravku registrovaného, ale jiným způsobem, než jakým byl registrován. Státní ústav pro kontrolu léčiv také může pozastavit použití léčivé látky k přípravě léčivého přípravku, transfuzního přípravku či omezit oběh určité šarže, stáhnout či odstranit léčiva z oběhu.

Dále vede registr léčivých přípravků s omezením, registr neintervenečních peregistračních studií léčivých přípravků, léčivých přípravků, provozovatelů, kteří mají certifikát, včetně jejich kontrol a registr etických komisí v České republice.

Státní ústav pro kontrolu léčiv se snaží pomáhat se vzděláváním pracovníků klinického hodnocení na pravidelných seminářích v oblasti hlášení, kde shrnuje základní nedostatky a dává prostor organizacím zabývajícím se klinickým hodnocením, aby mohly prodiskutovat veškeré otázky. Státní ústav pro kontrolu léčiv má také stanované „úřední hodiny“ pro telefonické dotazy ke konkrétním studiím a zároveň nabízí možnost placené, oficiální konzultace.

5.2 Mezinárodní spolupráce

Státní ústav pro kontrolu léčiv má zřízené speciální oddělení mezinárodních vztahů, které se cíleně věnuje mezinárodní spolupráci. V rámci této činnosti se podílí na spolupráci ve čtyřech desítkách pracovních skupin. S Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) spolupracuje Státní ústav pro kontrolu léčiv v rámci dozorčího orgánu *Management Board*, který plánuje aktivity agentury a kontroluje rozpočet. Další spolupráce s Evropskou agenturou je s Výborem pro humánní léčivé přípravky, který má

na starosti centralizaci žádostí o registraci v rámci celé EU. Výbor pro humánní léčivé přípravky obsahuje pracovní skupinu zabývající se kvalitou a bezpečností biologických a biotechnologických léčivých přípravků, kvalitou humánních a veterinárních léčivých přípravků, skupinu specializující se na farmakovigilanci, skupinu, která se specializuje na poskytování poradenství pro léčivé přípravky na vzácné nemoci. Skupina, která se specifikuje na rostlinné léčivé přípravky a jejich registraci, má například vlastní sekci, která spravuje seznam herbálních látek, pediatrickou komisi, komise pro moderní terapie. Státní ústav pro kontrolu léčiv je také součástí skupiny *The Telematics Implementation Group for electronic submission and ICH Implementation (TIGes)*, která se specializuje na implementaci elektronického podání. Tato skupina vede seznam všech léků registrovaných v rámci Evropské Unie a také vede elektronickou databázi všech klinických hodnocení po roce 2004 (EudraCT).

Státní ústav pro kontrolu léčiv má dle zákona o léčivech povinnost informovat Evropskou komisi a Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o detailech farmakovigilance. Je povinen předkládat roční zprávu o závažných nežádoucích reakcích. Je účastníkem na přípravě Evropského lékopisu. Je v pracovních skupinách členských států, Komise a agentury. Předkládá seznam odborníků pro práci v pracovních skupinách. Spolupracuje s Evropskou unií. Komisi a ostatním členským státům předkládá změny registru léčivých přípravků.

5.3 Etické komise

Původ etických komisí můžeme nalézt v USA, kde byl roku 1974 schválen zákon o vytvoření a funkci národní etické komise (Kopečná aj. 2009).

Dohled nad klinickým hodnocením v České republice zajišťuje Státní ústav pro kontrolu léčiv a etické komise (multicentrické – MEK a lokální – LEK). Pracují nezávisle na sobě – Státní ústav pro kontrolu léčiv se zaměřuje na dohled nad samotným léčivým přípravkem a návrhem klinického hodnocení, etické komise (EK) mají za úkol posuzovat etickou stránku studie, dohled nad zkoušejícími, jednotlivými studijními centry a měly by dbát na bezpečnost a práva pacientů. Pro zahájení klinického hodnocení je třeba obdržet od Státního ústavu pro kontrolu léčiv rozhodnutí o povolení provedení klinického hodnocení a souhlasné stanovisko od multicentrické, případně i od každé příslušné místní etické komise (pokud není shodná s MEK). Etickou komisi zřizuje buď přímo

zdravotnické zařízení, u kterého je ustanovena, nebo může být zřízena Ministerstvem zdravotnictví, přičemž v tomto případě jmenuje její členy ministr zdravotnictví (Martínková 2007).

O ustanovení etické komise vydávající stanoviska k multicentrickým klinickým hodnocením rozhoduje dle zákona o léčivech Ministerstvo zdravotnictví. Evidenci etických komisí vede Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv vyzývá na svých stránkách etické komise, aby pravidelně kontrolovaly seznam etických komisí, který je zde uveřejněn, a informovaly oddělení klinických hodnocení o případných změnách (SÚKL, 2019).

Úkolem etické komise je vykonávat právní, bezpečnostní a zdravotní ochranu pro subjekty účastnící se klinického hodnocení, a to především z etického pohledu. V. Norbert (2004) zmiňuje, že by se etická komise měla zaměřit zejména na to, zda zkoumaná otázka je významná z hlediska pokroku lékařské vědy, zhodnotit poměr přínosu a rizik pro jednotlivé pacienty, zda je zajištěna autonomie pacienta a zda návrh studie odpovídá současnému vědeckému pokroku.

Zákon o léčivech definuje etickou komisi jako orgán, jenž je nezávislým subjektem, který nepodléhá správnímu řádu. Skládá se nejméně z pěti členů, přičemž alespoň jeden musí být bez zdravotnického vzdělání či podobné lékařské kvalifikace, ale zároveň více jak polovina členů musí mít zdravotnické vzdělání. Dále musí být členem jeden externista, který není vázán pracovním vztahem se zdravotnickým zařízením, v němž bude klinické hodnocení probíhat.

Státní ústav pro kontrolu léčiv definoval požadavky na předkládání žádosti o stanovisko etické komise k provedení klinického hodnocení v KLHu EK 001, který je platný beze změny od 1. července 2009. Etické komise mají pro vydání svých stanovisek připravený vzor formuláře (SÚKL, nedatováno).

Zdravotnické zařízení musí oznámit vznik nové etické komise nejpozději do 30 dnů od založení, včetně informací o jejích členech. Ukončení činnosti mají etické komise povinnost nahlásit neprodleně (SÚKL, 2015).

V roce 2005 vznikl spolek Fórum českých etických komisí, jehož cílem je vzdělávat členy etických komisí, poskytovat bezplatné poradenství a spolupracovat s jinými organizacemi, kterých se činnost etických komisí dotýká (Fórum českých etických komisí, nedatováno).

Multicentrické etické komise

Multicentrické etické komise jsou jmenovány na základě rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví, které přihlíží ke stanovisku Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv sestavil obecná kritéria, která jsou posuzována při výběru nové multicentrické etické komise. Multicentrická etická komise musí být součástí většího zdravotnického zařízení s širokou terapeutickou oblastí, musí přijímat k posouzení alespoň 20 žádostí ročně, je schopná zajistit kvalitu dokumentace pro potřeby kontroly a auditu a její umístění splňuje rovnoměrné geografické rozdělení všech multicentrických etických hodnocení (SÚKL, nedatováno).

Multicentrických etických komisí je v České republice celkem 11 – Etická komise FN Motol, Etická komise FN Olomouc, Etická komise FN Hradec Králové, Etická komise při IKEM a Thomayerově nemocnici, Etická komise FN Brno, Etická komise Krajská nemocnice Liberec, Etická komise FN u sv. Anny v Brně, Etická komise Všeobecné fakultní nemocnice, Etická komise Vítkovické nemocnice a.s., Etická komise Fakultní nemocnice Ostrava, Etická komise Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Tento stav je platný od prosince 2018. První multicentrické etické komise byly vybrány v roce 2004. (SÚKL, 2018)

Pro dané klinického hodnocení se z těchto komisí libovolně vybere jedna, přičemž se většinou přihlíží k tomu, zda se v daném klinickém hodnocení nachází zkoušející, kterého by některá z těchto etických komisí zaštiťovala. Dále se pak žádá o stanovisko místní etická komise, která může být totožná s multicentrickou etickou komisí v případě, že zkoušejícího zaštiťuje. Přesto však ve stanovisku etické komise musí být zmíněno, že etická komise vydává stanovisko z pozice multicentrické a místní etické komise.

V případě, že jsou ve studii další zkoušející, žádá se i o stanovisko místní etické komise. V zařízeních, která mají vlastní etickou komisi a kde je tato etická komise ustanovena, je nutné žádat o dohled u této příslušné etické komise. Etické komise jsou zároveň povinné informovat o případném ukončení své činnosti všechny zadavatele klinických hodnocení, pro které působily jako etická komise.

Problém nastává v případě, kdy se studie účastní lékař, který nemá stanovenou místní etickou komisi. V praxi se tato situace řeší tím, že se u multicentrické etické komise požádá o zajištění dohledu na toto centrum i z pozice místní etické komise. V tomto případě se k dokumentaci předloží životopisy zkoušejících, registrace nestátního

zdravotnického zařízení a čestné prohlášení o vybavenosti pracoviště ve vztahu ke klinickému hodnocení, což ukládá KLH pro etické komise (SÚKL, 2009)

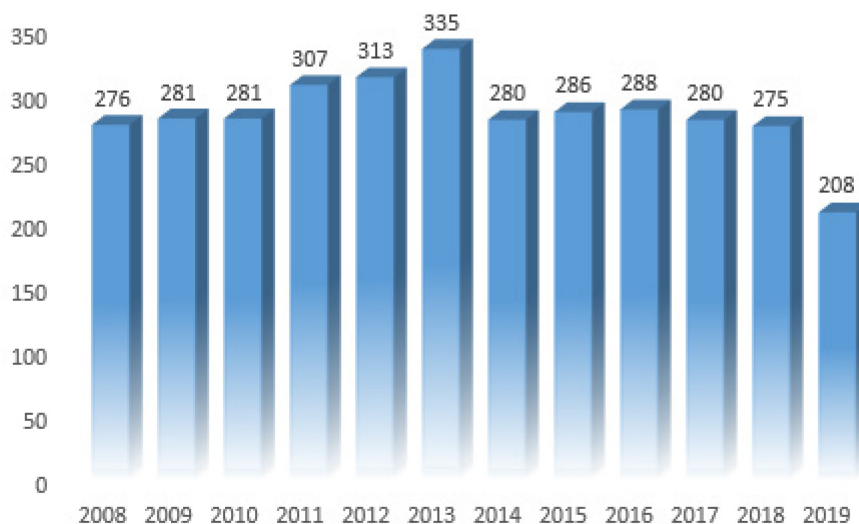
Multicentrická etická komise dle zákona o léčivech posuzuje podstatu klinického hodnocení, poměr přínosů a rizik, znění protokolu a souboru informací pro zkoušejícího, nábor subjektů, výběr zkoušejícího a dalších členů centra hodnocení včetně poskytovatele zdravotnických služeb, text informovaného souhlasu, pojištění klinického hodnocení, rozpočet pro zkoušejícího a zdravotnické zařízení, cestovní či jiné náhrady pro pacienty. Místní etická komise by se pak měla vyjádřit především k výběru zkoušejícího a dalších členů centra hodnocení včetně poskytovatele zdravotnických služeb.

6 Řízení organizací

Klinické hodnocení vede buď přímo zadavatel studie, případně může své povinnosti delegovat na smluvní výzkumné organizace.

6.1 Organizace zabývající se klinickým hodnocením v ČR

Ke dni 12. prosince 2019 bylo v databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv 1339 běžících klinických hodnocení (SÚKL, 2019). Klinická hodnocení mohou ohlašovat buď přímo zadavatelé, kteří disponují vlastním oddělením a experty pro tuto oblast, případně tuto práci delegují na smluvní výzkumné organizace. Dalším objednavatelem klinického hodnocení mohou být univerzitní či akademická pracoviště (Strnadová 2007).



Tabulka č. 1: počet předložených žádostí o povolení klinického hodnocení v České republice (SÚKL, 2020)

Roku 2005 došlo k založení Sdružení smluvních výzkumných organizací (ACRO) v České republice zabývajících se klinickým výzkumem a vývojem léčiv (Chin a Bairu 2011). Toto sdružení spolupracuje s Evropskou federací CRO (EUCROF). Členy tohoto sdružení jsou lokální pobočky globálních smluvních výzkumných organizací, jako například IQVIA, s.r.o., Chiltern International, s.r.o., PPD Czech Republic s.r.o., Covance Clinical and Periapproval Services LTD, Pharmaceutical Research Associates CZ, s.r.o., Medpace Česká republika, s.r.o., ICON Clinical Research, s.r.o. a PAREXEL International Czech Republic s.r.o. Všechny tyto organizace se dle hodnocení Pharma IQ umístily v první desítce nejlepších smluvních výzkumných organizací na světě (Pharma

iQ 2018). Mezi další členy patří např. CEPHA s.r.o., Pharmnet s.r.o., Premier Research s.r.o., či Prague Clinical Service s.r.o. (ACRO) (Henry 2018).

Chin a Bairu (2011) uvádějí, že v České republice byl v poslední dekádě zaznamenán nárůst smluvních výzkumných organizací o 30 %. Zároveň se však zmiňují o tom, že došlo ke stabilizaci v počtu podávaných žádostí o povolení klinického hodnocení a rozdělení firem na globální, středně velké a lokální firmy naznačovalo, že se trh nacházel v pozdní fázi růstu.

6.2 Ekonomický a politický vývoj v České republice

Porevoluční ekonomika České republiky, potažmo Československa, byla ovlivněna desítkami let komunistického řízení, což se podepsalo na její úrovni v porovnání s vyspělými zeměmi. Byli jsme silně industrializovaná země s vysokou energetickou náročností, ekologickou škodlivostí, nízkými zisky i mzdami, převládajícím monopolem, neexistujícím soukromým vlastnictvím, převažujícím těžkým průmyslem a chybějícím sektorem služeb. Porevoluční politika se tak musela věnovat liberalizaci trhu, ustálení ekonomiky a privatizaci státních podniků. Domácí trh ovlivnilo i otevření trhu konkurenčnímu zahraničnímu zboží, což působilo tlak na zvýšení kvality domácích produktů. Postupem času docházelo ke snižování úlohy zemědělství i průmyslu, a naopak ke zvyšování sektoru služeb. Privatizací došlo ke zvyšujícímu se počtu soukromých podnikatelů, kteří po roce 2000 produkovali přes třetinu hrubého domácího produktu, a obchodních společností, přičemž malé a střední společnosti tvořily přes polovinu hrubého domácího produktu. Až v roce 1994 došlo poprvé od roku 1989 k propadu v počtu živnostníků, což ukázalo první podnikatelské neúspěchy. Od roku 1995 pak pozvolna posilovala zaměstnanost v sektoru služeb, dále oslabovala pozice průmyslu a docházelo k uzavírání neefektivních podniků. Růst hrubého domácího produktu byl koncem 20. let pomalejší, docházelo i k jeho poklesu, přesto se česká ekonomika přiblížila západním zemím (Paleta 2006). V knize *GlobClinical Trials – Effective Implementation and Management*, která popisuje jednotlivé země ve vztahu ke klinickému hodnocení, se uvádí, že se český zdravotní systém vyznačuje relativně nízkými celkovými výdaji na zdravotnictví. Uvedená hodnota z roku 2007 je 6,8 % HDP oproti 8,9 % HDP v Evropské unii (Chin a Bairu 2011). Tato hodnota se za posledních deset let příliš nezvýšila, dokonce postoupila pouze o tři desetiny procenta na pouhých 7,1 % HDP. Průměr v Evropské unii

za tuto dobu vzrostl o sedm desetin jednotek na 9,6 % (OECD Health Expenditure and financing 2018).

Podnětem pro změny zdravotní péče v České republice byly sociálně demokratické systémy zemí západní Evropy. Do roku 1992 u nás působilo socialistické zdravotnictví, které se poté přeměňovalo na nový systém, který financoval zdravotnictví platbami zdravotního pojištění (Myant 2008). Z celkově 29 zdravotních pojišťoven, které v České republice fungovaly od roku 1993, jich aktuálně působí jen 7 (MZCR 2019). Nový systém zdravotní péče zvyšoval výdaje na zdravotné péči. Roku 1996 navrhl Václav Klaus singapurský systém, kde mají pacienti pouze omezený státní fond, který se dle potřeby kombinuje s financováním samotných pacientů. Tento návrh se setkal s velkým odporem, vzhledem k tomu, že tento systém se tolik odlišoval od české a evropské tradice. I v dalších letech se objevilo několik návrhů na spoluúčast financování zdravotních služeb, ale i ty byly zastaveny (Myant 2008). Až ministr zdravotnictví Tomáš Julínek zavedl od roku 2008 povinné vybírání regulačních poplatků, proti kterým se zvedla velká vlna odporu (ČLK 2009). Nakonec z těchto poplatků zůstal v platnosti jen poplatek 90Kč za pohotovostní služby (MZCR 2019).

Už Občanské fórum se svým heslem *zpátky do Evropy* dávalo najevo, že se v budoucnu chceme stát členem Evropského společenství. První asociační dohody podepsalo Československo s Maďarskem a Polskem roku 1991. Evropská rada roku 1993 odsouhlasila potenciální připojení zemí střední a východní Evropy k Evropské unii. Příhlašku ke členství v Evropské unii podal tehdejší předseda vlády Václav Klaus dne 17. ledna 1996. V roce 1997 vydala Evropská komise posudky připravenosti potencionálních nových členů a dále monitorovala celý přípravný proces. Roku 2003 došlo k vydání poslední hodnotící zprávy, kde bylo navrženo rozšíření Evropské unie o deset členů. Česká republika byla součástí rozšíření Evropské unie spolu s dalšími 9 zeměmi 1. května 2004 (Zenker nedatováno).

6.3 Technologický vývoj

Technologický pokrok je jedním z nejdůležitějších faktorů, který má vliv na celé řízení organizací. Záleží však na organizacích a jejich struktuře, zda a jak bude využit. Zvolené technologické využití ovlivní počet zaměstnanců, druh práce i eskalační strukturu v organizaci. Zároveň je třeba poukázat na to, že technologie nemohou vyřešit veškeré

problémy, které se v organizacích vyskytnou. Stále je zapotřebí lidský faktor, tedy pracovníci, kteří budou ve spolupráci se systémy umět problémy správně detekovat, eskalovat a případně zajistit preventivní kroky (Keller 2007).

Ačkoliv technologická vybavenost nemá přímý vliv na růst organizace či počet zaměstnanců, zvyšuje jak celkový podíl manažerů vůči zaměstnancům, tak i počet manažerů na jednotlivých úrovních (Keller 2007).

Počítače a telefony se s časem začaly používat na všech kancelářských pozicích a staly se běžnou součástí organizační komunikace. Tento jev podstatně ovlivnil změny v celé společnosti, zejména se organizacím zvedly náklady na práci s informacemi (Keller 2007).

S pomocí moderních technologií se snížil čas na přenos i rychlost vyhledání informací, protože může být přenesena okamžitě, ať už telefonicky, faxem, skenem či e-mailem. Dokumenty jsou zapisovány, kopírovány, šířeny a skladovány elektronicky – šetří se náklady i prostory na jejich skladování. Čas na vzájemnou komunikaci se zrychlil z původních měsíců, týdnů či dnů na pouhé minuty.

S postupem času se i v rámci klinického hodnocení vyvinulo mnoho systémů, které organizacím napomáhají zapisovat, sledovat a zpracovávat informace či výstupy. Jan Keller však klade otázku (2007, s. 151): „*Nevedou požadavky standardizace informací pro potřeby strojového zpracování dat k nepřiměřenému ochuzení obsahu a hodnoty zpráv nutných pro zajištění chodu organizací?*“. Informace, které jsou v klinickém hodnocení zpracovávány systémy a lidským faktorem vkládány jen dle systémové potřeby, jsou konzultovány na telekonferencích, které se pravidelně konají s jednotlivými zadavateli napříč celým světem (Keller 2007).

Technologie také ovlivnily čas a místo výkonu práce. Je možné spojovat zaměstnance z různých koutů světa a ve stejný čas je možné řešit problém, který se odehrává na jiném místě. Zaměstnavatelé tak mohou nabídnout flexibilní pracovní dobu a místo výkonu práce. V poslední době je velmi moderní práce z domova, kdy je kontrola této práce centralizována (Keller 2007). Možnost výkonu práce z různých míst je také promítnuta v poslední aktualizaci ICH GCP E6 R2, která nabízí organizacím zabývajícím se klinickým hodnocením vykonávání centralizovaného či kombinovaného monitoringu (EMA 2016).

6.4 Vývoj v řízení organizací

Chris Grey ve své knize *Studying Organizations* zmiňuje Carnhallovo vyjádření z roku 1995, že jedině, co se v našem měnícím se světě nemění, je změna (Grey 2016). Že stabilita, kterou se korporátní svět projevoval v 50. a 60. letech, dala prostor k vývinu a ke globální soutěži, technologické inovaci a změně, limitovaným alokacím, privatizaci v soukromém sektoru a mnoha jiných oblastech. I po více než 20 letech polemizuje Carnhall znovu nad změnami a ptá se, zda by vůbec někdo nesouhlasil s tvrzením, že žijeme v době rapidních změn. Tuto větu použije o dalších více než 10 let později a přemítá, zda by někdo nesouhlasil, že žijeme v době rapidní, pokračující a současné změny (Grey 2016).

Grey (2016) také zmiňuje, že téměř vždy, když potká manažery či studenty managementu, tak všichni používají tu samou frázi, že se svět mění čím dál tím rychleji a organizace musí s ním. Měnící se management je snahou organizací měnit se v reakci na aktuální nebo předpovídající změnu prostředí. A tyto změny nejsou dobrovolné, protože organizace, které by adekvátně nezareagovaly na změnu prostředí, nemohou přežít.

Rozhodnutí, jaký zvolit typ změny, a metoda, jak těchto změn dosáhnout, bude vždy záležet na dané situaci. Někdy to může být změnou produktu nebo marketingu již existujícího produktu, jindy to jsou nové technologie nebo geografická relokace (Grey 2016).

Jan Keller uvádí, že názory na budoucí vývoj utváření organizací se liší. Jednak zmiňuje optimistické názory, které tvrdí, že v budoucnosti může dojít k pozvolné decentralizaci, stereotypní práce bude vykonávána počítači, od pracovníků se bude vyžadovat vyšší kreativita při řešení jednotných úkolů, dojde k uvolnění přísných organizačních forem a bude upřednostňována individualita zaměstnanců. Pesimistické postoje však upozorňují, že jsou to naopak organizace, kdo utváří individualitu zaměstnanců už jejich nástupem do organizace. Upozorňují, že zejména u nadnárodních korporací dochází k odosobnění zaměstnanců a byrokratické uvolnění očekávají jen u malého počtu specialistů. Decentralizaci považují za náročný proces, který by potřeboval velké množství řídicích a koordinujících osob (Keller 1996).

7 Budoucnost hlášení klinického hodnocení a vývoje řízení

7.1 Očekávané změny v hlášení klinického hodnocení v České republice

Hlášení klinického hodnocení v České republice se v poslední době odvíjí především v návaznosti na reakci světových trendů a vývoje hlášení klinického hodnocení v Evropské unii. Systém hlášení v jednotlivých zemích byl natolik složitý, že se neustále zvyšovala potřeba tento systém sjednotit.

Česká republika v současnosti vyčkává na účinnost nařízení evropského parlamentu a rady (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků, které se odvíjí od spuštění webového portálu pro klinické hodnocení. Právě spuštění tohoto portálu prodlužuje datum účinnosti nařízení. Původně Evropská léková agentura zmiňovala, že nová legislativa bude účinná nejdříve 28. května 2016. Další informace byla, že účinnost nařízení bude nejpozději v říjnu 2018. Jelikož má portál technické problémy s nastavením IT systémů, musel být i říjnový termín roku 2018 odložen na rok 2020 (Evropská komise 2019). Jakmile bude nařízení účinné, v České republice vejde v účinnost také aktualizace zákona o léčivech 66/2017 a aktualizace vyhlášky 229/2008 Sb. O výrobě a distribuci – 180/2019. Státní ústav pro kontrolu léčiv v připravuje v roce 2020 aktualizaci KLHu-20 – Žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení. Nová verze bude již šestou verzí tohoto pokynu. Poslední revize byla v lednu 2013 (SÚKL, 2013).

Udává se, že v letech 2007–2011 byla průměrná doba schválení klinického hodnocení 152 dní. Cílem této legislativy je harmonizace schvalovacího procesu a zavedení společného hodnocení pro mezinárodní klinická hodnocení. Součástí tohoto procesu je společná legislativa, jednotný portál spravovaný Evropskou komisí a postup rychlého hodnocení zahrnující všechny členské státy a přesné časové lhůty. Hodnocení bude probíhat ve třech krocích: validace, hodnocení, rozhodnutí. Stejně jako u procedury VHP, i zde bude fungovat referenční stát. Směrnice 2001/20 / ES zůstane v platnosti ještě 3 roky po účinnosti nařízení. (Tenti aj., 2018)

7.2 Brexit

Rozhodnutí o odloučení Velké Británie z Evropské unie vzešlé z referenda konaného v červnu roku 2016 znamenalo pro klinické hodnocení velké změny. Státní

ústav pro kontrolu léčiv připravil pro zadavatele klinických hodnocení na svých stránkách samostatnou sekci a informoval o potřebných krocích na svých seminářích.

V rámci brexitu muselo klinické hodnocení zareagovat ve dvou oblastech. První se týkala povinnosti, aby finální místo odpovědné za propouštění šarží bylo umístěno v Evropské unii. Druhou byla povinnost, aby sídlo zadavatele, případně zástupce zadavatele, bylo v Evropské unii. Tyto změny stanovil Státní ústav pro kontrolu léčiv jako podstatné, a je tedy nutné je nahlásit nejpozději 30 dní před oficiálním výstupem Velké Británie z Evropské unie (SÚKL 2019).

Clinical Trial Facilitation and Coordination Group vydala 14. června 2019 prohlášení k postupu posuzování VHP procedury v případě účasti Velké Británie. V prohlášení je uvedeno, že Velká Británie nesmí být zvolena jako referenční stát v nových aplikacích. U běžících studií, kde Velká Británie působila jako referenční stát, musel být zvolen nový referenční stát. Uvádí se doporučení pro zadavatele a žadatele o posouzení, aby překontrolovali, zda brexit nebude mít dopad na předloženou dokumentaci. (HMA, 2019)

8 Výzkumná část

Výzkumnou část jsem se rozhodla provést za pomoci kvalitativní metody. Pro výstup z kvalitativního výzkumu je typické, že se nepoužívá kvantifikativní či statistická analýza, ačkoliv je možné data kvantifikovat (Strauss a Corbinová 1999). Kvalitativní výzkum se zakládá na hloubkových datech, používá slova a text, může vycházet z rozhovorů, pozorování a údajů z dokumentů. Výstupem takového výzkumu je popis sociální reality (Švaříček a Šedřová 2014).

8.1 Výzkumná technika

Pro vypracování výzkumu jsem původně chtěla zvolit jen techniku hloubkových rozhovorů, kterou bych doplnila analýzou dokumentů. Při hloubkovém rozhovoru získáváme údaje v přirozené podobě (Švaříček a Šedřová 2014). Mým cílem bylo hledat ve výzkumu odpovědi na následující otázky:

- Jaké všeobecné a zásadní změny se udály v hlášení klinického hodnocení?
- Jaké byly změny obsahu dokumentace potřebné pro hlášení klinického hodnocení?
- Jaký byl dopad těchto změn na řízení v organizacích zabývajících se klinickým hodnocením?
- Jak je pracovníky sledován vývoj nové evropské legislativy?
- Jak se organizace připravují na příchod nové evropské legislativy?
- Jaké změny se očekávají s příchodem nové evropské legislativy?

Pro metodu hloubkových rozhovorů jsem si připravila polostrukturované otázky, jež obsahovaly pečlivě zvolené dotazy k tématům, které vycházely z podnětů získaných během studia dokumentů citovaných v teoretické části diplomové práce. Otázky, které jsem si pro rozhovor připravila, mi byly návodem pro to, jak si s každým respondentem udržet strukturu rozhovoru, ale zároveň jsem tím respondentům ponechávala dostatek volného prostoru pro popsání osobní zkušenosti a rozvinutí výzkumného tématu. Tuto metodu jsem pilotně vyzkoušela na rozhovorech se dvěma kolegyněmi a následně provedené reflexi.

Otázky pro polostrukturovaný rozhovor:

1. Pohlaví
2. Věk

3. Vzdělání
4. Jak dlouho pracuješ/pracujete v KH?
5. Pracuješ/pracujete někdy z domova?
6. Můžeš/můžete popsat jednotlivé pozice, na kterých jsi/jste pracoval a souvisely s hlášením klinického hodnocení, včetně náplně práce? Prosím uveď/uveďte, zda pozice byla v CRO či u zadavatele.
7. Můžeš/můžete popsat zásadní změny v hlášení klinického hodnocení, které se staly za dobu Tvého působení v KH? Jak to ovlivnilo Tvou/Vaší práci?
8. Můžeš/můžete popsat, jak se změnil obsah dokumentace pro ohlášení/povolení KH za dobu Tvého působení v KH? Jaké byly změny této dokumentace z etického pohledu?
9. Jak se tyto změny dotkly řízení KH v organizacích, ve kterých jsi/jste pracoval?
10. Jak se měnila náplň Tvé/Vaší práce? Zůstával jsi/jste na stejné pozici? Pokud ne, z jakého důvodu? Na jakou pozici jsi/jste byl přesunut?
11. Sledujete vývoj nové evropské legislativy? Pokud ano, jakým způsobem?
12. Přípravuje se Vaše organizace na novou evropskou legislativu? Pokud ano, jak (školení, nové pracovní pozice)?
13. Jaké změny očekáváte vzhledem k nové evropské legislativě?

Vzhledem k tomu, že jsem při prvních rozhovorech zaznamenala u obou respondentek problém s rozpomínáním, rozhodla jsem se pro změnu výzkumné strategie a k technice hloubkových rozhovorů jsem přidala použití ohniskové skupiny, tzv. *focus group*, kterou je vhodné užít pro sledování skupinového fenoménu (Švaříček a Šed'ová 2014). Jedná se o „metodu, pomocí které získáváme data za využití skupinových interakcí, které samovolně vznikají a probíhají v debatě na předem určené téma” (Švaříček a Šed'ová 2014, s. 185).

Pro metodu focus group jsem si připravila následující otázky:

- Můžeš/můžete popsat zásadní změny v hlášení klinického hodnocení, které se staly za dobu Tvého/Vašeho působení v KH? Jak to ovlivnilo Tvou/Vaší práci?
- Můžeš/můžete popsat, jak se změnil obsah dokumentace pro ohlášení/povolení KH za dobu Tvého působení v KH?
- Jak se tyto změny dotkly řízení KH v organizacích, ve kterých jsi/jste pracoval?

- Měnily se nějakým způsobem pracovní pozice ve spojitosti se změnami v hlášení KH a změnou v požadavcích na dokumentaci?
- Sledujete vývoj nové evropské legislativy? Pokud ano, jakým způsobem?
- Připravuje se Vaše organizace na novou evropskou legislativu? Pokud ano, jak (školení, nové pracovní pozice)?
- Jaké změny očekáváte vzhledem k nové evropské legislativě?

Původně jsem metodu focus group chtěla použít i pro sesbírání dat s osobami, které nepracují v naší organizaci, ale nakonec jsem od tohoto záměru ustoupila, protože mezi cizími osobami, které pracují v různých organizacích, by mohlo dojít k tomu, že by se necítily důvěrně a nechtěly by sdělit veškeré detaily, především z obavy šíření interních informací. Zbytek respondentů tak rovněž poskytl informace na základě provedených hloubkových rozhovorů.

Pro dodržení etických podmínek výzkumu jsem respondentům poskytla informovaný souhlas. Vytvořila jsem samostatný informovaný souhlas pro rozhovor a samostatný pro metodu focus group. Před nahráváním rozhovorů jsem znovu ještě jednou zmínila, že rozhovor bude nahráván, ale nahrávka bude použita pouze pro účely této diplomové práce a veškeré informace budou anonymní.

Údaje z rozhovorů a údaje získané metodou focus group jsem doplnila analýzou dokumentů upravující podmínky pro hlášení klinického hodnocení. V analýze dostupných dokumentů jsem se zaměřila na sledování jejich vývoje a změny v čase.

8.2 Cíl výzkumu a výzkumná otázka

Cílem mého kvalitativního výzkumu bylo na základě polostrukturovaných hloubkových rozhovorů, pomocí metody focus group a analýzou dokumentů zkoumat, jakým směrem se z pohledu pracovníků klinického hodnocení ubíralo hlášení klinického hodnocení v posledních 30 letech, v jakých oblastech došlo k nejzásadnějším změnám, jak se měnily požadavky na samotné hlášení, co tyto změny znamenaly v praxi a jaký dopad měly na řízení v organizacích zabývajících se klinickým hodnocením. Zvolila jsem si následující výzkumnou otázku: *Jak se z pohledu pracovníků a na základě analýzy legislativních dokumentů vyvíjelo hlášení klinického hodnocení a jaký byl dopad tohoto vývoje na řízení klinického hodnocení?*

8.3 Respondenti

Hlavní kritérium pro výběr respondentů byla zkušenost s hlášením klinického hodnocení a doba působení v tomto oboru, kterou jsem si stanovila na minimálně 5 let. Pro výběr respondentů jsem záměrně neměla podmínku, že musí momentálně pracovat v oblasti hlášení klinického hodnocení, abych tím nevynechala ze vzorku někoho, kdo se vlivem změn z oblasti hlášení klinického hodnocení či z jiných důvodů ocitl na jiné pracovní pozici, ale má zkušenosti s touto náplní práce. Pro výběr respondentů nebylo možné stanovit ani konkrétní požadovanou pozici, protože každá organizace nazývá tuto pozici jinak a v každé firmě se náplň této pozice mírně odlišuje.

Hledala jsem tedy pracovníky klinického hodnocení, kteří mají jakoukoliv zkušenost v oblasti hlášení klinického hodnocení ve sledovaném období. Nejprve jsem oslovila zaměstnance naší organizace, kteří byli ochotní se výzkumu účastnit. Nakonec jich bylo 7. Pro získání dalších respondentů jsem volila metodu sněhové koule, kdy jsem respondenty požádala o kontakt na další osoby, které by mohly mít zkušenost a byly by ochotné se o ni podělit pro potřeby této diplomové práce. Takto jsem se dostala k dalším 4 respondentům. I přesto, že pracuji na nové pozici, která není téměř v kontaktu s mým původním pracovním týmem (který má za úkol hlášení klinického hodnocení v ČR), snažila jsem se doplněním externích respondentů vyhnout možnosti, že v případě, kdy by všichni respondenti byli moji kolegové, mohlo dojít k tomu, že budou mít větší tendenci stěžovat si na interní procesy v organizaci, řešit aktuální situaci v týmu apod. Sesbíraná data by tím tak mohla být zkreslená.

Celkově se tohoto výzkumu účastnilo 11 osob, které pracovaly na nejrůznějších pozicích v rámci klinického hodnocení. Pozice zde nebudu vyjmenovávat, zejména proto, že každá organizace je nazývá jinak, ale mohu zmínit, že v průběhu času pracovaly na asistentských, monitorských, start-upových a manažerských pozicích. Rozhovoru se účastnili také dva současní manažeři a jeden monitor klinického hodnocení. Všichni respondenti měli vysokoškolské vzdělání, byli ve věku od 32 do 56 let, přičemž průměrný věk respondenta byl 39,82 let. Doba působení v klinickém hodnocení se pohybovala od 6 do 19 let, v průměru to bylo 13,36 let.

Vzhledem k tomu, že první respondentky měly při rozhovoru potíže s rozpomínáním, rozhodla jsem se pro sběr dat využít metodu focus group. Focus group jsem uspořádala v konferenční místnosti naší organizace a pozvala kolegy z oddělení hlášení klinického hodnocení. Ačkoliv tyto osoby nyní působí v jednom oddělení, ve

stejně organizaci, měly odlišné vysokoškolské vzdělání, věk, pracovní zkušenosti i dobu působení v klinickém hodnocení. Ohniskové metody se účastnil jeden biolog, dva lékaři, jeden právník a další dva vysokoškolsky vzdělaní kolegové.

Z genderového hlediska byl výběr respondentů složitý, protože v klinickém hodnocení pracuje poměrně malé množství mužů. Ačkoliv pohlaví nebylo kritériem pro výběr respondentů, účastnili se jej nakonec jen 2 muži. Jeden pracuje v organizaci, ve které pracuji já, a jeden pracuje v konkurenční smluvní výzkumné organizaci. Z níže uvedené tabulky vyplývá jediné zásadní kritérium, a to je délka působení respondentů v klinickém hodnocení. Zbývající údaje ponechávám spíše pro lepší orientaci. Pro zachování anonymity jsem respondentům přiřadila pouze čísla od 1 do 11.

Respondent	Pohlaví	Pozice	Vzdělání	Věk	Délka působení v KH	Práce z domova
č. 1	Žena	Associate	VŠ	32	14	2x týdně
č. 2	Žena	Associate	VŠ	38	14	2x týdně
č. 3	Žena	Manažer	VŠ	56	19	1x týdně
č. 4	Žena	Associate	VŠ	42	19	2x týdně
č. 5	Muž	Associate	VŠ	31	6	1x týdně
č. 6	Žena	Associate	VŠ	34	6	1x týdně
č. 7	Žena	Associate	VŠ	42	19	2x týdně
č. 8	Žena	Associate	VŠ	43	14	Jen práce z domova
č. 9	Muž	Manažer	VŠ	42	16	Jen práce z domova
č. 10	Žena	Monitor	VŠ	40	10	2x týdně
č. 11	Žena	Associate	VŠ	38	10	Jen práce z domova

Tabulka č. 2: přehled respondentů

8.4 Reflexe sběru dat

První dva rozhovory mi poskytly kolegyně, které dobře znám. Rozhodla jsem se tak úmyslně, protože jsem si rozhovor potřebovala vyzkoušet, chtěla jsem vědět, zda otázky polostrukturovaného rozhovoru jsou opravdu dobře sestaveny, respondent bude mít dostatek prostoru pro rozhovor a nebude třeba něco pozměnit. Také jsem při rozhovoru s kolegyněmi sama pociťovala menší stres, respondentky ve mně měly důvěru a atmosféra byla uvolněná. Já se ale o to víc soustředila na to, abych byla nestranná. Dávala jsem si pozor také na neverbální komunikaci, snažila jsem se volit jen jednoduchá gesta, kterými

bych podporovala respondenta v plynulém povídání. Rozhovor jsem vždy se souhlasem respondenta nahrála na diktafon. Uvádí se, že nahrávání záznamu může badatele znervóznit (Švaříček a Šed'ová 2014), ale po několika minutách rozhovoru mě samotnou nervozita přešla, a i respondentky jako by zapomněly na jeho přítomnost. Rozhovory jsem celé přepsala, jak je pro provedení výzkumu doporučováno (Švaříček a Šed'ová 2014), a i když k přepisu došlo vždy v den nebo následující den po rozhovoru, byla jsem překvapena i vlastním vystupováním, například tím, že jsem vstoupila do rozhovoru a respondentce vzala myšlenku. Výhodou bylo, že píšu všemi deseti a rozhovory jsem, i přes jejich velký obsah, zvládla bez problémů přepsat. „*Zpravidla deset minut rozhovoru přepisuje badatel 50-60 minut* (Švaříček a Šed'ová 2014, s. 181).

Nejednou se mi stalo, že nejvíce informací respondentka odpověděla až v okamžiku, kdy jsme rozhovor ukončily. Jako by měly potřebu rychle sdělit vše, co nestihly během rozhovoru. Je také možné, že vliv mohl mít i diktafon. Respondenti mohou být nervózní, protože netuší, ke komu se nahrávka dostane a mohou během rozhovor odpovídat zdvořile (Švaříček a Šed'ová 2014).

Některé odpovědi, např. na očekávaný trend nové evropské legislativy, se shodovaly. To ale může být dáno i tím, že se všichni pracovníci klinického hodnocení účastní stejných školení Státního ústavu pro kontrolu léčiv, jehož zaměstnanci zde s pracovníky klinického hodnocení sdílí svá vlastní očekávání.

Zejména od kolegů jsem měla dojem, že čekají nápovědu na otázky, jako bych je zkoušela. V některých případech jsem i cíleně lhala, že si něco nepamatuji, abych je víc donutila se nad odpovědí zamyslet. Poté, co první respondentky měly problém s rozpomínáním se na minulost, došla jsem k závěru, že do výzkumu bude vhodné zařadit metodu focus group.

Jak jsem již zmínila, i pro tuto metodu jsem si připravila otázky, které jsem chtěla skupině předložit. Moderátorem jsem byla já sama a byla jsem z této role nervózní, protože jsem si ji nikdy předtím nevyzkoušela. Snažila jsem se alespoň co nejlépe teoreticky připravit.

Diskuze focus group proběhla v zasedací místnosti kanceláří organizace, ve které pracuji. Konala se v odpoledních hodinách (po oficiální pracovní době), kdy je v kanceláři klid a pracovní den se chýlí ke konci. Pro focus group jsem zajistila občerstvení, diktafon a připravila informované souhlasy pro všechny účastníky. Termín byl stanoven týden předem a všem přišla elektronická pozvánka do kalendáře, kterou jsem den před setkáním

připomněla. Nebylo třeba připravovat např. jmenovky, protože zaměstnanci se vzájemně velmi dobře znají. K diskuzi jsem pozvala pracovníky, kteří pracují na hlášení klinického hodnocení, někteří z nich v minulosti pracovali na monitorských pozicích či na Státním ústavu pro kontrolu léčiv. Nakonec se diskuze účastnilo 6 osob – jedna manažerka a pět pracovníků hlášení klinického hodnocení, přičemž dvě respondentky se již účastnily pilotních hloubkových rozhovorů. Chtěla jsem tím podpořit jejich zkušenost s rozhovorem a dopřát možnost rozvinout téma. Přítomnost manažera mohla být pro přítomné respondenty částečnou bariérou, na druhou stranu také mohla podpořit účastníky ve snaze odpovídat co nejvíce podle skutečnosti a prokázat znalosti nejen z minulosti, ale zejména o budoucí evropské legislativě. Respondenti seděli v zasedací místnosti ve tvaru U a já jsem seděla v čele. Poté, co jsme oficiálně zahájili naše setkání, jsem všechny požádala o podpis předloženého informovaného souhlasu. Skupině jsem představila téma výzkumu a cíl své diplomové práce. Pro diskuzi jsem uvedla pravidla, která jsem vyžadovala – aby vždy mluvil jen jeden z účastníků, že nám nejde o to, hodnotit, co je a co není dobře, a že je možné i s někým nesouhlasit, pokud cítíme, že to tak je. Sledovala jsem, kdo mluví, a vyzvala i ty, kdo se k tématu nestihli vyjádřit. Co se týče otázek, používala jsem podobná témata jako v polostrukturovaném rozhovoru. Před ukončením diskuze jsem znovu shrnula témata této diskuze a vyzvala, zda ještě někdo nechce něco dodat. Na konci jsem všem poděkovala za přínosné podněty a rozloučila se s nimi.

Celkově jsem se setkala s vřelým přijetím tématu tohoto výzkumu, zejména u kolegů, kteří se na focus group připravovali; a dokonce jsem je před samotnou diskuzí zaslechla, jak téma mé diplomové práce řeší.

Analýza dokumentů probíhala především z historického hlediska. Snažila jsem se pátrat po archivních či starších verzích dnes platných dokumentů, případně hledat, jaké dokumenty byly v průběhu času zrušeny a nahrazeny. Dokumenty jsem analyzovala tak, že jsem sledovala jejich historický vývoj a porovnávala tyto dokumenty s dnešní platnou verzí. Využívala jsem databáze naší organizace, ale i ta byla časově omezená, proto nebylo možné se dostat k některým starším dokumentům.

8.5 Analýza sesbíraných dat

Pro kvalitativní analýzu sesbíraných dat jsem zvolila tzv. metodu vytváření trsů. Metoda vytváření trsů rozdělí sesbíraná data do skupin na základě podobnosti, která může

být tematická, časová nebo prostorová. Podle těchto podobností, které se nám opakují, spojíme nalezené překryvy do jednoho okruhu (Miovský 2006). Výroky jsem tak rozdělila do skupin tematické podobnosti a srovnávala jejich vývoj v čase. Ráda bych upozornila, že uvedené výpovědi respondentů mají často specifický jazyk používaný v rámci klinického hodnocení. Jelikož se v tomto oboru pracuje s anglickým jazykem, tak se zde běžně používají anglické výrazy v kombinaci s češtinou.

Po sesbírání veškerých údajů, jejich analýze a rozboru, jsem se rozhodla výstup uspořádat do následujících okruhů:

- Vývoj tzv. start-up pracovní pozice.
- Změny ve způsobu předkládání dokumentace.
- Změna seznamu a obsahu předkládané dokumentace.
- Informovaný souhlas.
- Vývoj dokumentů z etického hlediska.
- Změny v řízení klinického hodnocení.
- Příprava organizací a předpokládané změny v řízení vzhledem k budoucí společné evropské legislativě.

Vývoj tzv. start-up pracovní pozice

Z rozhovorů s respondenty vyplynulo, že v minulosti nebyla ve většině organizací start-up pozice vůbec zastoupena. Tuto práci často vykonávali přímo monitoři klinického hodnocení. Například respondentka č. 1, která v roce 2004 pracovala jako koordinátorka na jednom z center klinického hodnocení, uvedla, že za některá hlášení zodpovídají dle legislativy přímo zkoušející lékaři (investigátoři): „...*tam tenkrát bylo minimum hlášení, spíš v průběhu studie z povinnosti investigátora. Třeba zahájení prvního pacienta na centru. Podání bylo minimum, to dělali monitoři.*“ Rovněž respondentka č. 2, která v roce 2004 pracovala pro jednu smluvní výzkumnou organizaci, uvádí: „*Jako asistentka monitora jsem dělala i na podání, respektive pomáhala monitorům posílat balíčky na SÚKL a etiky.*“ Respondentka č. 8 v roce 2008 zachytila stejnou dělbu práce ve farmaceutické organizaci: „*Pracovala jsem pro klinický tým farmaceutický společnosti, kde monitoři ve spolupráci s managerem dělali podání sami. Bylo to všechno podání, i iniciální podání.*“ Stejnou informaci uvedla i respondentka č. 4 z roku 2006: „*V té firmě, kde jsem tenkrát pracovala, tak tam si to monitoři dělali všechno sakumprask a už tenkrát mě musel šéf nahlašovat jako osobu pověřenou k podávání na SÚKL.*“

V některých organizacích byla start-up pozice zavedena, ale náplní práce byla jen příprava iniciální dokumentace. Za předkládání dodatků a veškerých hlášení v průběhu studie byl dále zodpovědný monitor. Jak uvádí respondentka č. 8 z jiné smluvní výzkumné organizace pro rok 2005: „Už v tu dobu mělo to CROčko svoje submission oddělení, které předkládalo iniciální podání a monitor dělal zbytek té práce. Dělal dodatky, ale iniciální podání dělalo to oddělení. Dělalí SUKL i etiky. Ale postupem času, protože tenkrát těch CRO bylo na českém trhu mnohem méně, tím, jak se zvětšoval trh a přicházeli i jiná CROčka, tak tam probíhaly i zúžení těch specializací. Ale tenkrát bylo v roce 2005 běžné, že i některé farmafirmy měly svá oddělení, které si to dělaly samy, a hrozně záleželo, o které klinické hodnocení, který léčivý přípravek se jednalo.“

Respondent č. 9, který pracoval od roku 2000 pro jednu farmaceutickou společnost, uvádí další příklad toho, jak byla práce rozdělena. V tomto případě monitoři nepředkládali dokumentaci na Státní ústav pro kontrolu léčiv, ale pouze na etické komise, ačkoliv se podíleli na její přípravě: „Já jsem na té první pozici nepodával na SUKL, my jsme tam na to měli vlastní oddělení (farmafirma). Dělal jsem dohromady monitora i podávání na etiky. My jsme si dělali podání na multicentrickou, na lokální a připravovali jsme podklady pro toho člověka, kterej to podával na SÚKL a on to potom podal. To se podle mě dělalo z toho důvodu, aby tam byl jen jedinej člověk, kterej by si nima komunikoval, protože to byla vyšší instance.“ Stejnou informaci uvádí respondentka č. 3 s potvrzením respondentky č. 4 z jedné smluvní výzkumné organizace: „Já se přiznám, že na SUKL jsem moc nepodávala, nicméně mám zkušenost z roku 2000 s podáváním na etické komise, to máme tady s respondentkou č. 4 stejnou zkušenost.“

S postupem času, vzhledem k nárůstu různých norem a požadavků pro hlášení klinického hodnocení, docházelo k tlaku na potřebu oddělit start-up aktivity od práce monitora, který už nemohl pokrýt obě tyto činnosti. V některých malých organizacích však původní systém funguje i v dnešní době. Respondentka č. 3 uvádí: „Já když nastoupila, to byl tak rok 2008, tak holky dělaly SÚKL a my jsme si dělali, monitoři, podání na etiky. I tady. No a podle mě se to, kdy se to tak touhle dobou mohlo oddělit. Nějakejch takovejch 10 let to bude. Všeobecně tak v letech 2005–2010 začala vznikat ta startup pozice. Ačkoliv u těch malejch firem, ty to do i dnes možná dělaj všechno.“ A respondentka č. 1 potvrzuje: „Někde v malejch firmách ten start-up dělá dodnes jen iniciální a ty amendmenty už dělaj ty monitoři.“

Důvodem pro oddělení Start-up aktivit od náplně práce monitora byla zejména narůstající administrativa a přibývající požadavky na úpravu jednotlivých dokumentů. Cílem této separace mělo být zejména zefektivnění a zrychlení celého procesu start-upového procesu. Respondent č. 9 uvedl: *„Většina firem tyhle činnosti předala na start-up. Dnes už to monitoři téměř nikde nedělají. Já si myslím, že to vycházelo z toho, aby se zvýšila efektivita. Nám to tenkrát trvalo hrozně dlouho. Mně například to trvalo hrozně dlouho. A pak když tam byl takovej člověk jako já, kterej se v tom ryl, trvalo mu to dlouho, tak to bylo neefektivní.“*

V posledních letech se projevuje trend u farmaceutických společností rušit jejich vlastní oddělení zaměřené na hlášení klinického hodnocení – start-up aktivity. Tento úkol delegují na smluvní výzkumné organizace. V těch případech, kdy si tuto aktivitu ponechávají, pak to bývá jen hlášení na regulační úřady a farmakovigilance. Respondentka č. 4 uvádí: *„Vždyť si vem, jak to je už všude zrušený. A poslední ted' byly ty XY. Tam taky zrušili celý start-up oddělení. Většina farmafirem si dlouho nechávala hlášení SAE a měly, nebo mají, vlastní oddělení hlášení farmakovigilance.“*

Změny ve způsobu předkládání dokumentace

Jednou z nejčastěji uváděných změn v rámci hlášení klinického hodnocení byla změna ve způsobu předkládání dokumentace. Veškerá dokumentace se v minulosti předkládala v papírové podobě. Tato výpověď se shodovala u všech respondentů. Současný trend globalizace a zrychlování procesu je znatelný. Respondentka č. 2 tuto situaci vystihuje: *„Dřív bylo na všechno víc času – nebyly skeny, nepoužíval se e-mail. Posílalo se vše poštou a všichni s tím byli srozumění. Dnes tím, že zadavatel moc dobře ví, že to jde poslat elektronicky, doktor to podepíše a pošle zpět, člověk je schopen mít dokument během dne zpátky. Strašně se to zrychlilo díky využití elektroniky – i ty doktory ta doba dohnala, že si na to zvykli a začli to používat. O to větší tlak je ze strany sponzorů.“*

Respondentka č. 11 uvádí: *„To podání, který se tehdy ještě fyzicky vozilo na SUKL, bylo papírový, nebyly žádné elektronický databáze, všechno se fyzicky vozilo, a to jsme dělali právě my.“* Pro další pozici, na které pracovala, už uvádí přesun odpovědnosti doručování balíčku na Státní ústav pro kontrolu léčiv na kurýry: *„Tam se změnilo to, že se na SUKL posílalo messengerem, elektronický podávání, co si já pamatuji, tak taky ještě úplně nebylo. Všechno šlo papírově.“* Využívání kurýrů v dnešní době zmínili všichni respondenti.

Předkládání v papírové podobě vyžadovalo vyšší časovou náročnost na přípravu balíčků. Dle respondentky č. 8: *„Jak SÚKL, tak etické komise – tenkrát právě ještě i SÚKL – požadoval vše v papírové podobě, lokálně se všechno platičkovalo a připravovalo se to v kanceláři. Pokud nás bylo víc, tak jsme si práci adekvátně rozdělovali, někdo dělal SÚKL, někdo etiky. Všechno bylo papírově, kdy ty kopie všech těch papírů, ty jsme třídili do country šanonů, do kterých jsme kopírovali to, co se podávalo. Bylo to náročné zorganizovat to časově, takže když byla ta velká podání, iniciální nebo dodatků, tak jsme potřebovaly třeba 3 dny na to, než se to zkompletuje.“*

Pokud vezmeme v úvahu, že příprava dokumentace byla odpovědností monitorů, kteří měli i jinou náplň práce, než jen přípravu start-up dokumentů, monitor si musel na tuto práci vymezit specifický čas a nebyl schopen pružně reagovat na změny dokumentace, které jsou v době před předložením dokumentace naprosto běžné. V dnešní době, kdy funguje samostatné start-up oddělení, které se věnuje výhradně přípravě a hlášení dokumentace, je schopné se lépe věnovat a reagovat na potřeby zadavatele. Jak specifikuje respondentka č. 8: *„Ta delší doba byla na tu přípravu a celkově to podání trvalo delší dobu a v okamžiku, kdy si zadavatel vzpomněl na poslední chvíli, že je potřeba zaktualizovat nějaký dokument, tak my jsme nebyly tak flexibilní. Jo, buďto se rozhodlo dobře, tak se to tam vloží v rámci iniciálního podání. Počká se na případné komentáře ze SÚKL a vloží se to tam. Veškeré lhůty na podání se tak prodlužovaly. Řekla bych, že došlo ke zkrácení té přípravné fáze, ale u těch podání je možnost větší flexibility, a když si sponzor vzpomene, že je změna v podání protokolu, že se to dá lépe stihnout.“*

Původní papírová dokumentace vyžadovala nejen dostatek prostoru pro jeho skladování, ale také zajištění bezpečnosti a ochrany této dokumentace. Od té doby, co se přešlo na elektronizaci dokumentů, je toto spíše otázkou IT oddělení. Jak zmiňuje respondentka č. 8: *„Všechno se to dávalo do kanceláře. Ta měla vlastní archiv, a když se blížil konec té studie, tak se ty šanony country a site level posílaly do hlavního archivu, buď v rámci CRO, nebo to spíš šlo ke sponzorovi. Postupně se přecházelo na ty elektronické verze, ale to v roce 2005 nebylo, všechno fungovalo papírově. Schovávaly se kompletně kopie šanonů, a to se archivovalo. Musely se zajistit confidentiality, muselo se zajistit, kdo tam šel, muselo to být zabezpečený a k tý elektronický evidenci se přecházelo, nevím, až kolem roku 2010, zase každá ta firma to měla jinak v závislosti na tom, jak to CROčko bylo veliké, a když se to začlo skenovat, tak ale i přesto velmi dlouho zůstávaly ty papírové dokumenty, že jo. Teď je zase trend takovej, že se všechno elektronicky*

uchovává a všechno se jinak skartuje.“ Respondent č. 5 uvedl: „No SÚKL teď dost tlačí na tu digitalizaci, ale snad taky říkali, že ty dokumenty už nemaj ani kam dávat.“

Nejen předkládané dokumenty byly v papírové podobě. V papírové podobě se zasílaly také komentáře. A to jak ze Státního ústavu pro kontrolu léčiv, tak z etických komisí, jak zmínila respondentka č. 4: *„Nic jsme nemailovali, ani s etickéjma komisema. Jako, že by já s nima něco..., rozhodně to bylo poštou, rozhodně všechno muselo bejt papírově a vytištěný. Pak přišly i papírový komentáře, nic nám nechodilo mailem.“* Respondentka č. 9 to potvrdila a zároveň upozornila, že dřív byly připomínky jasné a nedocházelo k častému telefonickému kontaktu s pracovníky Státního ústavu pro kontrolu léčiv, jako je tomu dnes: *„Se SÚKLeM jsme si všechno vyřizovali písemně. Oni přišli normálně i připomínky, poštou, normálně v dopise a na to my jsme zase dopisem odpověděli. Nebylo to nějak složitý. Oni měli jasný připomínky, takže zavolat se tam dalo, ale určitě jsem tam nevolala tak jako tam volám obden teď. To vůbec jsem s nima snad ani nikdy nemluvila. E-mail byl neoficiální komunikace. Dřív jsme měli rozhodně míň ty mailový komunikace. Tam, spíš bych jim zavolala, když jsem něco zjistila.“* Tím, že veškerá komunikace závisela jen na dopisové komunikaci, docházelo ke značnému prodlužování celého schvalovacího procesu. Zatímco dnes přijdou komentáře během pár minut e-mailem, dříve tyto informace dorazily až během několika dní.

Přechod oficiální komunikace od papírové k elektronické komunikaci nastal zhruba před 10 lety. Respondent č. 8 k tomuto zmiňuje: *„Od roku 2010 tam začíná celkově velký zlom i na tu digitalizaci.“* Změnu ve stejném období uvedla i respondentka č. 3: *„Elektronicky se jim to vůbec neposílalo. Ještě když jsem já podávala 2008, tak jsem nikam elektronicky nic neposílala. To bude tak deset let, co se to změnilo.“* Respondentka č. 4, která v tomto období pracovala na Státním ústavu pro kontrolu léčiv, doplňuje: *„No, ono se to možná změnilo i tím přístupem toho SÚKLu, jednak jsme v té době, se zaváděly datové schránky, ale taky různý elektronický systémy, které zrychlily práci toho oddělení.“*

Elektronické podávání a elektronická komunikace dnes celý proces jasně zrychluje, jak uvádí respondentka č. 7: *„Posunuli jsme se i k elektronickému podání, šetříme lesy – posouváme se na CD, či datové schránky, tam ten posun vidím k zrychlení a efektivnosti procesu.“*

Ale i některé etické komise začaly vyžadovat předkládání obsáhlých dokumentů v elektronické podobě. Respondentka č. 6 vypověděla: *„Dneska už přece posíláme i třeba brožury na cédéčku, třeba do Hradce, ty to přeci vyloženě požadujou.“*

Nejen dokumenty jsou elektronické, poslední dobou začíná docházet i k akceptování elektronických podpisů, které se objevují v dokumentech pro zkoušející lékaře, na schválení zadavatelů pro protokoly klinických hodnocení nebo soubory informací pro zkoušející. Jak zmiňuje respondentka č. 2: „*Dřív se hodně využíval fax, to už se dnes tolik nedělá, teď se jde k elektronickým podpisům.*“ Její tvrzení je doplněno i u respondentky č. 1: „*Zajímavé je, že máme elektronické podpisy, nemusíme už tisknout dokumenty a skenovat si je.*“ Ačkoliv někteří respondenti zmiňovali, že dochází k zániku využívání faxu, jak je tomu výše, či jak uvedla např. respondentka č. 7: „*No a taky ty faxy už nejsou, ty se dřív hodně používaly, dnes už se nepoužívaj, v minulý firmě, kde jsem byla, tak tam už ho ani neobjednávali*“, tak nelze říci, že by došlo k jeho absolutnímu vyřazení, jakožto prostředku komunikace, zdá se, že někde důvěra ve fax i nadále přetrvává. Respondentka č. 10 uvádí: „*Jinej sponzor mi neakceptuje e-mail, ale jen fax, že se bojí, že ten e-mail někde zapadne, ale fax někdo převezme.*“ Respondentka č. 11 zmínila: „*Závažný nežádoucí účinky jsou u nás hlášený faxem, máme na to takovej speciální e-mailovej fax, o kterej se myslím stará admin oddělení.*“

Změna seznamu a obsahu předkládané dokumentace

Požadavky na seznam a obsah předkládané dokumentace v rámci klinického hodnocení se neustále mění a vyvíjejí. V minulosti nebylo mnoho legislativních požadavků a norem, hlášení tak nebylo ani zdaleka tak náročné, jako je tomu v dnešní době. Zároveň ale nebyli pracovníci, kteří by s předkládáním dokumentace měli zkušenosti. Ti, kteří do tohoto oboru přicházeli, nevěděli, jak postupovat, a neměli mnoho podkladů, kterými by se mohli řídit. Respondentka č. 2 zmínila informaci z roku 2005: *V mé první firmě vlastně nikdo nevěděl, co má dělat, dělalo se to metodou pokus omyl. A kupodivu to tenkrát víc procházelo. Postupem času se to všechno určitě zpřísnilo a časově znáročnilo.* Respondentka č. 7 uvedla, že „*Nebyly ty guidyliny, člověk si sepsal svůj cover letter. Bylo to tak jakoby volný, až možná moc, že nikomu nebylo jasný, jak to má tedy vlastně vypadat.*“

Respondentka č. 4 rovněž upozornila, že dřív nebyl přesný vzor na přípravu průvodního dopisu, pracovníci si jej museli sami vytvořit: „*Já myslím, že ten cover letter byl tenkrát takovej hodně, jak si to kdo sepsal. KLH v tom roce 2000 nebyl. Dřív nemůžu říkat, ale bylo to asi poměrně jednoduchý to sepsat.*“ Ani etické komise neměly dotazník, který se dnes předkládá s iniciální žádostí a který je součástí KLHu 11 pro etické komise. Respondent č. 9 uvedl: „*Dotazníky etický komise ze začátku nebyly, ty přibyly. Když jsem*

začínal, tak jsme podávali úplně stejné dokumenty kompletně na všechny etiky, včetně všech CV, nešachovali jsme s tím, kam který dokumenty posílat, to se vůbec neřešilo.“

Seznam dokumentů, které je třeba předložit na etické komise, obsahuje vyhláška o správné klinické praxi, která vešla v účinnost 1. července 2008. Státní ústav pro kontrolu léčiv vydal KLH 11 s instrukcemi pro předkládání etickým komisím až v roce 2009.

KLH 20, jenž obsahuje seznam dokumentů, které je třeba předložit na Státní ústav pro kontrolu léčiv v rámci iniciálního podání, má aktuálně platnou verzi 5, která vyšla 1. ledna 2013. Tato aktuální verze nahrazovala verzi 4, která byla v platnosti od 1. listopadu 2008. Předchozí verze tohoto dokumentu se mi nepodařilo získat a porovnám tedy pouze vývoj těchto posledních dvou verzí. Významnou změnou v tomto dokumentu bylo snížení požadavku na tištěnou dokumentaci. Většinu základních dokumentů požadovala původní verze 4 předložit, dokonce dvakrát. V původní verzi bylo velké množství požadavků na informace, které mají být obsaženy v průvodním dopise. Tyto informace byly z velké většiny převedeny z průvodního dopisu do nového dotazníku Státní ústavu pro kontrolu léčiv, který se stal přílohou č. 1 KLHu 20. Týká se to například požadavku na uvedení informace, zda bylo klinické hodnocení zamítnuto etickou komisí (případně jinou autoritou), nebo otázky, zda byl léčivý přípravek již použit v předchozím klinickém hodnocení v České republice. K tomuto účelu zároveň slouží rovněž nová příloha KLHu 20, číslo 5. Tento dokument musí vyplnit zadavatel, který zná nejlépe informace o tom, jak se má nakládat s daným léčivým přípravkem. Dotazník stejně tak obsahuje i požadavek na informaci, zda bylo vydáno tzv. *Scientific Advice* (odborná konzultace), zda je studie zahrnuta v *Pediatrics Investigation Plan* (týká se dětských klinických studií) či zda se jedná o přípravek obsahující geneticky modifikované organismy. Další novinkou v páté verzi KLHu 20 byly detailní informace pro přípravu plné moci, včetně doporučeného textu. Státní ústav pro kontrolu léčiv požaduje k předložení originál plné moci a nejdůležitější je, že pro jednotlivou aktivitu lze zplnomocnit vždy pouze jeden subjekt. Nabízí se také možnost generální plné moci, kdy zadavatel může pověřit jiný subjekt pro veškeré budoucí úkony na všech dalších klinických hodnoceních. Tento dokument musí být ale úředně ověřen. V tomto případě stačí při příštím iniciálním podání předložit pouze kopii plné moci a odkázat se na již předložený originál plné generální moci v minulosti.

Mírnější požadavky byly i na předkládání dokumentace v průběhu studie, jak zmiňuje respondentka č. 3: *„Bylo to určitě jednodušší celkově. Podávala se roční zpráva,*

ale takový ty Dear Dr. Lettery, PACL (Protocol Administrative Change letter) a ty divný zkratky co jsou teďka, to nebylo. Všechno to byly jen amendmenty k protokolu, co se podávalo.“ Respondentka č. 7 také uvádí, že se předkládalo jen iniciální podání, soubor informací pro zkoušejícího a dodatky protokolu a všechny tyto předkládané dokumenty byly považované za podstatné dodatky: „Vidím zásadní rozdíl v tom, že přibylo strašně moc záležitostí, který se hlásí. My jsme hlásili jen ten začátek, nový brožury, nový amendmenty. Když byla brožura, tak nikdy nebyla substantial, to byla jen brožura. Ani si neuvědomuji, že by to bylo na SUKL substantial, to bylo vždycky jako volně. Nehlíдалo se, že by to muselo bejt každé rok update. Co se týkalo prvotního podání, tak jsme podávali velice omezenej počet dokumentů – CV, ani se nedával souhlas se spoluprací etické komise, to vůbec nebylo. Dnes se rozlišuje, zda se jedná o podstatný či nepodstatný dodatek, přičemž v případě podstatného dodatku je nutné získat schválení autorit.

Vliv na seznam a obsah dokumentů měl samozřejmě i vstup do Evropské unie, nejen z pohledu počátku přibližování se společné evropské legislativě. Dnes už je povinnost, aby zadavatel měl v Evropské unii svého právního zástupce. Jak upozorňuje respondentka č. 8: *„Rádoby dotazníky, protokol synopse – to bylo stejný a řekla bych, že často i ty věci z Ameriky, když neměla Amerika zastoupení v Evropě, tak v té papírové části, musely být povolení. Ted' si nevzpomenu, ty manufakturní, autorizovaný osoby, toho tam bylo mnohem více, neměly svoje lokální zastoupení v rámci evropského zastoupení, byly tam ty třetí země.“*

Veškeré požadavky se v průběhu let transformovaly z jednodušších a kratších formulací k propracovanější a složitější struktuře. Respondentka č. 1 uvedla i změny v požadavcích na překlady, což napomáhá etickým komisím k pečlivějšímu prostudování dokumentace bez znalosti anglického jazyka: *„Z mého pohledu hlavně se změnila hlavně ta administrativa, je složitější, často bilinguální, už není jen v českém jazyce.“* Respondentka č. 3 výstižně shrnuje změny, které se v obsahu dokumentace udály: *„Mělo by to teď být víc o tý bezpečnosti a víc pro ty pacienty, no a je to víc sjednocený v rámci Evropy.“*

Informovaný souhlas

Informovaný souhlas je dokument, který je ze všech předkládaných dokumentů nejvíce upravován dle lokálních požadavků, nejčastěji připomínkovan jak Státním ústavem pro kontrolu léčiv, tak etickými komisemi. Od roku 2009 bylo možné při adaptaci informovaného souhlasu používat pokyny zmiňované v KLH-EK-01, který zmiňuje požadavky pro předkládání dokumentace v rámci žádosti o stanovisko s povolením klinického hodnocení od etické komise. Tento dokument obsahuje doporučení obecné povahy k informaci pro pacienta a k informovanému souhlasu. Ačkoliv se jednalo pouze o doporučení, většina etických komisí požadovala dodržování těchto pokynů za závazné. Pokyny zmiňované v tomto KLHu požadovaly, aby se v informovaném souhlasu nevyskytovaly cizí výrazy, aby dokument splňoval odborné, etické a pravopisné požadavky, aby byl v souladu s terminologií klinického hodnocení a aby byly rozvedeny zkratky či popsány jednotlivé lékařské úkony. Požadovalo se, aby byl dokument v co nejkratším rozsahu, především pro vážně nemocné subjekty. Subjekt musel být řádně informován o případném použití placeba a pravděpodobnosti, s jakou může být zařazen do placebové větve. V případě odběru biologických vzorků se muselo shrnout, za jakým účelem je vzorek odebírán, jak bude vzorek zpracován, použit, případně kde a jak dlouho bude uskladněn a jakým způsobem bude anonymizován. Informovaný souhlas musel obsahovat informace o tom, zda je klinické hodnocení pojištěno dle české právní úpravy. Dokument musel upozornit na to, že v případě újmy na zdraví způsobené subjektu může tento subjekt žádat o vyrovnání na základě platné legislativy. Pokud by k takové újmě došlo, měl být pacient informován, že musí tuto informaci sdělit zkoušejícímu lékaři, který by informoval zadavatele a poskytl příslušné kontaktní informace (SÚKL 2009).

Tyto požadavky byly až do roku 2015 jediným vodítkem pro úpravu informovaného souhlasu. Od roku 2015 vydal Státní ústav pro kontrolu léčiv KLH 22, který poprvé obsahoval konkrétní požadavky pro přípravu informovaného souhlasu. První verze KLHu 22 byla platná od 1. února 2015 (SÚKL 2015). Aktualizace dokumentu následovala rok poté, od 23. března 2016, kdy bylo nutné informovat o tom, že než vejde v platnost nové rozhodnutí EU-US Privacy Shield, budou Spojené státy americké považovány za zemi, která nemá dostatečnou úroveň ochrany. Státní ústav pro kontrolu léčiv (2015) přímo uvedl větu, kterou bylo možné vložit do informovaných souhlasů: *„Informace o Vaší osobě, které jsou zasílány zadavateli, mohou být předávány do dalších zemí včetně USA a Japonska, kde nemusejí platit tak přísné zákony na ochranu osobních údajů jako v České*

republice; avšak zadavatel má povinnost na území těchto zemí zajistit adekvátní úroveň ochrany osobních údajů jako na území EU. “

Třetí verze KLHu 22 vyšla v platnost 14. září 2017. Nejzásadnější změny v tomto pokynu se týkaly informací ohledně uchovávání záznamů o subjektech hodnocení a novému požadavku ohledně GDPR. Původně panovala snaha požadavek GDPR z klinického hodnocení vyjmout, ale nakonec připravil Státní ústav pro kontrolu léčiv (2017) spolu s Úřadem na ochranu osobních údajů následující text, který doporučoval zadavatelům klinických studií vložit do informovaných souhlasů: *„Veškeré záznamy budou uchovávány a bude s nimi nakládáno v souladu s platnými právními předpisy. Vaše osobní údaje budou zpracovávány správci, kterými jsou zadavatel klinického hodnocení (uvést název a identifikační údaje) a poskytovatelé zdravotních služeb, v souladu se zákonem č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů. Váš výslovný souhlas se zpracováním těchto údajů by měl být udělen po sdělení, pro jaký účel zpracování a k jakým osobním údajům je souhlas dáván, jakému správci a na jaké období. Poskytnutí osobních údajů je nezbytné pro účast v klinickém hodnocení. Po ukončení klinického hodnocení, nebo po ukončení Vaší účasti v klinickém hodnocení zůstávají údaje správcům, aby nebyla narušena validita dat získaných v klinickém hodnocení, a to po dobu nezbytnou k dosažení účelu klinického hodnocení. Do Vašich osobních záznamů ve zdravotnické dokumentaci má přístup pouze zkoušející lékař a pověřený zástupci zadavatele (např. monitor a auditori), osoby pověřené národními kontrolními úřady států (v ČR Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL) a etické komise, tzn. osoby pověřené dohledem nad průběhem klinického hodnocení. Tyto osoby jsou vázány povinnou mlčenlivostí. Všechny údaje a odebrané vzorky získané v klinickém hodnocení budou odeslány zadavateli pouze v kódované podobě. Údaje umožňující zjistit Vaši totožnost tak neopustí pracoviště zkoušejícího lékaře. Do Vaší zdravotnické dokumentace a dokumentace ke klinickému hodnocení týkající se Vaší osoby máte právo nahlédnout a v případě nesouhlasu se zpracováním svých údajů, např. z důvodu jejich nepřesnosti, můžete na správci požadovat nápravu stavu.“* (SÚKL, 2017) Další změnou v této verzi byly požadavky na antikoncepci. Původní text obsahoval přesný popis požadavku na antikoncepci: *„V případě, že se KH účastní ženy, které mohou otěhotnět, musí užívat vhodné metody antikoncepce, a to vždy jednu vysoce spolehlivou metodu (např. nitroděložní tělísko, sterilizace jednoho z partnerů, metody hormonální antikoncepce) plus jednu doplňkovou bariérovou metodu (např. kondom, pesar) se spermicidem. Místo této kombinace lze v odůvodněných případech aplikovat dvoubariérovou metodu se spermicidem, a to, pokud*

je doloženo, že použité přípravky nejsou teratogenní nebo pokud by použití hormonální antikoncepce znamenalo riziko interakcí nebo by interferovalo se zdravotním stavem pacientky. Za antikoncepci lze považovat i absolutní sexuální abstinenci.“ Poslední verze KLHu pouze upozorňuje, že by informovaný souhlas měl respektovat doporučení CTFG pro antikoncepci (SÚKL 2018).

Prozatím poslední aktualizace informovaného souhlasu začala platit od 14. listopadu 2018 a vztahovala se zejména k nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů). Ústav nově stanovil text, který se má v dokumentu použít:

„Veškeré záznamy budou uchovávány a bude s nimi nakládáno v souladu s platnou legislativou České republiky, včetně Obecného nařízení o ochraně osobních údajů (GDPR). Sdělení ke zpracování osobních údajů je samostatným dokumentem, který obdržíte. Všechny údaje a odebrané vzorky získané v klinickém hodnocení budou odeslány zadavateli pouze v kódované podobě. Údaje umožňující zjistit Vaši totožnost tak neopustí pracoviště zkoušejícího lékaře. Do Vašich osobních záznamů ve zdravotnické dokumentaci má přístup pouze zkoušející lékař, pověřeni zástupci zadavatele (např. monitor a auditori), osoby pověřené národními kontrolními úřady a členové etické komise, tzn. osoby pověřené dohledem nad průběhem klinického hodnocení. Tyto osoby jsou vázány povinnou mlčenlivostí.“ Vzhledem k tomu, že v mezidobí vešlo v platnost rozhodnutí EU-US Privacy Shield, byl rovněž upraven text vztahující se k této úpravě: *„Předávání osobních údajů do třetích zemí se řídí relevantní legislativou a případně dalšími dokumenty, jako je např. EU-US Privacy Shield.“* (SÚKL 2018). Doporučení pro změnu samotného používaného textu zůstalo beze změny.

Zásadním požadavkem, ke kterému během posledních 20 let došlo, je požadavek na zkrácení informovaného souhlasu. KLH 22 doporučuje požadovanou délku osm stran, která může být v opodstatněných případech rozšířena na dvacet stran. Zatímco lokálně došlo v České republice ke snížení počtu stran, globálně došlo k nárůstu délky vzorových informovaných souhlasů, což je důsledkem zvyšování legislativních a etických požadavků. Respondentka č. 7 vzpomíná: *„Z těch prvopočátků vím, že ty informáče, ty mastery, v roce 2005 byly o hodně kratší, ty, co chodily v angličtině. Určitě nárůst informáčů – másteru, narostl v souvislosti s tím, jak se vyvíjela evropská legislativa. Byly*

na to různý guideliuiny, neskutečný vliv na to měly nežádoucí účinky, ty byly takový první. Záleželo, jestli firma je americká, tam to bylo jinak než u menších firem z Británie, u ty Ameriky, oni měli jiné zákony. Ale stoprocentně ty informace tenkrát neměly třeba přes třicet stran, jako je tomu dnes. Tam je stoprocentně vidět nárůst toho, jak se vyvíjí ta legislativa, přidávají se tam odstavce na nežádoucí účinky. Z toho důvodu ty farmafirmy chrání se, v tom je opravdu jenom čistej alibismus. To si nemyslím, že je ochrana pacienta, ale je to opravdu alibismus těch farmafirem a je to tak. To mohlo být třeba 15,16, 17 stránek, co měl ten master, ta anglická verze. Vždycky ta Česká republika, ten náš SÚKL byl jinej, vždycky se to muselo hodně aktualizovat, ale tenkrát vlastně i ty etiky i SÚKL akceptoval delší variantu. Ale to i tím, že SÚKL se od té doby, co vzniklo Fórum etických komisí, tak oni se snažili se SÚKLeM komunikovat a někdy, když nevěděli, tak tím, že SÚKL začal vydávat svůj guideline, tak se to začlo vícero sledovat i počet těch stran, ale záleží etika od etiky, jinak to měly pražské etiky, a etiky menších měst. Nechci říct, že byly tolerantnější, ale povolovaly informace o více stránkách.“ Stále dochází k navyšování požadavků pro řádnou informovanost. Při aplikaci těchto požadavků je ale potřeba si zároveň uvědomovat i potřebu sdělovat pouze ty nejdůležitější informace. Respondentka č. 10 uvedla: „To navýšení těch požadavků, ty jsou určitě výhodný pro pacienty, ale líbí se mi, i že je u nás nutný to zkrácení. Když si vezmete, že jste ten pacient a máte si přečíst třeba přes 30 stránek, tak to považuji za velice pozitivní vývoj, to že to zkrátí.“ Pro dnešního pracovníka start-up oddělení už je nepředstavitelné, že by se vzor globálního informovaného souhlasu jen nechal přeložit a zůstal v takové podobě, jak je připraví zadavatel klinického hodnocení. Respondentka č. 1 vzpomíná: „Nebyl požadavek na zkrácení na 8 stran. Víc se to používalo v globálních verzích, tak jak byly, tak se jen přeložily a předkládaly – dřív si to ale dělali zadavatelé sami, tak byly i kratší. Zadavatel netrval tolik na tom, aby to obsahovalo tolik právních údajů na ochranu.“

Kromě striktního požadavku na délku už Státní ústav pro kontrolu léčiv nepovoluje možnost umístění zaškrťovacích boxů v informovaných souhlasech. A to zejména z toho důvodu, aby nedocházelo k nejasnostem, protože v případě, že pacient zapomněl zaškrtnout křížek, bylo jednoduché křížek dopsat i poté, co už byl informovaný souhlas podepsán. Státní ústav pro kontrolu léčiv nyní požaduje, aby pacient v případě podpisu odsouhlasil vše, co je v daném informovaném souhlasu zmíněno, bez jakékoliv výjimky. Jak uvádí respondentka č. 3: „Nemusely se dělat složité samostatné informovaný souhlasy, který máme teď že jo podle toho novýho KLHu. Dlouhý jsme to mohli mít jak Lovosice. Neřešili dylku. Byly ještě zaškrťovací boxy na budoucí výzkum.“ Stejnou informaci uvedla

i respondentka č. 7: „*V informovaným souhlasu bylo hodně zaškrťávacích boxů. Já, když jsem monitorovala, tak tam toho bylo hodně.*“ Odstranění těchto boxů mělo za následek vznik samostatných informovaných souhlasů pro jednotlivé úkony. To uvádí respondentka č. 1: „*Dnes máme všechny ty další souhlasy, třeba rozšíření ochrany osobních údajů – na použití fotografií, s endoskopií, biobanking – dřív to nebylo tak rozšířené – bylo to v jednom souhlasu, jen se škrťalo ano ne.*“

Vývoj dokumentů z etického hlediska

Etický dohled klinického hodnocení mají na starosti především etické komise. V. Strnadová upozorňuje na všeobecné potíže s edukací pro členy etických komisí (Strnadová aj. 2007). Etická komise mimo jiné posuzuje rovněž kompenzaci, pojištění a odměny. Jak uvádí V. Strnadová, etické komise by měly hlídat přijatelnost pojistného krytí, a to jak pro pacienty, zkoušející i zadavatele (Strnadová aj. 2007). F. Křepelka (2004) se vyjádřil, že není přesvědčen o tom, že členové etických komisí mohou náležitě posoudit odpovědnost a pojistné podmínky.

„*České právo nevyjasňuje právní postavení etické komise. Není tak zřejmé, zda je její působení považováno za výkon veřejné moci nebo ne.*“ (Strnadová aj. 2007, s. 116). Nárok na etické komise se zvyšuje všude na světě, včetně České republiky (Strnadová aj. 2007).

Etické komise v průběhu času zlepšily kvalitu své práce i všeobecnou informovanost o své působnosti. Respondentka č. 3 uvádí: „*Takže třeba jsme ve stanoviscích hodně museli hlídat počet členů, jestli tam je skutečně laik, někdo z vnějšku tý organizace. Získat working procedures, to se od nich taky nedalo, to se muselo hlídat. To tam teď přikládaj, ale dřív to vůbec nebylo automatický. Byly v tom daleko víc chyby. Ty etický komise tenkrát zdaleka nebyly tak na výši.*“ Doplnila ji i respondentka č. 4: „*Třeba etický komise neměly zasedání napsané na stránkách. To ani neměly stránky podle mě. Stránky nemocnic byly, ale stránky etických komisí nebyly.*“ Respondentka č. 7 tyto informace potvrzuje: „*To bylo asi ústním sdělovaný, to se dědilo ta informace, kdy to maj. A pak to bylo, až to bude, tak to bude, časově. Oni podle mě neměli ani takový to 10 dní předem. Bylo to nějak, jak se jim to nakupilo.*“ Dnes je běžné, že etické komise uvádějí na svých webových stránkách informace o plánovaných zasedáních, včetně termínů do kdy je potřeba předložit dokumentaci. Termíny uzávěrek jsou často uváděny zvlášť pro iniciální podání a zvlášť pro dodatky. Jak zmiňuje respondent č. 5: „*Dneska jsou ty jednání jasný, asi to je stejný i všude ve světě, protože nás globálně tlačej k tomu, abysme zjistili*

přesnej datum jednání, a k tomu jsme předkládání dokumentace směřovali.“ Webové stránky většiny etických komisí dnes již také obsahují seznam členů, jednací řád a pracovní postupy.

Dnes lze s etickou komisí komunikovat pouze s pomocí sekretářek či asistentek, zatímco v minulosti bylo možné obdržet kontakt přímo na osobu, která jej revidovala, a s touto osobu si objasnit veškeré detaily, které bylo třeba udělat v opravě dokumentů. Dnes se vše řeší přes oficiální, e-mailovou komunikaci. V minulosti toto fungovalo uvolněněji, jak popsal respondent č. 9: *„I když mi na etice někdo kontroloval informovanou souhlas, tak já jsem věděl jeho jméno, zvednul jsem telefon, zavolal jsem tam, většinou to byl nějaký doktor, ta etická komise si přivzala nějakýho odborníka, který byl z oboru té klinické studie, profesora nebo doktora a ten to zkouknul po tý odborný stránce a my jsme mu zavolali a vysvětlili jsme, jak je to myšleno v protokolu, a vysvětlili, proč je důležité, aby tam tato informace zůstala. To si pamatuju mockrát, ten, kdo to revidoval byl buď členem tý etický komise, nebo byl přizvaný, ten to revidoval a s tím já jsem se normálně bavil.“*

Zásadní vliv na etiku klinického hodnocení má rozšíření etických zásad. První verze Helsinské deklarace, datovaná do roku 1964, měla dokonce pouze 2 strany (WMA 1964). Úvod tehdy nebyl strukturovaný do bodů, jako je tomu dnes. Přidána byla i preambule, v níž je Helsinská deklarace klasifikována jako návod pro lékaře, ale dokument je doporučen k užívání i dalším osobám, které pracují v klinickém výzkumu. V úvodu byly stanoveny dvě hlavní zásady. První zásada byla závazkem Světové lékařské asociace, která stanovila, že zdraví pacientů by pro lékaře mělo být na prvním místě. Druhá zásada vycházela z Mezinárodního kodexu lékařské etiky a definovala, že by lékař měl působit v nejlepším zájmu pacienta. (WMA 1964). Obě tyto zásady jsou součástí i dnešní verze (WMA 2013). Všeobecné zásady měly jen 5 bodů, z nichž v této části zůstal například požadavek na potřebnou kvalifikaci. Povolení k provádění studie za podmínky, že prospěchy převažují nad riziky subjektů, stejně jako porovnání rizik a prospěchů, bylo převedeno ze sekce všeobecných zásad do sekce *Rizika, zátěže a prospěch*, která byla vytvořena až roku 2013. V první verzi je zmíněno upozornění, že by měl lékař věnovat pozornost možné změně osobnosti člověka, vlivem léků či experimentu. Toto upozornění bylo ihned v následující úpravě, roku 1975, převedeno do etičtějšího požadavku na minimalizaci dopadu na fyzickou i mentální integritu a změnu osobnosti subjektu (WMA 1975). Upozornění na možnou změnu osobnosti bylo z dokumentu odstraněno roku 2008 (WMA 2008). Druhá sekce se nazývala *Klinický výzkum a profesionální péče*. Tato sekce

zmiňovala, že by měl mít lékař volnost k užití nových terapeutických prostředků, pokud usoudí, že může dojít k záchraně života, uzdravení či úlevě. Tato sekce byla ihned v další změně přeformulována. Původní text můžeme s úpravami nalézt v poslední verzi Helsinské deklarace v sekci *Neověřené zákroky v klinické praxi*. Sekce byla vytvořena až při poslední úpravě (WMA 2013), ale znění se od roku 2000 vyskytuje na konci dokumentu (WMA 2000) mezi lety 2000 a 2012 pak už je zmíněn v sekci *Další zásady pro medicínský výzkum spojený s poskytováním zdravotní péče* (WMA 2004, 2008).

Poslední sekce *Neterapeutický výzkum*, která byla obsahem první verze Helsinské deklarace, byla další úpravou přejmenována na *Neterapeutický biomedický výzkum, zahrnující lidské subjekty* (WMA 1964). Tato sekce byla naposledy obsažena ve verzi z roku 1996, poté byl její obsah přeformulován (WMA 1996). Sekce obsahovala informace vztahující se k informování pacienta, udělení informovaného souhlasu a práv pacienta (WMA 1964). Dnešní verze obsahuje pro tyto požadavky vlastní sekce: *Ochrana soukromí a zachování mlčenlivosti a Informovaný souhlas* (WMA 2013). Helsinská deklarace v dnešním znění obsahuje všeobecné zásady, zmiňuje přístup k ohroženým skupinám a jednotlivcům, určuje požadavky na protokol a vědeckou činnost a zmiňuje funkce etické komise. Česká lékařská komora přijala roku 2008 závazné stanovisko o povinnosti dodržovat Helsinskou deklaraci a správnou klinickou praxi pro lékaře účastnící se klinického výzkumu (Závazné stanovisko ČLK č. 1/2008).

V posledních dvaceti letech byly v textu Helsinské deklarace doplněny například informace o tom, že výzkum na lidech je neodmyslitelnou součástí vývoje v medicíně; tvrzení, že hlavním cílem výzkumu na lidech je poznání nemocí a snaha o lepší stanovení a způsob léčby, včetně snahy o neustále zkoumání, vylepšování známých a již jednou ověřených zákroků; ustanovení, že veškeré ustanovení z této deklarace nesmí být poníženy jakoukoliv mezinárodní či národní úpravou etické či právní normy a lékaři musí všechny tyto normy dodržovat, a také byl doplněn bod ohledně informace, že veškeré klinické studie, které jsou zkoumány na lidech, musí být zapsány v přístupných databázích, a to ještě před tím, než jsou do ní vzati první pacienti (WMA 2013).

ICH GCP z roku 1996 bylo aktualizováno v roce 2016. Aktualizace je velmi přehledná, veškeré změny jsou zapsané jako dodatek k sekci či k termínu, ke kterému se vztahuje. Doplněny byly následující kapitoly: *Slovník pojmů, Principy správné klinické praxe, Zkoušející, Zadavatel a Dokumentace a uchovávání*. Níže definuji některé změny, ke kterým v novelizaci došlo. Vybírala jsem zejména ty změny a dodatky, které se vztahují

k vývoji hlášení klinického hodnocení. Do slovníku pojmů došlo k doplnění termínů: *ověřená kopie, plán monitorování a validace počítačových systémů*. V sekci principů se pro informace o uchovávání dat doplnil dodatek o rozšíření těchto povinností na veškerá média, která budou použita. K požadavku na zavedení postupů pro zajištění jakosti se doplnilo, aby se požadavky směřovaly zejména na ochranu subjektů a spolehlivost výsledků. Zkoušejícím se nově definovala odpovědnost za všechny osoby, které oni sami pověří v rámci klinického hodnocení. Doplnilo se vedení záznamů a hlášení s požadavkem na přesnost zdrojové dokumentace, která musí být původní, přesná a změny nesmí zakrýt původní dokumentaci. Zadavatelům se doplnily informace k řízení jakosti, kde se dbá na jednoznačnost a konzistentnost protokolů a záznamů subjektů hodnocení. Nově se specifikovalo, že všechny činnosti, které předává smluvní výzkumné organizaci, by měly být sepsány písemně, a rovněž se upřesnilo, že i v případě, že delegují některé činnosti na smluvní výzkumnou organizaci, jsou zodpovědní za kompletní dohled nad klinickým hodnocením. Nově se připouští možnost centralizovaného monitoringu neboli monitoring na dálku. Zadavatel jej může zvolit, pokud potřebuje doplnit chybějící data, vyhodnotit chyby ve sběru dat, analyzovat centrum, specifikovat či vybírat centrum pro monitorování. Připouští se i možnost kombinovaného monitoringu, kdy lze spojit centralizovaný monitoring s přímým, osobním monitoringem ve studijním centru. Zadavatel musí zdůvodnit zvolený monitoring v monitorovacím plánu, jenž by měl obsahovat strategii, odpovědnost a vysvětlení metod. (EMA 2016)

Změny v řízení klinického hodnocení

Organizace zabývající se klinickým hodnocením musely za posledních dvacet let reagovat především na zvýšení požadavků a norem. Vnější tlak ovlivnil i nárůst vnitřních předpisů. Jak zmínila respondentka č. 1: *„Navýšil se rozhodně počet interních SOP.“* I respondentka č. 2: *„Máme strašně moc všech těch interních pokynů, to určitě, všechno je ošetřené.“* Respondentka č. 6 udává: *„Je pravda, že když jsem nastoupila, tak mi hrozně trvalo, než jsem se v tom všem začla orientovat, a mám dojem, že tou dobou docházelo zároveň i k hodně změnám, že co jsem se naučila, to se za chvíli zase měnilo. Bylo to pro mě těžký.“*

Překlady dokumentů dříve dělali přímo pracovníci organizací zabývajících se klinickým hodnocením, což mělo dopad na efektivitu práce. Překlad dlouhého informovaného souhlasu trval zaměstnancům i několik dní, které dnes mohou věnovat na jinou činnost. Jak zmiňuje respondentka č. 8: *„Překlady jsme si u spoustu věcí dělali sami,*

překládali jsme to sami. A musím říct, že i u tý farmaceutický firmy. Projektový manažer byl český, ale trvalo nám minimálně tejdén, než se to přeložilo a překládaly se i pacientské materiály.“ Vyjadřuje se k tomu také respondent č. 9: Informáč mohl jít tenkrát celej, my jsme si ho museli přeložit, dělat i back translaci, to pro mě bylo fakt náročný, trvalo mi to dlouho. To potvrzuje i respondentka č. 3: „Já jsem si to sama přeložila. Myslím, že jsem to mohla překládat sama, nebylo to tak přísný. V těch malejch firmách si nemyslím, že by si to do dnes museli překládat. Kdyby chtěli, tak si to můžou přeložit. U nás je to mandatorní.“

U velkých organizací došlo i ke změně struktury. Nejen, že došlo k vytvoření samostatného start-up oddělení, jak je uvedeno výše, ale vznikala i další oddělení. Například samostatná oddělení na přípravu a kontrolu informovaných souhlasů. Dříve kontrolu lokální úpravy prováděl přímo studijní tým, zatímco dnes je zde další mezistupeň této kontroly – samostatné oddělení, které nezná detaily o jednom konkrétním klinickém hodnocení, ale precizně se orientuje ve všeobecných požadavcích na přípravu informovaných souhlasů. Respondent č. 9 uvedl: „Nechávali jsme si schválit změny informáče, to se posílalo do projektovému týmu, aby to překontrolovali. Dnes už není běžné, že by se komentáře k informovaným souhlasům, respektive informované souhlasy, posílaly projektovému týmu. Většina firem vytvořila vlastní oddělení, které připravuje, upravuje, kontroluje a schvaluje informované souhlasy. S projektovým týmem se případně ladí jen některé detaily. U zadavatele jsme to posílali většinou přímo tomu, kdo ten informovaný souhlas vytvořil, což bylo efektivní, protože on ho nejlépe znal a věděl, co si může a nemůže dovolit vymazat.“ Stejnou informaci potvrzuje i respondentka č. 1: „V průběhu let, ať CRO či sponzoři, vybudovali samostatné oddělení na přípravu a kontrolu ICF, na kterých se podílí i další oddělení – všichni spolu musí úzce spolupracovat.“

Zpřísnil se i dohled dosahovaných časových lhůt, vznikly nové sledovací systémy, které management hlídá. Respondentka č. 3 uvedla: „Dřív ty *timeliny* byly takový volnější, třeba 60 dní, ale než jsi odpověděla, nikdo na to netlačil. Nebyly ani žádný *metrixy*, kolik čeho a jak uděláme, žádný tyhle *metrixy* nebyly, byly jen nějaký *tabulky*, ale ani nevím, jestli jsme něco vůbec trackovali, jestli někdo hlídal, kdy jsem třeba odpověděla na komentáře, to si nemyslím. Tam byly *audity*, v rámci těch *auditů* jsme se snažili mít všechno v pořádku. Asi i tím, že jsme to dělali sami, tak ten tlak byl jinde.“

Respondent č. 9: „Na druhou stranu, ty procesy, který vznikly, byly tak komplikovaný, že to trvalo stejně dlouho. Možná se to tenkrát dělalo na koleni, ale furt to mělo určité efekt, jen na základě toho, jak si člověk zorganizoval práci nebo jak mu jí zorganizoval jeho manažer. Zatímco dneska tam je milion procesů, nikdo jim pořádně nerozumí. Protože ten proces nastavuje to, že každé řekne, já jsem zodpovědný za tuhle část a víc mě nezajímá. Takhle to je napříč. Funguje to tak, že lidi řeknou, já jsem udělal tohle, to jsem udělal, poslal jsem to tam a teď čekám, až vy mi odpovíte. Zatímco my jsme dřív byli zodpovědní za všechno. A když jsem nevěděl, tak přišel manažer, zeptal se, co se děje, já jsem mu řekl, jo, udělal jsem to, to a to, no a on mi na to odpověděl a co teďka s tím, já mu na to odpověděl, no tak já asi zvednu telefon a zavolám tam, ne. Hm a bylo to hotový. Zatímco teďko, dokud se někdo nepřekontroluje, že to někdo visí, tak to nikdo neudělá a nikdo to neřeší. A to je podle mě to, co to strašně protahuje a přicházíme tady o ten lidskej přístup, zatímco když jsme s tím začínali, tak mi přišlo, že tam byl. Sice jsem ze všeho byl strašně vystrašený, protože jsem byl mladej, ale kdybych byl zkušenější, tak by bylo všechno rychlejší hotový, protože dneska se všichni boje něco udělat, rozhodnout, říct, takhle to bude, protože na to furt někdo potřebuje nějaký papír. Když jsem začínal, tak to takhle nebylo.“

Některé organizace v České republice dlouho zaštiťovaly hlášení klinického hodnocení na Slovensku. Respondentka č. 10 uvádí: „Ještě před pár lety jsme vlastně podávali i na Slovensko, nevím, jaký rok se Slovensko oddělilo. V kanceláři jsme sice pořád ještě spolu, občas si vzájemně vypomůžeme, ale už je to víc oddělený.“ Respondentka č. 8 uvádí informaci z roku 2005: „Něméně ta firma zaštiťovala i Slovensko a na Slovensku si ty monitorky dělaly samy všechno, včetně iniciálního podání.“

Globalizace, zrychlování procesu a tlak na rychlost ovlivnili i způsob zaškolování zaměstnanců. V minulosti probíhalo přímé, osobní zaškolování zaměstnanců. Zaměstnanci se osobně účastnili školení v mateřských sídlech svých organizací. Respondentka č. 10 například uvedla: „Když se otvírala naše kancelář, tak se ještě letělo na úvodní zaškolení přímo do sídla naší organizace.“ Respondentka č. 8: „Od roku 2005 to bylo na pozici monitor, elementary, s tím, že měla jsem u sebe mentory, kteří mě zaučovali po té praktické části, to CRO mělo velmi dobře vybudovaný edukativní systém, ta firma měla velmi dobře udělaný edukativní systém pro svoje zaměstnance, takže týdenní – foundation kurz v USA, kde člověk získal teoretické znalosti s tím, že poté vlastně tomu přibývaly i ty praktické zkušenosti nejen formou workshopů, když jsi oficiálně tenkrát z tebe stal oficiální monitor, on si musel na konci složit testy, pokud to neudělal, měl už

jen jednu možnost, dále se zohledňovaly i zkušenosti, jak se pohybuje v praxi s tím, že ten vzdělávací systém lokálně na monitorský pozici.“ Dnes, až na výjimky, probíhají zaškolovací procesy on-line. Respondentka č. 7 k procesu zaškolování uvedla: „Mně dřív nikdo nic neučil. Upřímně řeknu, že dneska je to všechno těžší. Já jsem třeba tenkrát věděla, že se v informáči nesmí, to se ústně tradovalo, že tam nesmí bejt ‚trpíte‘, takovýhle formulace, těch bylo třeba 10 a konec. A pak už tam mohlo bejt cokoliv, dlouhý jakkoliv. Já bych naopak řekla, že je to víc pod kontrolou, ale myslím si, že oni to dřív akceptovali, ale dnes je potřeba mentor, o to víc než předtím, dřív ti to uznali, ale dnes těch požadavků je tak hodně, že ten člověk, i když si ten KLH přečte, tak je toho tolik, že není schopnej prostě to pojmut. Určitě to je jednodušší, když to s tebou někdo projde, než když by ses pokusila to dělat. To není člověk schopnej z toho pojmut. Jsem docela ráda, že jsem začínala postupně, protože kdyby to teď na mě někdo všechno hodil, tak jsem z toho mimo.“ Nováčci, kteří do tohoto oboru přicházeli v minulosti, měli mnohem lehčí začátky. Mohli přijít a nebylo tak náročné se vše naučit. Postupem času, s nárůstem požadavků, bylo potřeba čím dál více zkušeností a vědomostí. Respondentka č. 3 vyzdvihla nutnou přítomnost mentora jako doplňku pro dnešní online zaškolovací systém. Mentor je nováčkovi k dispozici a provádí ho celým procesem, dokud není schopen fungovat samostatně: „Teď tady máme neuvěřitelnej onboarding system, kdy já jsem strávila s nejmenovanou kolegyní hodiny, kdy jsme procházely nějakej materiál, kdy ona už byla proškolená od ILT trenéra a oni řekli, že v návaznosti na to, že ta paměť jako, že by začala zapomínat, a tak mi to boostnem a ono se jí to zase zvýší a bude všechno umět. Vůbec. Tam nějak nebylo co boostovat. Ale tam bylo vidět, jak když neznáš ty souvislosti, jak je ten člověk úplně ztracenej. Když ty souvislosti nevíš, nemáš žádné zkušenosti, tak se ti nespínaj. Nám to přijde úplně banalita. Ten mentor je prostě velice důležitá a trvale platná věc. Sám by se tím člověk třeba prokousal, ale trvalo by mu to minimálně rok, takhle třeba s tím mentorem během 2–3 měsíců je člověk schopnej pracovat samostatně. Bez toho mentora si to nedovedu úplně představit. Máme kvalitnější léčiva. Je to všechno víc pod kontrolou. Není prostor pro nějaký anarchie. Tímhle tím složitým systémem je to dost komplikovaný.“ K proškolení nedochází jen interně v rámci organizací, dostatečnou edukaci zajišťuje Státní ústav pro kontrolu léčiv, který kromě vytvoření pokynů uspořádá ročně desítky seminářů pro pracovníky klinického hodnocení, jak uvedla respondentka č. 11: „Firmy se snaží víc proškolovat zaměstnance, aby dokumenty připravovaly podle těch požadavků. A taky SÚKL se snaží to přiblížit na všech seminářích.“

Všechny změny, rozšíření, zpřísnění legislativy a norem, potřeba definice nových interních SOP, vznik samostatného start-up oddělení, oddělení na kontrolu informovaných souhlasů, příprava on-line školení, potřeba mentorů, zrychlování procesu či pečlivé hlídání časových lhůt – to vše mělo dopad na vznik nových pracovních pozic a navýšení počtu zaměstnanců v klinickém hodnocení. Jak zmínila respondentka č. 1: *„Spíš si myslím, že je potřeba víc lidí na tu práci, protože je náročnější časově a je určitě víc lidí.“*

Celý tento proces elektronizace podporuje moderní trend možnosti práce z domova. Všichni respondenti, kteří se výzkumu zúčastnili, pracují alespoň jednou týdně z domova, 5 respondentů může pracovat dvakrát týdně z domova a tři pracují z domova na plný úvazek. Tato možnost tu v minulosti nebyla. Jak uvedl respondent č. 9: *„Heh, no práce z domova, ta byla v minulosti spíš jen výjimka, ne jako dneska, kdy už je to normální a firma se ti celkem přizpůsobí.“* Či respondentka č. 10: *„No, když jsem začínala, tak jsem taky vůbec nepracovala z domova a dneska už pracuju jenom z domova, mám to na plnej úvazek a nebyl s tím žádný problém, u nás je to celkem běžné, máme víc než polovinu zaměstnanců, co pracujou z domova. Toho si vážím, je to pro mě neuvěřitelný benefit.“*

Příprava organizací a předpokládané změny v řízení vzhledem k budoucí společné evropské legislativě

Odpovědi ohledně přípravy organizací na budoucí evropskou legislativu v rámci výzkumu byly poměrně jednotné. Veškeré organizace se vzhledem k neustálému odkládání nové legislativy prozatím připravují aktivní účastí na seminářích Státního ústavu pro kontrolu léčiv a jinak sledují vývoj jen velmi letmo. Jak uvedla respondentka č. 2: *„Asi nijak jinak, než že chodíme na školení SUKLu. Zatím je to v nedohlednu.“* S nástupem nové legislativy zajisté dojde ke zrychlení celého procesu. Budou určeny pevné časové lhůty, kterých se většina respondentů obává. Řízení v organizacích zabývajících se klinickým hodnocením bude zřejmě muset na tyto změny reagovat dostatečným počtem zaměstnanců tak, aby bylo schopno včas odpovídat v rámci těchto časových lhůt. Respondenti ohledně krátkých časových lhůt sdíleli obavy. Např. respondent č. 5: *„Ten proces bude kratší“*, nebo jak citovala respondentka č. 4: *„To bude fičák“*. Např. respondentka č. 1 uvádí: *„Očekávám zvýšení pracovních pozic, protože tam nebude výjimka pro odklad. Tím, že nebudou etický komise, bude to jednotná organizace, která vyplivne jedno stanovisko, mohlo by se zdát, že tý práce bude míň, ale myslím si, že to tak nebude. Má to být trend zrychlit, propojit, sjednotit. Je otázka, zda to nebude na*

úkor kvality. Myslím si, že pro nás to bude paradoxně náročnější, protože časové termíny budou kratší.“ Respondentka č. 10 zmínila: „Budou tady ale ty timeliny a ty budou docela hustý, protože se dohadovali, že to nebudou stíhat. Pak se snad domluvili, že na Vánoce se ten proces zastaví, ale žádný jiný svátky – nikde – protože jak je tam hodně těch zemí, tak by pořád nějaká země někde měla svátek, takže by to bylo furt jenom svátky. Takže jenom Vánoce, křesťanský a konec. A budou to termíny hrozný a toho se bojím. Protože všichni pak musej bejt zastupitelný. Každý bude muset rozumět všemu, když přijde nějaký podání, tak to bude muset udělat nikdo jinej.“

Očekává se zánik lokálních etických komisí, což je vnímáno jako pozitivní posun, a odstranění momentálně neoprávněných komentářů. Komentáře Státního ústavu pro kontrolu léčiv a multicentrických etických komisí by měly být sjednoceny. Respondentka č. 3 uvedla: *„Očekáváme zánik etických komisí, oni budou pod SUKLeM ty multicentrický, nebudou ty lokálky. Já si myslím, že to bude flexibilnější. Myslím, si, že ty lokálky, který dnes měly zcela neoprávněný komentáře, je prostě mít nebudou. Někdo se tvářil, že bude potřeba míň lidí, což já si úplně nemyslím. Protože to, co ubyde na týhle straně, tak přibudou jiný věci.“* Podobného názoru je také respondentka č. 1: *„Dojde ke změně, bude už jen jedna EK, ačkoliv LEK nezruší, jejich úloha stejně bude třeba, bude jen jedna, která bude rozhodovat.“*

Shrnutí výzkumu

Z výzkumu vyplývá, že hlášení klinického hodnocení bylo v minulosti zajišťováno několika způsoby. V některých organizacích zajišťoval celý proces monitor klinického hodnocení – tedy včetně iniciálního podání i předkládání veškerých dodatků klinického hodnocení. Druhým způsobem bylo zavedení tzv. start-up pozice, která se ale věnovala pouze přípravě iniciální dokumentace. Jakmile došlo k povolení klinického hodnocení, předkládal veškeré dodatečné dokumenty opět jen monitor. Třetí způsob, který byl ve výzkumu zjištěn, bylo rozdělení předkládání dokumentace na Státní ústav pro kontrolu léčiv pracovníkem start-up oddělení a předkládání dokumentace na etické komise monitorem klinického hodnocení. Je otázkou, zda organizace, které měly vlastní oddělení pro komunikaci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv, tak činily z toho důvodu, aby s nejvyšší autoritou komunikovali specialisté a byl zde odbornější dohled, či zda mohla být důvodem i povinnost udělení speciální plné moci pro zaměstnance, kteří se Státním ústavem pro kontrolu léčiv komunikují (stejně, jako je tomu i dnes). Tyto různé způsoby předkládání se v menších organizacích udržely až do dnešního dne. Větší organizace vytvořily specializované start-up oddělení, které se věnuje veškerému hlášení klinického hodnocení, naopak farmaceutické společnosti se těchto oddělení zbavují a delegují tyto aktivity na smluvní výzkumné organizace.

Technologický pokrok a přechod od papírové k elektronické komunikaci, ke kterému došlo přibližně před deseti lety, snížil časovou náročnost na přípravu i náročnost na skladování, naopak se zvýšila potřeba specializace a podpory ze strany IT oddělení a jak zmiňuje Keller (2007), došlo ke zvýšení nákladů na práci s informacemi. Tento „bod zlomu“ mohl nastat i v souvislosti s tím, že od 1. července 2009 došlo v České republice ke spuštění datových schránek (MVČR 2009), které používá Státní ústav pro kontrolu léčiv jako oficiální komunikaci a zasílá přes ně validaci předložených dokumentů, informace o zahájení či pozastavení procesu, schválení klinického hodnocení či komentáře k předkládané dokumentaci.

Pokrok lze zaznamenat i ve změně místa výkonu práce. Z výzkumu vyplývá, že dnes je práce z domova běžnou součástí práce v klinickém hodnocení. To potvrzuje prohlášení Kellera (2007) o tom, že vývoj technologií umožnil centralizovanou kontrolu výkonu práce a možnost spojovat zaměstnance z různých částí světa.

V posledních letech došlo k enormnímu nárůstu legislativních požadavků a norem pro hlášení klinického hodnocení, které dříve fungovalo o dost volnějším způsobem.

Tento nárůst vyvinul tlak na navýšení interních předpisů uvnitř organizací. Také Státní ústav pro kontrolu léčiv ve svých pokynech podrobně popsal metodiku pro předkládání klinického hodnocení, která zde v minulosti chyběla. Definováním jasné metodiky sice umožnil managementu snazší dohled při řízení organizací, vytvořila se však také vyšší potřeba kvalifikace zaměstnanců a pečlivého procesu zaškolování, kde se ukázala být podstatná role mentora, který urychlí proces zaškolení. S nárůstem legislativních požadavků a norem se zvýšili také nároky na kvalifikaci mentora. V současné době funkci mentora vykonávají převážně pracovníci na seniorských pozicích. Konkrétní požadavky na kvalifikaci mentorů určují především dané organizace, jejichž vedení volí mentory dle aktuálního stavu, vytiženosti a zkušenosti svých pracovníků.

Zásadní změnou prošla lokální příprava informovaného souhlasu. Od předkládání původních, neupravených globálních vzorů se vytvořením KLHu 22 dospělo k pečlivé adaptaci tohoto dokumentu, kterou požaduje Státní ústav pro kontrolu léčiv i etické komise. K nejzásadnější změně, ke které došlo, je požadavek na zkrácení informovaného souhlasu na 8 stran. Jako další podstatné změny lze jmenovat např. vytvoření samostatných informovaných souhlasů pro jednotlivé úkony či uvedení doporučené formulace ohledně uchovávání záznamů o subjektech.

I etické komise upevnily v průběhu času svoji roli, jejich členové jsou vzdělanější a lépe organizovaní. Na zlepšení jejich činnosti se od roku 2005 podílí také Fórum českých etických komisí. Otázkou zůstává, zda jsou etické komise schopné ohodnotit relevantnost pojištění klinického hodnocení. Ačkoliv se detaily týkající se kompenzace, pojištění i odměny předkládají v českém jazyce, je tato dokumentace ve většině případů právně tak náročná, že členové etické komise nemohou zaručit naprostou kontrolu jejich kvality. Státní ústav pro kontrolu léčiv situaci částečně pomohl vyřešit vydáním KLHu 22 – Požadavky na text informací pro subjekty hodnocení informovaného souhlasu, kde například doporučil vložení věty, že klinická studie je pojištěna a bude prováděna v souladu s českými zákony (SÚKL 2018). Problémem také je, že působení v etické komisi ve většině případů není hlavní pracovní činností členů, většinou je nějakým způsobem spojena s jejich pracovní funkcí a působení v etické komisi je pouze jakousi okrajovou záležitostí. Etické komise mají také povinnost pravidelné osobní kontroly center klinického hodnocení členy etické komise, např. před schválením nového centra, a dále pak na všech centrech alespoň jednou do roka v průběhu daného klinického hodnocení, proto jsou zřizovány při zdravotnických zařízeních. Avšak není zde finanční, časová ani personální možnost k tomu, aby členové etické komise osobně navštívili centra

klinického hodnocení, mluvili se zkoušejícími a opravdu pečlivě překontrolovali, zda kvalita centra a průběh studie odpovídá požadavkům pro klinické hodnocení. Otázkou zůstává také míra nezávislosti zdravotnických zařízení a etických komisí.

Nárůst pracovních povinností donutil velké organizace zajistit překlady dokumentů překladatelskými agenturami. Není zřejmé, zda důvodem přesunu překladů dokumentů přímo na překladatelské agentury bylo jen zvýšení efektivity práce, nebo zda hrála roli i kvalita překladů.

Došlo i ke změně struktury organizací, kdy vznikla nová oddělení, ať už to bylo start-up oddělení, oddělení specializovaná na přípravu informovaných souhlasů či například oddělení zajišťující výběr center a lékařů. Nárůst konkurence a zrychlení procesů vedly k vytvoření přísných kritérií a sledovacích systémů. Veškeré tyto změny s sebou nesly zvýšenou potřebu na počet pracovníků v klinickém hodnocení.

Očekávání budoucí společné evropské legislativy jsou zatím spíše zdrženlivá. Vzhledem k tomu, že dochází k opakované prodlevě v nabytí účinnosti nové evropské legislativy, organizace se aktivně účastní informativních seminářů Státního ústavu pro kontrolu léčiv, ale v jiném ohledu se na příchod nové legislativy prozatím příliš nepřipravují. Od nové evropské legislativy se mezi pracovníky očekává, že dojde ke sjednocení komentářů Státního ústavu pro kontrolu léčiv a multicentrické etické komise. Současně by mělo dojít k zániku lokálních etických komisí. Z výzkumu vyplývá, že se organizace obávají budoucích pevných a krátkých časových lhůt, které by mohly ovlivnit počet a vytížení zaměstnanců v jednotlivých organizacích.

Závěr

Diplomová práce se věnuje tématu proměny hlášení klinického hodnocení a sledování dopadu na řízení v organizacích zabývajících se klinickým hodnocením. Správné předkládání, hlášení a schvalování dokumentace klinických hodnocení je zárukou pro pacienty a zkoušející lékaře, že daný výzkum splňuje veškeré mezinárodně a místně uznávané pokyny, pravidla a zásady správné klinické praxe. Proměna těchto pokynů a pravidel se v průběhu času velmi rozšířila a zpřísnila, což ovlivnilo i celkový chod organizací, které připravují zahájení klinických hodnocení.

Diplomová práce má celkem osm kapitol, z nichž sedm se věnuje teoretické části a poslední se týká kvalitativního výzkumu. Teoretická část seznamuje čtenáře s klinickým hodnocením včetně jeho průběhu, historickým vývojem a očekávaným vývojem v budoucnosti, požadavky na předkládanou dokumentaci pro jednotlivé etapy klinického hodnocení, dále pak s autoritami, kterým je třeba předložit dokumentaci, a v neposlední řadě se dotýká tématu řízení organizací.

Před uskutečněním kvalitativního výzkumu jsem si zvolila otázky, které jsem se v práci snažila obsáhnout. Data jsem získala na základě rozhovorů a metody focus group, kterou jsem zvolila po prvních dvou rozhovorech, protože respondentky měly problém s rozpomínáním. Celkem se na výzkumu podílelo 11 respondentů s průměrnou délkou praxe v oboru 13,36 let. Údaje získané od respondentů byly doplněny analýzou historického vývoje dokumentů, používaných v rámci klinického hodnocení. Po shrnutí všech dat jsem metodou vytváření trsů vybrala 7 okruhů, které tyto otázky odpověděly. Na základě výzkumné analýzy se mi podařilo zjistit, že ve sledovaném období došlo k ohromnému nárůstu požadavků kladených na předkládanou dokumentaci a k zpřísnění dohledu ze strany autorit. Vytvořila se tím jasná metodika, což umožňuje managementu organizací snadnější řízení. To vedlo v průběhu času k tomu, že ve větších organizacích vzniklo samostatné oddělení a specializovaná pozice, která se zaměřuje na přípravu předkládané dokumentace. Jednotlivé činnosti v rámci klinického hodnocení se oddělily a specializovaly na odlišnou část klinického hodnocení, čímž došlo ke zvýšení efektivity práce. Zvýšily se kvalifikační a zaškolovací požadavky na pracovníky v tomto oboru, zároveň vzrostly i požadavky na vyšší konkurenceschopnost firem, která vede k důkladnější sledovanosti dosahovaných časových lhůt a schopnosti rychleji zahájit klinické hodnocení.

Původně jsem chtěla v této práci obsáhnout vývoj od roku 1989, ale vzhledem k tomu, že jsem nenašla respondenta, který by pracoval v klinickém hodnocení déle než 19 let, doba před rokem 2000 nebyla z pohledu pracovníků klinického hodnocení součástí tohoto výzkumu a tohoto období se dotýká jen analýza některých dokumentů. Období před rokem 2000 tak mohu doporučit jako téma budoucím badatelům pro jejich výzkumné práce.

V době, kdy jsem si vybrala téma diplomové práce, se očekávalo, že během roku vejde v platnost nová evropská legislativa, tedy nařízení evropského parlamentu a rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků o zrušení směrnice 2001/20/ES. K jeho účinnosti má dojít půl roku po spuštění nového, aktuálně připravovaného portálu klinických hodnocení. Věřila jsem, že v práci obsáhnou i nové požadavky a změnu fungování nového jednotného evropského systému. I přesto, že jsem studium ze zdravotních důvodů byla nucena přerušit a o dva roky prodloužit, ani po mém návratu při dokončování diplomové práce stále ještě nevešla nová legislativa v účinnost. Prozatím není jisté, zda a kdy v účinnost vejde.

Tato práce přináší pracovníkům klinického hodnocení možnost seznámit se s popisem vývoje zásadních dokumentů, které ovlivňují klinické hodnocení, a popisuje jednotlivé transformační procesy, a především pak shrnuje, jak jsou vnímány v praxi, čímž může být hodnotná pro odhad dopadu budoucích změn na obor.

Je důležité si uvědomit, že vývoj, ke kterému za poslední dekády v požadavcích na hlášení klinického hodnocení došlo, se týká změn, které se zaměřují na nejcitlivější část klinického hodnocení, na bezpečnost, ochranu zdraví a práv pacientů. Úlohou managementu v organizacích zabývajících se hlášením klinického hodnocení zůstává, aby v konkurenčním prostředí dokázal edukovaným personálem a správným rozdělením práce udržet při dodržení všech požadavků potřebnou kvalitu předkládané dokumentace.

Zdroje

1. ACRO-CZ, Členové, [on-line]. [cit. 12.12.2019]. Dostupné z: <http://www.acro-cz.cz/clenove.html>.
2. BAIRU, Menghis a Richard Y. CHIN. Global clinical trials playbook: capacity and capability building. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2012. ISBN 0124157874.
3. BELOFSKY, Nathan. Podivná medicína: šokující lékařské postupy napříč staletími. Přeložil Lumír MIKULKA. V Brně: Jota, 2016. ISBN 978-80-7462-930-3.
4. Časopis České lékařské komory, číslo 1, 2009, ročník 18, [on-line]. [cit. 12.12.2019]. Dostupné z: https://www.lkcr.cz/casopis-clk-353.html?state=DATA_LIST&editing=0&paging.pageNo=0.
5. DECLARATION OF HELSINKI, Recommendations guiding doctors in clinical research, [on-line]. [cit. 16.11.2019]. Dostupné z: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>.
6. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [on-line]. [cit. 16.11.2019]. Dostupné z: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
7. DUIN, Nancy a Jenny SUTCLIFFE. Historie medicíny: od pravěku do roku 2020. Praha: Slovart, 1997. ISBN 80-85871-04-1.
8. ELIS, Jiří. Počátky klinické farmakologie v českých zemích, Farmakologický ústav ČSAV, Praha, [on-line]. [cit. 16.11.2019]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2010/03/12.pdf>.
9. Etické komise pro multicentrická hodnocení - obecná kritéria pro výběr uplatňovaná při tvorbě stanovisek. [on-line]. [cit. 25.11.2019]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/obecnakriteria?highlightWords=obecn%C3%A1+kriteria+pro+v%C3%BDb%C4%9Br>.
10. Etické komise pro multicentrická klinická hodnocení, Státní ústav pro kontrolu léčiv, [on-line]. [cit. 25.11.2019]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/eticke-komise-pro-multicentricka-klinicka-hodnoceni>.
11. Evropská komise. Clinical trials - General information [online]. [cit. 16.12.2019]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/information_en.

12. European Medicines Agency, Guideline for good clinical practice E6(R2) [online]. [cit. 17.11.2019]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf.
13. Evropská úmluva o ochraně lidských práv, [online]. [cit. 16.11.2019]. Dostupné z: https://www.echr.coe.int/Documents/Convention_CES.pdf.
14. Fórum českých etických komisí, [online]. [cit. 4.1.2020]. Dostupné z: <http://www.forumek.cz/>.
15. FREITAG, Walburga, Contergan, Eine genealogische Studie des Zusammenhangs wissenschaftlicher Diskurse und biographischer Erfahrungen, Bonn, 2005, ISBN 978-3-8309-1503-9.
16. GREY, Chris. A very short, fairly interesting and reasonably cheap book about studying organizations. 4th edition. Thousand Oaks, CA: Sage Pub., 2016. ISBN 978-1-47395-345-1.
17. HAŠKOVCOVÁ, Helena. Informovaný souhlas: proč a jak?. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-497-3.
18. HENRY, Chanice. Top 10 Clinical Research Organisations in the Pharma and Biotech Industry. Pharma IQ [online]. 2018 [cit. 16.12.2019]. Dostupné z: <https://www.pharma-iq.com/pre-clinical-discovery-and-development/articles/top-10-clinical-research-organisations-in-the>.
19. HMA, Clinical trials facilitation and coordination Group (CTFG), [online]. 2018 [cit. 16.12.2019]. Dostupné z: <https://www.hma.eu/ctfg.html>
20. HMA, VHP Procedures in preparation and in case of a no-deal Brexit, [online]. [cit. 14.12.2019]. Dostupné z: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/VHP_and_Brexit_updated_14.06.2019.pdf.
21. Hughes, R. (1975). JAMES LIND AND THE CURE OF SCURVY: AN EXPERIMENTAL APPROACH. Medical History, 19(4), 342-351. doi:10.1017/S0025727300020469 [online]. [cit. 17.11.2019]. Dostupné z: <https://www.cambridge.org/core/journals/medical-history/article/james-lind-and-the-cure-of-scurvy-an-experimental-approach/439D7C9FDC2ABD2A55874ABF1CB58748>.

22. ISBN 978-3-8309-1503-9 Walburga Freitag – Contergan Eine genealogische Studie des Zusammenhangs wissenschaftlicher Diskurse und biographischer Erfahrungen.
23. JUNAS, Ján. Průkopníci medicíny: vývoj lékařství v životě a díle jeho tvůrců. Praha: Avicenum, 1977.
24. KELLER, Jan. Sociologie, byrokracie a organizace. Praha: Sociologické nakladatelství, 1996. Základy sociologie. ISBN 80-85850-15-X.
25. KELLER, Jan. Sociologie organizace a byrokracie. 2., přeprac. vyd. Praha: Sociologické nakladatelství, 2007. Základy sociologie. ISBN 978-80-86429-74-8.
26. KONEČNÁ, Hana, Danica SLOUKOVÁ a Tonko MARDEŠIĆ. Medicína založená na důvěře: o nebohém pacientovi v postmoderní době. Praha: Galén, 2012. ISBN 978-80-7262-878-0.
27. KOPEČNÁ, Eva, Jiří PASEKA a 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. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-602-1.
28. Křepelka Filip, Zdravotnické právo v praxi, 2004/2, Pojišťování klinického hodnocení léčiv jako studie poměru uplatnění českého a evropského práva.
29. KUTNOHORSKÁ, Jana. Historie ošetřovatelství. Praha: Grada, 2010. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-3224-4.
30. KUTNOHORSKÁ, Jana. Výzkum v ošetřovatelství. Praha: Grada, 2009. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-2713-4.
31. MARTÍNKOVÁ, Jiřina. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1356-4.
32. MATOUŠKOVÁ, Michaela MUDr. Urologie pro praxi, 1/2007, [on-line]. [cit. 25.11.2019]. Dostupné z: <http://urologiepropraxi.cz/savepdfs/uro/2007/01/08.pdf>.
33. Mezinárodní aktivity – přehled skupin, Státní ústav pro kontrolu léčiv, [on-line]. [cit. 25.11.2019]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/uploads/Mezinarodni_aktivity/prehled_skupin.pdf.
34. Mezinárodní aktivity, Státní ústav pro kontrolu léčiv, [on-line]. [cit. 25.11.2019]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/mezinarodni-aktivity>.

35. Revoluce v komunikaci, datové schránky jsou od 1.7. 2009 realitou Ministerstvo vnitra České republiky, [on-line]. [cit. 21.12.2019]. Dostupné z: <https://www.mvcr.cz/clanek/revoluce-v-komunikaci-datove-schranky-jsou-od-1-7-2009-realitou.aspx>.
36. MIOVSKÝ, M. 2006. Kvalitativní přístup a metody v psychologickém výzkumu. Praha: Grada Publishing, a. s.
37. MYANT, Martin, Podoby kapitalismu v České republice, GJURIČOVÁ, Adéla a Michal KOPEČEK, ed. *Kapitoly z dějin české demokracie po roce 1989*. Praha: Paseka, 2008. ISBN 978-80-7185-876-8.
38. MUNZAROVÁ, Marta. Lékařský výzkum a etika. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0924-4.
39. MZCR, Zdravotní pojišťovny, 2019 [on-line]. [cit. 23.12.2019]. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/KvalitaABezpecni/obsah/zdravotni-pojistovny_3307_29.html.
40. MZCR, Základní typy regulačních poplatků, 2019 [on-line]. [cit. 23.12.2019]. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/Cizinci/obsah/zakladni-typy-regulacnich-poplatku_2629_22.html.
41. Norbert, Victor, Deutsches Arzteblatt, Klinische Studien: Notwendigkeit der Registrierung aus Sicht der Ethikkommissionen, Jg. 101, Heft 30, 23. Juli 2004.
42. OECD, Health Expenditure in Relation to GDP, 2018, [on-line]. [cit. 02.12.2019]. Dostupné z: https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/health_glance_eur-2018-30-en.pdf?expires=1575316653&id=id&accname=guest&checksum=0AB09C86FD09D9A798A5D19804AA6984.
43. Paleta, Tomáš, Strukturální změny české ekonomiky ve světle privatizace a podpory malého a středního podnikání, 2006, [on-line]. [cit. 23.12.2019]. Dostupné z: <https://is.muni.cz/do/econ/soubory/oddeleni/centrum/papers/wp2006-13.pdf>.
44. RŮŽIČKA, Radomír. *Medicína dávných civilizací*. V Olomouci: Poznání, 2004. ISBN 80-86606-18-X.
45. Seznam Etických komisí ustavených při zdravotnických zařízeních, Státní ústav pro kontrolu léčiv, [on-line]. [cit. 25.11.2019]. Dostupné z:

<http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/eticke-komise-ustavene-pri-zdravotnickych-zarizenich>.

46. SLABOTINSKÝ, Radek a Pavla STÖHROVÁ, ed. Po stopách zdraví a nemoci člověka a zvířat II: k historii a současnosti medicíny, farmacie a veterinárního lékařství. V Brně: Technické muzeum, 2013. Acta Musei technici Brunensis. ISBN 978-80-86413-99-0.
47. Směrnice Evropského parlamentu a rady 2001/20/ES, [on-line]. [cit. 16.11.2019]. Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=ES>.
48. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2019 [cit. 12.12. 2019]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/evaluation/>.
49. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Pokyny a formuláře, Klinická hodnocení – pokyny, [on-line]. [cit. 10.7.2019]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/pokyny-a-formulare-2>.
50. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Brexit - upozornění pro zadavatele klinických hodnocení léčiv, [on-line]. [cit. 14.12.2019]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/farmaceuticky-prumysl/brexit-upozorneni-pro-zadavatele-klinickych-hodnoceni-leciv>.
51. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Etické komise ustanovené při zdravotnických zařízeních, [on-line]. [cit. 14.12.2019]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/eticke-komise-ustavene-pri-zdravotnickych-zarizenich>.
52. STEPHEN B, THOMAS, SANDRA CROUSE QUINN, Public Health Then and Now, American Journal of Public Health, November 1991, Vol. 81, No. 11, [on-line]. [cit. 17.11.2019]. Dostupné z: <https://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.81.11.1498>.
53. STRAUSS, Anselm L. a Juliet CORBIN. *Základy kvalitativního výzkumu: postupy a techniky metody zakotvené teorie*. Brno: Sdružení Podané ruce, 1999. SCAN. ISBN 80-85834-60-X.
54. Strnadová, Věra, Adam Svobodník a Filip Křepelka. Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků. 1. vyd. Praha: Grada, 2007, 150 s. ISBN 978-80-247-1917-7.
55. SVOBODNÝ, Petr a Ludmila HLAVÁČKOVÁ. Dějiny lékařství v českých zemích. Praha: Triton, 2004. ISBN 80-7254-424-1.

56. ŠIMEK, Jiří. Lékařská etika. Praha: Grada Publishing, 2015. ISBN 978-80-247-5306-5.
57. ŠVARŤÍČEK, Roman a Klára ŠEĎOVÁ. *Kvalitativní výzkum v pedagogických vědách*. Vyd. 2. Praha: Portál, 2014. ISBN 978-80-262-0644-6.
58. ŠVIHOVEC, Jan, Jan BULTAS, Pavel ANZENBACHER, Jaroslav CHLÁDEK, Jan PŘÍBORSKÝ, Jiří SLÍVA a Martin VOTAVA, ed. *Farmakologie*. Ilustroval Miroslav BARTÁK. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8.
59. TENTI. E, SIMONETTI, G., MARTINELLI G., Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014), [on-line]. [cit. 16.12.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039537/>
60. Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny.
61. Vyhláška č. 226/2008 Sb. Vyhláška o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků.
62. Zákon č. 378/2007 Sb., Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech).
63. Závazné stanovisko ČLK č. 1/2008, Pravidla spolupráce mezi lékaři a farmaceutickými firmami, [on-line]. [cit. 16.11.2019]. Dostupné z: https://www.lkcr.cz/doc/cms_library/zs_1-2008-51.pdf.
64. Zenker, Vstup ČR do EU, [on-line]. [cit. 23. 12.2019]. Dostupné z: <https://www.euroskop.cz/803/sekce/vstup-cr-do-eu/>.
65. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [on-line]. [cit. 16.11.2019]. Dostupné z: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.