

Univerzita Karlova v Praze

Fakulta humanitních studií

Katedra řízení a supervize v sociálních a zdravotnických organizacích

Bc. Olga Norková

**Etika klinického výzkumu z pozice monitora klinického hodnocení**

*Diplomová práce*

Vedoucí práce: Prof. PhDr. RNDr. Helena Haškovcová, CSc.

Praha 2010

## **Prohlášení**

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

V Praze, dne 13.září 2010

Bc. Olga Norková

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí mé diplomové práce Prof. PhDr. RNDr. Heleně Haškovcové, CSc., za ochotu, rady a odborné vedení. Také děkuji PhDr. Jiřímu Šafrovi, Ph.D., za odbornou pomoc a čas, který mi poskytl při zpracování empirické části diplomové práce.

## OBSAH

<b>ABSTRAKT</b> .....	<b>6</b>
<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>8</b>
<b>2. TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>11</b>
2.1. KLINICKÝ VÝZKUM.....	11
2.1.1. DEFINICE KLINICKÉHO VÝZKUMU .....	11
2.1.2. HISTORIE KLINICKÉHO VÝZKUMU .....	12
2.1.3. ETIKA KLINICKÉHO VÝZKUMU .....	15
2.1.4. PODMÍNKY KLINICKÉHO VÝZKUMU A VÝZNAM ETICKÝCH KOMISÍ V ČESKÉ REPUBLICE .....	22
2.1.5. SPRÁVNÁ KLINICKÁ PRAXE .....	25
2.1.6. ZÁKONY A PŘEDPISY KLINICKÉHO VÝZKUMU V ČESKÉ REPUBLICE.....	26
2.1.7. PRŮBĚH KLINICKÉHO VÝZKUMU A ZÁKLADNÍ POJMY .....	29
2.1.8. INFORMOVANÝ SOUHLAS .....	33
2.2. MONITOROVÁNÍ.....	35
2.2.1. DEFINICE MONITOROVÁNÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ.....	35
2.2.2. POVINNOSTI MONITORA KLINICKÉHO HODNOCENÍ .....	36
2.2.3. MONITOROVACÍ NÁVŠTĚVA A JEJÍ PRŮBĚH.....	37
2.2.3.1. KONTROLA ZÁZNAMOVÝCH LISTŮ A VERIFIKACE ZDROJOVÉ DOKUMENTACE .....	42
2.2.3.2. KONTROLA A AKTUALIZACE OBECNÉ STUDIJNÍ DOKUMENTACE.....	43
2.2.4. ZÁVĚR MONITOROVACÍ NÁVŠTĚVY .....	44
2.2.5. ZPRÁVA Z MONITOROVACÍ NÁVŠTĚVY .....	44
2.2.6. SBĚR A ZPRACOVÁNÍ DAT Z KLINICKÝCH HODNOCENÍ.....	45
2.3. PROBLEMATICKÉ OBLASTI MONITOROVACÍ NÁVŠTĚVY .....	46
2.3.1. SYSTÉM ŘÍZENÍ KVALITY V PRŮBĚHU KLINICKÉHO HODNOCENÍ.....	46
2.3.2. NÁLEZY ZJIŠTĚNÉ MONITOREM V PRŮBĚHU MONITOROVACÍ NÁVŠTĚVY .....	47
2.4. POCHYBENÍ A PODVOD V KLINICKÉM HODNOCENÍ .....	49
2.4.1. POCHYBENÍ A OMYL V KLINICKÉM HODNOCENÍ .....	49
2.4.2. PŘÍČINY PODVODU V KLINICKÉM HODNOCENÍ.....	51
2.4.3. PODVODY A SANKCE ZA PODVOD V KLINICKÉM HODNOCENÍ V ZAHRANIČÍ .....	53
2.4.4. PODVOD V KLINICKÉM HODNOCENÍ V ČESKÉ REPUBLICE.....	56
<b>3. EMPIRICKÁ ČÁST</b> .....	<b>60</b>
3.1. VÝZKUMNÝ PROBLÉM.....	60
3.2. DOTAZNÍKOVÉ ŠETŘENÍ .....	62
3.2.1. VÝBĚR RESPONDENTŮ.....	62
3.2.2. METODA SBĚRU DAT .....	64
3.2.3. STRUKTURA DOTAZNÍKU.....	67
3.2.4. POPIS ZKOUMANÉHO SOUBORU MONITORŮ KLINICKÝCH STUDIÍ.....	67
3.2.5. HYPOTÉZY A CÍLE DOTAZNÍKOVÉHO ŠETŘENÍ .....	70

3.2.6. VÝSLEDKY DOTAZNÍKOVÉHO ŠETŘENÍ.....	73
3.2.6.1. DOTAZNÍKOVÉ ŠETŘENÍ ZAMĚŘENÉ NA VÝSKYT ETICKÉHO PROBLÉMU .....	73
3.2.6.2. DOTAZNÍKOVÉ ŠETŘENÍ ZAMĚŘENÉ NA VNÍMÁNÍ MONITORA ETICKÉHO PROBLÉMU.....	77
3.3. ZÁVĚR ANALÝZY DOTAZNÍKOVÉHO ŠETŘENÍ .....	87
<b>4. ZÁVĚR.....</b>	<b>88</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....</b>	<b>92</b>
<b>SEZNAM TABULEK .....</b>	<b>93</b>
<b>SEZNAM GRAFŮ .....</b>	<b>94</b>
<b>LITERATURA (BIBLIOGRAFIE).....</b>	<b>95</b>
<b>SEZNAM PŘÍLOH.....</b>	<b>99</b>

## ABSTRAKT

Jedním z nejdůležitějších způsobů dohledu provádění klinických hodnocení je monitorování. Monitorováním je pověřen monitor, který ověřuje správnost průběhu provádění klinického hodnocení v místě jeho provádění a prověřuje, zda je zajištěno respektování důstojnosti a zachování práv každého subjektu klinického hodnocení.

V teoretické části práce byla popsána problematika klinického hodnocení léčiv a byly vysvětleny základní pojmy, které se vztahují k provádění klinického hodnocení. Byla vymezena pozice monitora klinického hodnocení a popsán proces monitorování. Současně byly nastíněny etické problémy, se kterými se monitor setkává ve své praxi.

V empirické části bylo provedeno dotazníkové šetření, které bylo zaměřeno na vnímání významnosti etických problémů monitorem klinických hodnocení a potvrzení nejčastějšího výskytu etických problémů. Hypotéza, že monitor klinických hodnocení není schopen odhalit neúmyslné pochybení zkoušejícího v průběhu klinického hodnocení, se nepotvrdila. Výsledky dotazníkového šetření potvrzují, že přestože je monitor vystaven negativním jevům v průběhu monitorování klinických hodnocení, za nejvíce významné považuje falzifikaci dat a újmu na zdraví testovaných osob. Etické problémy jsou vnímány respondenty za méně významné. Monitoři klinických hodnocení nejsou jednotní v označení nejčastějšího výskytu etického problému (tj. v lékařském oboru a ve spádové oblasti).

**Klíčová slova:** monitorování klinického hodnocení, etika klinického výzkumu, pochybení v lékařském výzkumu, podvod v lékařském výzkumu, maskování pochybení, ovlivnění monitora zkoušejícím, sankce za podvodné jednání v lékařském výzkumu.

## **ABSTRAKT**

Monitoring is one of the most important methods of overseeing the pursuit of the clinical research. A monitoring person (Clinical research associate) is responsible for verifying correctness of the monitoring process in the trial site and checks that the respect for dignity and rights of individual subjects exposed to the clinical research are being abided by.

The theoretical part of the MA thesis examines the issue of the clinical research of medicinal products and explains the basic terminology pertaining to the performance of the clinical research. The thesis further analyses the position of Clinical research associate and describes the monitoring process. Concurrently, the ethical problems, which Clinical research associate encounters in practice, are traced.

The empirical section studies the outcomes of an investigation conducted via a questionnaire, which focused on how Clinical research associate perceive the ethical problems. As a result, the study identifies the most frequently observed ethical issues. Respondents of the questionnaire view the ethical issues as less significant. Clinical research associates are not united in tagging the most frequent occurrence of ethical problems (in the field of medicine and the catchment area).

In the same section, the MA thesis rebuts a hypothesis according to which Clinical research associate is unable to reveal an investigator's involuntary faults occurred during the clinical research. Outcomes of the questionnaire have vindicated that Clinical research associate is likely to ascribe a bigger importance to the data counterfeiting and to the detriments inflicted upon tested patients than to the ethics, despite the fact that Clinical research associate is often exposed to negative impacts during the monitoring process.

**Keywords:** monitoring of clinical research, ethics of clinical research, faults in medical research, fraud in medical research, camouflage of faults, investigator's influence on clinical research associate, sanctions for fraud in medical research.

# 1. ÚVOD

**„Nikdy bych nepodrobil nemocného experimentu, který bych nebyl připraven podstoupit sám nebo doporučit své ženě a dětem.“ G. Pickering**

Lékařský výzkum je nedílnou součástí pokroku medicíny současné moderní společnosti. V. Strnadová uvádí: „ *Proces vývoje a posléze i proces zavedení nového léčiva do rutinní klinické praxe je dnes nepředstavitelný a z hlediska platné legislativy dokonce nemožný, bez podrobného testování přípravků v plánovaných studiích na lidských jedincích.*“ (31, str. 119)

Klinické hodnocení nového léčivého přípravku vychází z výsledků preklinických testování, které poskytují základní charakteristiky nového léčiva a jeho lékové formy. Cílem testování nového léčivého přípravku prováděného na lidských jedincích je ověřit a upřesnit jeho účinnost a bezpečnost, zjistit, zda je léčivý přípravek tolerován v podávané dávce u pacienta s odpovídajícím onemocněním. Zjišťuje se také vzájemné působení léčivého přípravku a lidského organismu a nežádoucí účinky, které může léčivý přípravek u pacienta způsobit. (31)

Metodika a zásady správného provádění klinických hodnocení jsou dnes již podrobně zpracovány, definovány a standardizovány. Klinická hodnocení jsou prováděna v souladu s mezinárodní právní úpravou, požadavky správné klinické praxe, etickými kodexy a požadavky regulačních úřadů každé země. Zejména správná klinická praxe zavazuje všechny účastníky procesu klinického hodnocení k takovému chování a jednání, které zaručuje nejenom respektování práv pacientů klinického hodnocení, ale také zajišťuje, že data získaná v průběhu klinického hodnocení budou kvalitní, úplná a věrohodná. (33) Nejrozšířenější formou dohledu nad průběhem klinického hodnocení je monitorování, které začíná před, probíhá po celou dobu trvání a končí po skončení klinického hodnocení.



Ve své diplomové práci jsem se zaměřila na problematiku monitoringu klinických hodnocení léčivých přípravků. Pozice monitora klinického hodnocení je známá pouze odborné veřejnosti, naopak laické veřejnosti je stále neznámá, přičemž role monitora v celkovém procesu klinického hodnocení je velmi důležitá. Tato problematika je mi blízká. Na pozici monitora klinických hodnocení pracuji již pátým rokem.

Diplomová práce je složena z teoretické a empirické části. V teoretické části popisují historii klinického výzkumu, jeho definici a základní pojmy klinického výzkumu. Přibližují průběh klinického hodnocení a podmínky jeho provádění v České republice. Ve své diplomové práci se zaměřuji zejména na proces monitorování. Popisují pozici a základní povinnosti monitora klinického hodnocení. Představují problematické oblasti, se kterými se monitor setkává ve své praxi. V závěru teoretické části se věnuji etickým problémům se zaměřením na neúmyslné či úmyslné pochybení zkoušejícího a podvodné jednání v lékařském výzkumu.

Za hlavní cíl empirické části diplomové práce jsem si stanovila zjistit, zda se monitoři klinických hodnocení ve své praxi setkávají s etickými problémy. Dále jsem posuzovala, jak monitoři vnímají vybrané etické problémy a zjišťovala jsem, které etické problémy považují za nejvíce významné. Zajímalo mne, jaké faktory mohou ovlivnit rozdílné vnímání významnosti etických problémů jednotlivými monitory klinických hodnocení.

## **Limity diplomové práce**

Diplomová práce je zaměřena na etické problémy, se kterými se může monitor klinických hodnocení nejčastěji setkat ve své praxi. Z důvodu citlivosti dané problematiky bylo nutno v době přípravy výzkumu přehodnotit realizaci empirické části diplomové práce dle reálných možností.

V empirické části diplomové práce jsem se chtěla zabývat posouzením obecného metodického pokynu. Chtěla jsem porovnat formulář monitorovací zprávy, který je mnohdy monitory klinických hodnocení používán jako pokyn ke splnění požadovaných aktivit v průběhu monitorovací návštěvy studijního centra. Protože jsou interní postupy (standardní operační postupy) a z nich vycházející formulář zprávy z monitorovací návštěvy považovány Smluvními výzkumnými organizacemi a farmaceutickými společnostmi za velmi důvěrné, nepodařilo se mi získat souhlas ani jedné z oslovených společností k poskytnutí formuláře. Realizace posouzení metodického pokynu používaného monitory klinických hodnocení nemohla být provedena.

V empirické části jsem provedla pouze dotazníkové šetření, avšak v rozsahu mé diplomové práce nebylo možno provést rozsáhlejší kvantitativní výzkum, který by mohl jednoznačně podpořit či vyvrátit mé hypotézy. Zkoumaný vzorek populace netvoří reprezentativní vzorek. Výsledky dotazníkového šetření je tak nutno považovat pouze za orientační.

Původně zamýšlený kvalitativní výzkum měl být tvořen částečně strukturovanými rozhovory s vybranými monitory smluvní organizace, kteří se účastnili diagnostiky procesu kvality monitorovací práce v průběhu mé studijní praxe ve smluvní organizaci. Z důvodu organizačních změn ve smluvní organizaci a odchodu většiny monitorů klinických hodnocení ze smluvní organizace nebylo možno tuto část výzkumu také realizovat.

## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1. Klinický výzkum

#### 2.1.1. Definice klinického výzkumu

Výzkum a klinická hodnocení nových léčivých přípravků jsou nepostradatelnou součástí vývoje medicíny a to zejména z hlediska nutnosti nalezení nových, účinnějších a bezpečnějších typů léčby pro závažná nebo život ohrožující onemocnění. Ve své knize „Lékařská etika“ H. Haškovcová uvádí definici klinického hodnocení, jejímž autorem je M. Vojtěchovský. Podle něho je definice klinického hodnocení následující: *„Klinické zkoušení léků se definuje jako jakákoliv výzkumná činnost prováděná na nemocném, event. zdravém člověku, s cílem prokázat jejich účinnost či bezpečnost, tj. léčebné i nežádoucí účinky, event. farmakokinetické či farmakodynamické parametry nového léku. Tato definice zahrnuje i nové léčebné a diagnostické metody.“* (7, str. 238)

Státní ústav pro kontrolu léčiv poskytuje obdobný výklad pojmu klinického hodnocení (klinické studie): *„Jde o každý výzkum na lidském subjektu, jež zamýšlí objevit nebo ověřit klinické, farmakologické a / nebo jiné farmakodynamické účinky hodnoceného přípravku a / nebo určit u hodnoceného léčiva jeho jakékoliv nežádoucí účinky a / nebo sledovat absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci hodnoceného léčiva, s cílem zjistit jeho bezpečnost a / nebo účinnost. Pojmy klinické hodnocení a klinická studie jsou synonyma.“* (34)

Lékařský výzkum je velmi široký pojem. Dnes vyvíjené léky jsou nejdříve testovány in vitro na buněčných kulturách. Pokud se v preklinických testech na laboratorních zvířatech prokáže dostatečná účinnost a bezpečnost testované látky, je následně podána člověku. Výzkum nových léků není možné provádět bez preklinické části, ale také bez klinického hodnocení, v němž se získávají zkušenosti přímo od člověka, kterému je podán hodnocený léčivý přípravek. Zapojení lidských jedinců do testování nového léčiva vyvolává etické otázky jako např.: „Je správné provádět pokusy na lidském

jedinci?“ nebo „Je toto opravdu nutné?“. Etické aspekty lékařského výzkumu jsou považovány za nejpálčivější a této problematice je věnována patřičná pozornost.

V. Strnadová uvádí, že za „*etický je považován takový výzkum, který není samoúčelný, riziko není vysoké a předpokládaný vědecký přínos plánovaného výzkumu je oprávněný.*“ (30, str. 186)

Klinické hodnocení se zapojením lidských jedinců zahrnuje několik oblastí. Nejčastěji je prováděno klinické hodnocení nových léčivých přípravků a testování zdravotnických prostředků. Méně časté je testování nových léčebných a diagnostických metod. Ojediněle je prováděn lékařský výzkum týkající se použití lidských tkání nebo orgánů a výzkum, který využívá informace o zdravotním stavu české populace. (32)

### **2.1.2. Historie klinického výzkumu**

Experimentování za použití lidských účastníků je nedílnou součástí lékařského výzkumu vývoje společnosti. Literatura zabývající se problematikou historie lékařského výzkumu je bohatá. Této problematice se věnuje například M. Munzarová, která ve své knize „Lékařský výzkum a etika“ vymezuje první historické zmínky o úvahách v oblasti experimentu na člověku na přelomu 10. a 11. století. Za prvního z vědců, který přemýšlel nad možností testování léků na lidském jedinci, uvádí M. Munzarová **Avicennu** (980 – 1037). Avicenna se domníval, že pouze podáním léku člověku zjistíme jeho možné účinky u lidského jedince. Problematikou testování léčiv v kontextu jeho podání člověku se také zabýval **Moses Maimonides** (1135-1204). Podle jeho názoru by se mělo s člověkem zacházet důstojně a neměl by být považován pouze za prostředek k získání nových informací o daném léčivu. Za významného vědce pozdějšího období M. Munzarová označuje **Clauda Bernarda** (1813-1878), který kladl důraz na morálku lékaře. Lékař by nikdy neměl provést pokus na člověku, pokud hrozí riziko poškození pacienta i přesto, že lékařský výzkum může přinést zásadní informace pro lékařskou vědu a celou společnost. (24, str. 11)

Na počátku 20. století se v lékařském výzkumu více upřednostňují cíle výzkumu a pokrok ve vědě, bez ohledu na to, zda je účast v daném experimentu pro lidského jedince přínosná a je pro jeho dobro. První etické požadavky, které byly vydány zákonnou normou r. 1931, nacházíme v předválečném Německu. Z důvodu neetických a nelidských pokusů na vězních koncentračních táborech byl v průběhu soudního mezinárodního procesu s německými lékaři a vysokými úředníky v letech 1946 - 1947 formulován **Norimberský kodex**, který definuje podmínky provádění „experimentu“ za použití lidských jedinců a je zaměřen proti zneužívání vědy. Norimberský kodex je prvním etickým kodexem, který zaručuje nejenom integritu lidského jedince, ale také integritu výzkumníka v lékařském výzkumu. Zdůrazňuje nutnost získání dobrovolného informovaného souhlasu lidského jedince s jeho účastí v lékařském výzkumu. (26, str. 126)

Základním dokumentem, který vymezuje zásady správného jednání lékaře k pacientovi, je **Hippokratova přísaha**. V r. 1948 byla generálním shromážděním World Medical Association (dále jen WMA) schválena **Ženevská deklaráce**, dokument, který Hippokratovu přísahu aktualizuje a upravuje. V r. 1964 na 18. zasedání WMA v Helsinkách byla přijata **Helsinská deklaráce**, která definuje nejen etické principy pro lékařský výzkum, ale především zdůrazňuje rozdíl mezi standardní lékařskou péčí, která je v praxi pacientovi poskytována a přináší mu přímý prospěch, a mezi výzkumem, ze kterého pacient může a nemusí mít přímý prospěch či užitek. (26, str. 127) Helsinská deklaráce se staví nejenom ve prospěch ochrany práv a svobod subjektu klinického hodnocení, ale také ve prospěch integrity a morální odpovědnosti výzkumníka. Poslední revize Helsinské deklaráce byla provedena v říjnu r. 2008. (10)

Prvním etickým dokumentem, který popisuje skupinu zranitelných osob v oblasti lékařského výzkumu (národnostních menšin, sociálně a ekonomicky znevýhodněných, nemocných a mentálně či zdravotně postižených či pobývajících v nápravných zařízeních) a vyzdvihuje základní etické principy (dobřečinění, respekt k lidskému jedinci a spravedlnost) je **Belmontská zpráva** z r. 1979. (1)

V r. 1982 byly vydány The Council for International Organizations of Medical Sciences (Rada mezinárodních zdravotnických věd, dále jen CIOMS) **Mezinárodní etické**

**pokyny** pro oblast lékařského výzkumu, které byly následně přepracovány v letech 1993 a 2002. (18)

V r. 1987 byla nejprve ve Francii a poté v dalších evropských zemích vydána národní pravidla pro správnou klinickou praxi, která byla předchůdcem ICH E6 GCP. (32) Současným standardem výzkumu a vývoje léčiv jsou normy přijímané **The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use** (Harmonizační konference ICH, dále jen ICH). ICH je mezinárodní instituce zastoupená úřady nejdůležitějších hospodářských zemích světa (FDA, EMEA a příslušného japonského ministerstva). F. Křepelka, odborník zabývající se právní problematikou zdravotnického výzkumu, uvádí že, „*normy ICH nejsou jen výsledkem spolupráce států celého mezinárodního společenství, nýbrž rozhodnutím nejdůležitějších hráčů, které ostatní svět, chce-li se podílet na mezinárodním a klinickém výzkumu léčiv, musí převzít*“. (18, str. 36) Nejdůležitějším dokumentem těchto norem pro oblast lékařského výzkumu je dokument **E6: GCP** (Good Clinical Practice, Správná klinická praxe, dále jen GCP) z r. 1996. (13)

Rok 1991 je považován za významný mezník aktivit ve vymezení etických principů v evropském společenství s cílem zabránit opětovnému zneužití vědeckých pokroků v neprospěch jedince a lidské společnosti. Parlamentní shromáždění Rady Evropy (dále jen RE) vydalo doporučení k přípravě Konvence o bioetice, v němž byla vytýčena důležitá opatření nezbytná k ochraně důstojnosti člověka a základních práv jedince v souvislosti s aplikací biologie a medicíny. (24) Tato doporučení se stala integrální součástí významného mezinárodního dokumentu **Úmluvy na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny** (dále jen Úmluva o biomedicíně). Úmluva o biomedicíně byla podepsána státy RE dne 4. dubna 1997, avšak v platnost vstoupila v jednotlivých zemích až po její ratifikaci. Úmluva o biomedicíně byla doplněna v r. 2001 o **Dodatkový protokol týkající se zákazu klonování lidských bytostí** a následně byla doplněna v r. 2004 o **Dodatkový protokol týkající se transplantací orgánů a tkání lidského původu**. Česká republika podepsala Úmluvu o biomedicíně s Dodatkovým protokolem o zákazu klonování lidských bytostí dne 24. června 1998, avšak v platnost vstoupily dokumenty až ratifikací dne 1. října 2001.

Lékařský výzkum v České republice má dlouhou tradici. Už v r. 1918 vznikl Ústav pro zkoumání léčiv, jehož laboratoře byly nejprve na různých pracovištích Univerzity Karlovy v Praze a od r. 1931 byly soustředěny do objektu Státního zdravotního ústavu, který byl v r. 1952 transformován do **Státního ústavu pro kontrolu léčiv** (dále jen SÚKL). Činnost SÚKL byla rozšířena o kontrolu „zdravotních potřeb, zejména léčebných a diagnostických pomůcek a dezinfekčních nebo jiných prostředků“. V r. 1992 převzal SÚKL zodpovědnost za schvalování zdravotnických přístrojů a v r. 1997 za schvalování všech typů zdravotnických prostředků. (30)

### 2.1.3. Etika klinického výzkumu

Není pochyb o tom, že zdraví a život jsou v životě každého jedince velmi důležité a člověk si v průběhu svého života uvědomuje jejich hodnotu. Současná moderní společnost velmi pozitivně přistupuje k jakékoliv formě zkvalitnění a zlepšení lékařské péče. Pokrok je uznávaným zájmem společnosti a v lékařském výzkumu je experimentování za použití lidských jedinců nutným nástrojem výzkumu. I když je tento výzkum především zájmem veřejným, spíše jde o morální nárok společnosti, zůstává rozhodnutí každého lidského jedince nadřazené. Účast dotyčného v lékařském výzkumu je vždy dobrovolná a podmíněná jeho informovaným souhlasem. (28)

Zdravý dobrovolník nebo pacient (dále jen subjekt klinického hodnocení, subjekt KH), který se účastní klinického hodnocení, obětuje své dobro (své individuální zájmy a hodnoty) ve prospěch společnosti. M. Munzarová uvádí, že každý výzkum na lidských subjektech, ať již nemocných nebo zdravých, jakýsi prvek oběti přece jen obsahuje: *„selektivní porušení nedotknutelnosti člověka, vystavení riziku poškození jeho zdraví nebo i smrti a přitom všechno je ospravedlňováno předpokládaným větším dobrem pro společnost“*. (25, str. 229) Je nutné neustále připomínat nedotknutelnost, integritu a důstojnost každé lidské bytosti zapojené do jakékoliv podoby lékařského výzkumu.

Klinický výzkum probíhá v České republice již od první poloviny 20. století a množství klinických výzkumů exponenciálně roste. Česká republika aktivně rozvíjí oblast lékařského výzkumu se spoluúčastí na mezinárodních studiích. Lékařský výzkum dělíme

na neterapeutický a terapeutický. Neterapeutický lékařský výzkum je prováděn u zdravých dobrovolníků, kdy je léčivý přípravek poprvé podán člověku. Nepředpokládáme léčebný přínos pro subjekt KH. Cílem je zjistit základní farmakologické parametry nového léčiva u člověka. Oproti tomu následné II., III. a IV. fáze klinických hodnocení jsou již zaměřeny terapeuticky. Hodnocený léčivý přípravek je podáván skupině pacientů se specifickým onemocněním a léčebný přínos je očekáván. (33)

Nejčastěji diskutovaným etickým tématem v této oblasti je respektování důstojnosti člověka a zachování jeho práv. Povinnost lidského jedince účastnit se výzkumu v zájmu společnosti neexistuje, rozhodnutí by mělo být zcela svobodné a dobrovolné. Je špatné se dopředu domnívat, že lidský jedinec má morální povinnost obětovat své dobro pro dobro ostatních či dalších generací v zájmu lékařského výzkumu. V tomto kontextu vzniká konflikt mezi zájmem veřejným a zájmem individuálním. Je ospravedlnitelné žádat, aby se lidský jedinec obětoval pro veřejné dobro? M. Munzarová konstatuje, že *„má-li společnost na něco takového právo, pak by její právo nemělo být podmíněno dobrovolným souhlasem jedince.“* Dále dodává, že *„je rovněž rozdíl mezi mravním požadavkem na společné dobro a skutečným právem na ně.“* (25, str. 229)

V kontextu lékařského výzkumu nelze uplatnit tzv. „sociální smlouvu“. Sociální smlouva vymezuje zásady a postupy veřejného chování, aniž by výrazným způsobem zasahovala do individuálních zájmů lidského jedince. V ojedinělých případech, jako např.: v období války, je povoleno tuto individuální svobodu omezit. Oproti tomu účast lidského jedince v lékařském výzkumu je některými autory považována za „společenskou smlouvu“. Problematikou „společenské smlouvy“ se zabývá již zmíněná M. Munzarová. Poukazuje, že *„pokusy na lidských subjektech spadají, v rámci „společenské smlouvy“ kamsi mezi využívání velké moci a normální dohody. Na druhé straně však zde ve hře není srovnatelná extrémní nutnost přežít společnosti, ani srovnatelná nutnost oběti nebo podstupování velkého rizika.“* (25, str. 230)

Skupina pacientů, kteří nemohou dobrovolně vyjádřit svoji účast v klinickém hodnocení či jej zamítnout z důvodu omezení svých schopností, se nazývá skupina zranitelných osob. R. Macklin do skupiny zranitelných osob zařazuje: *„vojáky nebo studenty, starší pacienty s demencí, staré lidi v domovech důchodců, jedince ze sociálně*



*slabých skupin, kteří pobírají sociální podporu, chudé a nezaměstnané, některé etnické a rasově minoritní komunity, bezdomovce, politické vězně a lidé žádající o azyl, vězně, pacienty s nevléčitelným onemocněním, jedince, kteří žijí na pokraji společnosti aj.*“ (20, str. 475) Zapojení skupiny zranitelných osob do lékařského výzkumu je problematické a musí být prováděno za dodržení přísných kritérií. V r. 2000 The Council for International Organization of Medical Sciences (dále jen CIOMS) stanovuje směrnici **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (Mezinárodní etické pokyny pro biomedicínský výzkum), která vymezuje pravidla zapojení pacientů ze skupiny zranitelných osob v lékařském výzkumu. (23)

Pokud se pacient rozhoduje k účasti v klinickém hodnocení, důležitou roli v procesu jeho rozhodování hraje zdravotní situace a možnosti dostupné léčby onemocnění pacienta. Rozhodnutí k účasti je ovlivněno důvěrným vztahem k lékaři, který je pro něho zárukou dostatečné a kvalitní léčebné péče. Po mnoho desetiletí převládal ve společnosti nadřazený vztah lékaře k pacientovi, který je označován za paternalistický. Pouze lékař rozhodoval o tom, jakým způsobem bude pacient léčen, v jaké míře a v jakém rozsahu bude informován o svém zdravotním stavu. Zapojení pacienta do procesu rozhodování o tom, jaká následná lékařská péče mu bude provedena a povinnost lékaře pacienta patřičně informovat na jeho žádost (pacient si nemusí přát být informován), se vymezily v české společnosti až ve druhé polovině 60. let 20. století. H. Haškovcová, přední odbornice na problematiku informovaného souhlasu, upřesňuje, že závaznost informovat pacienta byla ustanovena nejenom právním ustanovením, zákonem č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu, ale tuto skutečnost velmi zásadně podpořily etické kodexy Kodex Práv pacientů a Etický kodex České lékařské komory z r. 1995. (8, str. 18) V běžné praxi druhé poloviny 20. století bylo časté, že pouze pacienti zapojení do lékařského výzkumu byli lépe informováni o svém zdravotním stavu než jen „jenom nemocní“ pacienti. „Jenom nemocní“ pacienti nebyli kolikrát informováni, že laboratorní vzorky, které jim byly odebrány k indikovaným vyšetřením, byly mnohdy použity i pro výzkum. Tento postup byl poměrně standardní metodou, jak získat laboratorní vzorky pro výzkumná vyšetření a nebyl odbornou veřejností považován za prohřešek.

V našich podmínkách se můžeme setkat nejenom s přežívajícím paternalistickým postojem lékaře k pacientovi, ale také s opačným modelem, který je nazýván partnerským

modelem. V obou zmíněných modelech vztahu lékaře a pacienta můžeme o svobodě rozhodování pacienta k účasti v klinickém hodnocení stále pochybovat. Je-li účastníkem výzkumu pacient, stává se velmi lehce snadnou „obětí“ výzkumu. Tento pacient je již léčen a sledován. Díky svému zdravotnímu stavu, psychické zátěži, závislosti na lékaři i aplikované léčbě je pacient mnohem méně suverénní osobou než člověk zdravý. Jeho souhlas k účasti ve studii není plně racionální, je vždy ovlivněn danými podmínkami. Pokud lékař v takovéto „vztahové rovině“ doporučí svému pacientovi účast ve studii s možností zlepšení zdravotního stavu, pacient se jistě nebude bránit a ve snaze nezneprátnit si svého lékaře se zapojí do lékařského výzkumu. Morální problém, který v tomto kontextu vzniká, je že na člověka již nemocného či zdravotně znevýhodněného by neměla být nakládána žádná další zátěž nebo rizika.

Lékař provádějící klinické hodnocení je nejen morálně povinován svému pacientovi v průběhu léčení, ale je vázán také povinností nedopustit, aby rizika a zátěž pro pacienta klinického hodnocení nepřevážila nad potenciálními přínosy. Pokud lékař informuje pacienta, že jeho účast ve studii mu umožní vyzkoušet novou či účinnější léčivou látku a zároveň mu dá příslib co nejmenších nepříjemností, rizik či zátěže s tím spojených, bude pacient většinou ochotně souhlasit s účastí ve studii. Přikláním se k názoru M. Munzarové, která se domnívá, že pokud pacient důvěřuje svému lékaři, přistoupí téměř k jakékoliv žádosti, kterou lékař vysloví. V praxi se můžeme setkat s výroky pacientů jako např.: *„můj lékař by jistě nežádal po mě nic, co by nebylo pro mé dobro“* nebo *„můj lékař by jistě nedopustil, abych byl vystaven zbytečnému riziku“*. (27, str. 34)

Avšak v určité fázi vývoje nového léku je vždy nutné ověřit jeho účinnost a bezpečnost právě na nemocném jedinci se specifickým onemocněním. Odborníci z oboru klinické onkologie J. Tomášek a I. Kiss potvrzují, že *„dobře vedená klinická studie je nejbezpečnější a nejrychlejší způsob hledání nových léčebných možností“*. (42, str. 245)

Největší odpovědnost o konečném rozhodnutí zapojení pacienta do klinického hodnocení leží na lékaři, který je osobou v tomto procesu zainteresovanou. Lékař je zainteresován nejenom pro obecné dobro a dobro pacienta, ale i pro dobro své – profesní kariéra, objev na poli lékařského výzkumu, účast na významném projektu aj. Moderní

lékař má nejenom provozovat klinickou praxi, ale po lékaři se zároveň žádá, aby se angažoval v lékařském výzkumu a byl zapojen do procesu vývoje lékařské vědy ve prospěch společnosti.

V. Strnadová definuje vnitřní konflikt lékaře s osobní motivací jako „profesní slepotu“. (30, str. 186) Je nutno dodat, že účast lékaře v klinickém hodnocení je velmi dobře finančně ohodnocena zadavatelem (objednavatelem) klinického výzkumu. Přičemž zadavatelem může být farmaceutická firma, akademická instituce, zdravotnické zařízení nebo přímo zkoušející. Pokud je zadavatelem farmaceutická firma, je financování klinického hodnocení hrazeno přímo. Lékařský výzkum prováděný na akademických pracovištích nebo zdravotnických zařízeních bývá placen z grantů a státních dotací.

V případě zhoršení pacientova zdravotního stavu či výskytu významných nežádoucích účinků může lékař rozhodnout o ukončení účasti subjektu KH ve studii bez jeho souhlasu, ale musí ho samozřejmě o svém rozhodnutí informovat. Lékař je povinen zaujmout taková opatření, aby pacientův život nebyl ohrožen a zajistit mu poskytnutí nejlepší dostupné lékařské péče. V průběhu studie je nutné subjektu klinického hodnocení (dále jen subjekt KH) neustále připomínat, že jeho účast ve studii je dobrovolná a pokud bude vystaven situacím, které nebudou slučitelné s jeho přesvědčením nebo bude čelit nepříjemnostem, které zhoršují kvalitu života či zhoršují jeho společenské uplatnění, má možnost kdykoli ze studie odstoupit. Toto rozhodnutí bude respektováno a nebude mít vliv na následnou lékařskou péči či případnou účast v dalších klinických hodnoceních.

Co bývá tedy motivací pacienta k rozhodnutí pro účast v klinickém hodnocení? V první fázi klinického hodnocení, kdy je nový lék testován na zdravých dobrovolnících, je to v první řadě finanční kompenzace za účast v klinickém hodnocení. V pozdějších fázích, kdy je testovaný léčivý přípravek podáván vybraným skupinám pacientů, je očekáván potenciální léčebný přínos pro pacienta. Nejčastější motivací pacienta účastnit se klinického hodnocení je přístup k nové účinnější léčbě. (35)

Příkladem mohou být pacienti s onkologickým onemocněním, kterým účast ve studii dává možnost dostat se k novým a nadějným způsobům léčby ještě před tím, než jsou schválené regulačními orgány dané země a dostupné široké veřejnosti. M. J. Lamberti

a D. MacDonald zveřejnili výsledek průzkumu provedený v USA v období od podzimu r. 2005 do zimy r. 2006, ve kterém 79 % ze 749 dotazovaných dobrovolníků klinických hodnocení uvedlo jako hlavní důvod k zapojení do studie možnost lepší léčby. (19) Je nutné zdůraznit, že zapojení do studie není ještě pro pacienta zárukou, že bude dostávat novou léčbu. V závislosti na typu klinického hodnocení se pacient nedozví, zda bude léčen novou metodou nebo se mu bude dostávat aktuální standardní léčby. Možné použití placeba je povoleno pouze v I. fázi klinického hodnocení na zdravých dobrovolnících, ve výjimečných případech také u onkologických pacientů, a v pozdějších fázích klinického hodnocení je přípustné pouze v případech, pokud neexistují žádné jiné osvědčené léčebné přípravky či metody v léčbě daného onemocnění. Pacient se rozhoduje pro neověřenou léčbu, protože od ní očekává nějaký potenciální přínos, přínos ve smyslu zlepšení svého zdravotního stavu. Pro jiné pacienty bývá motivací snadnější přístup k odborníkům, kteří dohlížejí na probíhající léčbu, tedy požadavek intenzivnější lékařské a vědecké pozornosti.

D. Grundová rozděluje rizika spojená s lékařským výzkumem na zdravotní, fyzická, psychická, sociální a ekonomická. Pokud je v průběhu účasti v klinickém hodnocení diagnostikováno nové onemocnění, o kterém pacient doposud nevěděl, může se zvýšit psychická zátěž pacienta. V oblasti lékařského výzkumu je vyšší sociální riziko nedodržení povinné mlčenlivosti ze strany lékaře a soukromí dané osoby může být narušeno. V případě vážnějšího zhoršení zdravotního stavu pacienta s nutností dlouhodobější hospitalizace ve zdravotnickém zařízení může být ovlivněna způsobilost pacienta k výkonu pracovní činnosti, která je zdrojem jeho příjmu. Dlouhodobá hospitalizace může dočasně ovlivnit ekonomickou situaci pacienta, zejména v případě osoby samostatně výdělečně činné to může znamenat výrazné snížení příjmů. Příkladem fyzického rizika může být přenos či rozvoj některých infekčních onemocnění v průběhu testování nové léčby. (6)

Nastínění možných rizik plynoucích z účasti v klinickém hodnocení má výjimečně negativní vliv na pacienta, že mnohdy ani morální odpovědnost, očekávaný přínos či naděje nové efektivnější léčby neztvrdí nad obavami a jeho nedůvěrou a pacient odmítne participovat v klinickém hodnocení.

Nejenom v České republice, ale i v ostatních ekonomicky vyspělých zemích světa, ve kterých se provádí lékařský výzkum, se pacientům v průběhu účasti v klinickém hodnocení neposkytuje finanční odměna. Obvykle se jedná o pozdější fáze klinického hodnocení, tedy II. a III. fázi. Z účasti v klinickém hodnocení nevyplývá pro pacienta nárok na odměnu, přímý prospěch pacienta není přípustný. Nicméně po etické stránce jsou tolerovány určité kompenzace pacientů. Místní etické komise posuzují a schvalují kompenzace pacientů před zahájením klinického hodnocení. Obecná pravidla kompenzací pacientů jsou právně zakotvena ve vyhlášce č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. § 5 odst. 3 c) této vyhlášky vymezuje, za jakých podmínek je možno poskytnout kompenzaci pacientovi: „ *kompenzace nepřesahují výdaje vynaložené subjektem hodnocení nebo zkoušejícím v souvislosti s jeho účastí v klinickém hodnocení,* „ a § 5 odst. 3 d) téže vyhlášky vymezuje výši odměny pacientů: „ *výše odměny pro subjekty hodnocení odpovídá povaze klinického hodnocení, a to zejména ve vztahu k těm výzkumným úkonům, z nichž nemá subjekt hodnocení přímý prospěch*“. (44)

Nejčastějším typem kompenzace pacientů je proplacení cestovních výdajů spojených s dopravou do místa provádění klinického hodnocení, ve kterém pacient podstupuje vyšetření a úkony spojené s klinickým hodnocením. V ostatních státech, např.: v USA jsou cestovní náklady hrazeny nejenom pacientovi, ale případně také osobě, která doprovází pacienta, tedy rodinnému příslušníkovi či příteli.

Další typem kompenzací je kompenzace bolestného nebo kompenzace ztížení společenského uplatnění, které jsou právně ukotveny vyhláškou č. 440/2001 Sb., o odškodnění bolesti a ztížení společenského uplatnění. Místní etické komise tyto kompenzace velmi dobře akceptují a v poslední době dochází k jejich značnému rozšíření. Odškodněním bolesti je kompenzována bolest způsobená škodou na zdraví. Za bolest se přitom považuje každé tělesné a duševní strádání způsobené na zdraví osobě, která tuto škodu utrpěla. Příkladem takového odškodnění bolesti je např.: výplata finanční částky pacientovi, který je podroben chirurgickému zákroku v souvislosti s účastí v klinickém hodnocení. (45)

V jiných zemích, velmi běžné je toto zejména v USA, může být pacientovi kompenzována duševní újma ve smyslu dlouhodobého odloučení od milované osoby či rodinných příslušníků. Pacienti mohou také požadovat náhradu svého ušlého výdělku ze zaměstnání nebo zisku své výdělečné činnosti za dobu strávenou účastí v klinickém hodnocení.

#### **2.1.4. Podmínky klinického výzkumu a význam etických komisí v České republice**

Při prvním oslovení pacienta s nabídkou účasti v lékařském výzkumu je nutno pacienta ubezpečit, že všechna klinická hodnocení na území České republiky podléhají velmi přísným kritériím a jsou prováděna v souladu se správnou klinickou praxí vycházející z Helsinské deklarace, v souladu s českou legislativou a požadavky správního orgánu SÚKL. H. Haškovcová potvrzuje, že *„každá experimentální studie musí být tzv. eticky čistá, tj. musí respektovat současná pravidla pro provádění experimentu. Tato pravidla jsou shrnuta zejména v Helsinské deklaraci, v deontologických kodexech i v právech pacientů“*. (7, str. 239)

Nepochybně nejvýznamnějším právním vyjádřením základních práv, které se věnuje lékařskému výzkumu se zapojením lidských účastníků, je **Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny** (Úmluva o biomedicíně). (43) Problematice výzkumu je věnována kapitola V. - „Vědecký výzkum“. F. Křepelka ve své knize „Právo zdravotnického výzkumu“ upozorňuje na články 15. – 18. této kapitoly, které popisují *„zásadu volnosti, stanoví obecné požadavky klinického výzkumu jako je potřeba, proporcionalita, schválení etickou komisí a informovaný souhlas, zvláštní ochranu pro osoby neschopné souhlasit a ochranu lidského zárodka.“* (17, str. 39) Ráda bych upozornila na bod 2 článku 16 této kapitoly Úmluvy o biomedicíně, který definuje podmínky rizik výzkumu následovně: *„rizika výzkumu, kterým by mohla být vystavena dotyčná osoba, nejsou neúměrně vysoká vzhledem k možnému prospěchu z výzkumu“* a dále na bod 5 téhož článku, který pojednává o podmínce souhlasu

účastníka výzkumu: „nezbytný souhlas podle článku 5 byl dán výslovně, konkrétně a je zdokumentován. Takový souhlas lze kdykoliv svobodně odvolat.“ (43, viz příloha č. 2)

Česká republika Úmluvu o biomedicíně ratifikovala v r. 2001 (pod zákonem č. 96/2001 Sb.). Problematikou aplikace léčivých přípravků klinického hodnocení včetně působnosti etických komisí při klinickém hodnocení léčivých přípravků upravoval koncem 90. let 20. století zákon č. 79/1997 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů. V návaznosti na platnost Úmluvy o biomedicíně byla schválena dne 6. května 2003 novela zákona č. 129/2003 Sb., kterým se mění zákon č. 79/1997 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů.

V § 34, odst. 3 novely zákona č. 129/2003 Sb. jsou poprvé právně vymezeny etické požadavky průběhu klinického hodnocení v České republice: „*Klinické hodnocení lze provádět pouze tehdy, pokud předvídatelná rizika a obtíže pro subjekty hodnocení jsou vyváženy předpokládanými přínosy pro subjekty klinického hodnocení i pro další potenciální pacienty, klinické hodnocení lze zahájit pouze tehdy, pokud podle etické komise a Státního ústavu pro kontrolu léčiv předpokládaný léčebný přínos a prospěch pro zdraví odůvodňují rizika, klinické hodnocení může pokračovat pouze tehdy, pokud je dodržení tohoto požadavku trvale sledováno.*“ (48) Tento zákon také nově specifikoval podmínky účasti v klinickém hodnocení pro osoby nezletilé či právně nezpůsobilé zletilé osoby.

V současnosti je provádění klinických hodnocení v České republice upraveno zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) (49) a dále upraveno vyhláškou č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. (44)

Každé klinické hodnocení musí být předem posouzeno a schváleno SÚKL a místní etickou komisí. Především jsou to místní etické komise, které chrání zájmy a dobro člověka. Místní etické komise posuzují podmínky, za nichž se výzkum provádí, a informace, které jsou předávány pacientovi. Pacient musí svobodně, jednoznačně a určitě vyjádřit svou vůli, tj. souhlas se zařazením do klinické studie. V těchto případech je nezbytný písemný informovaný souhlas.

V kontextu lékařského výzkumu V. Strnadová popisuje definici úlohy místních etických komisí jako „kontrolu dodržení práv účastníků klinického hodnocení a zodpovědné posouzení všech rizik klinického hodnocení, do kterého subjekt hodnocení vstupuje a které není většinou sám schopen posoudit.“ (32, str. 90)

H. Haškovcová a M. Kment definují základní cíl etických komisí následovně: „posuzovat etické problémy vyplývající jak z výzkumné činnosti, tak z klinické praxe.“ (9, str. 376) Nejen tito, ale i jiní autoři poukazují na skutečnost, že některé místní etické komise postupují převážně formálně. Faktickým problémům, které se vyskytnou v průběhu klinického hodnocení, nevěnují svou pozornost.

Jsou to zejména místní etické komise, ale i přizvaní odborníci v příslušném oboru, kteří posuzují a vyjadřují se k míru rizik pro subjekt klinického hodnocení (dále jen subjekt KH), k protokolu výzkumného projektu, ke kvalitě a srozumitelnosti informovaného souhlasu, ke kvalitě pojištění či odškodnění újmy na zdraví pacienta v důsledku účasti v klinickém hodnocení. Tyto etické komise také posuzují předpoklady lékaře (zkoušejícího) a zdravotnického pracoviště k realizaci klinického hodnocení. Místní etické komise by měly klinická hodnocení projednávat a rozhodovat nezávisle na svém zřizovateli, na zadavateli klinického hodnocení a na zkoušejícím. Neměly by povolit takový lékařský výzkum, který je spojený s nepatřičnými riziky, je prováděný nekompetentními pracovníky nebo je prováděný na nevhodném pracovišti. (32)

Úloha místních etických komisí by neměla končit vyslovením souhlasu k žádosti o povolení klinického hodnocení. Místní etické komise by měly sledovat celkový průběh klinického hodnocení a jeho výsledky s ohledem na míru rizik a na respektování práv subjektů KH. Potenciální rizika vzniku neočekávaných nežádoucích účinků vždy existují a tato rizika nelze předem vyloučit. Bezpečnost testovaného léčivého přípravku a vznik škodlivých účinků se proto sleduje v průběhu každého klinického hodnocení. Před rozhodnutím, zda pacient vstoupí do studie či nikoli, musí být lékařem informován nejen o svých právech, ale především o všech možných přínosech, zátěži, rizicích a náhradách vyplývajících z účasti v lékařském výzkumu. Účast pacienta v klinickém hodnocení je dána jeho dobrovolným souhlasem a jak potvrzuje J. Mach: „dobrovolným souhlasem,



*který byl dán výslovně, v písemné formě a celý proces byl řádně zaznamenán“.* (21, str. 169)

### **2.1.5. Správná klinická praxe**

Druhá polovina 20. století je charakteristická velkým rozvojem průmyslových odvětví moderní společnosti a také velkým rozvojem lékařské vědy. Nové odborné poznatky v léčebné péči se stávají dostupné nejenom odborné společnosti, ale i užší laické společnosti. Základní etické principy ve vztahu lékař a pacient, zejména jak by měl lékař postupovat a jednat ve vztahu k pacientovi, se vytrácí. Pacienti přestávají důvěřovat lékaři a lékařské vědě v kontextu lékařského výzkumu. Pacienti zpochybňují postoj lékaře, zda opravdu postupuje ve prospěch pacienta nebo či upřednostňuje zájmy lékařské vědy před zájmem pacienta. Praktikování lékařské etiky ve společnosti bylo zpochybněno. M. Munzarová uvádí, že v tomto období *„většina lékařů poznala nebezpečí v zaměňování zákona nebo ekonomiky za etiku, stejně tak, jako v redukci profesní etiky na pouhý názor.“* (24, str. 15) Filozofové a odborníci zabývající se etikou se zaměřili na vytvoření vzorců etických principů, jak správně „dělat etiku v lékařském výzkumu“.

V r. 1979 T. L. Beachamp a J. F. Childress v USA rozpracovali pro oblast lékařské etiky čtyři základní prima facie principy tj. právo každého člověka na sebeurčení, dobřečinění, neškození a spravedlnost, které zveřejnili ve svém díle *„Principles of Biomedical Ethics“*. (29) Tito odborníci definovali následující etické principy: povinnost respektovat integritu druhého člověka, pomoci jiným, nepoškozovat druhé a jednat poctivým a nestranným úmyslem v kontextu s očekávaným rizikem a užitkem pro subjekt klinického hodnocení. Domnívali se, že jimi navržené etické principy budou přijímány všemi, bez ohledu z jakých kultur pocházejí nebo jakého jsou náboženského vyznání. Model etických principů vytvořený T. L. Beachampem a J. F. Childressem byl brzy přenesen do Evropy a začal být také aplikován v České republice.

V Evropě byly v 90. letech 20. století podniknuty první kroky ke sjednocení etických a vědeckých požadavků v lékařském výzkumu. Za účelem zajištění důvěrnosti, bezpečnosti, zdraví a nedotknutelnosti člověka a s cílem předcházet chybám nebo

podvodům pro získání věrohodných výsledků z klinických hodnocení, v r. 1991 European Union vypracoval dokument **GCP Guidelines**. Tento dokument je tvořen předpisy k provádění klinického hodnocení léčivých přípravků. Všechny regiony ICH, které zahrnují státy Evropské unie, USA a Japonsko, implementovaly GCP (správná klinická praxe) jako závaznou právní normu do své legislativy. Na národní úrovni podrobně definovaly povinnosti a odpovědnosti účastníků klinického výzkumu a současně také upozornily na možné sankce při nedodržení těchto pravidel. (40)

E. Kopečná, A. Jedličková a J. Paseka definují GCP dokument za „*jednotný mezinárodní standard principů a pravidel pro plánování a provádění výzkumu na lidských subjektech s cílem ochránit osoby účastnící se tohoto výzkumu a zároveň získat objektivní a věrohodná data. Dodržování těchto standardů zajišťuje ochranu integrity a práv subjektů účastnících se klinického hodnocení a zároveň generování vědecky validních dat, která by měla být vzájemně uznávána regulačními autoritami*“. (15, str. 23) GCP je soubor mezinárodně uznávaných etických a vědeckých požadavků, které musí být dodržovány při provádění klinických hodnocení s účastí lidských subjektů.

### **2.1.6. Zákony a předpisy klinického výzkumu v České republice**

Základní zásady pro lékařský výzkum léčivých přípravků, zdravotnických prostředků, léčebných metod i při běžné léčebné péči jsou definovány mezinárodními a vnitrostátními právními normami a doporučeními a etickými kodexy. (17) Podle platné Ústavy ČR a na základě členství České republiky ve Světové zdravotnické organizaci a v Evropské unii, je Česká republika vázána mezinárodními smlouvami.

Fr. Křepelka potvrzuje, že „*podle nové, vůči mezinárodnímu právu vstřícné ústavní úpravy se přímo použitelná pravidla mezinárodních smluv, jimiž je Česká republika vázána a jež splňují některé další podmínky, uplatní přímo před neslučitelnou právní úpravou.*“ Dále doplňuje: „*Pro zdravotnický výzkum má bezpochyby největší význam Úmluva o lidských právech a biomedicíně.....která by se měla uplatnit hlavně tam, kde chybí podrobná česká úprava (tj. u ověřování zdravotnických metod, zátěžové pokusy, experimentální medicínské technologie).*“ (15, str. 50)

V Evropské unii došlo ke sblížení předpisů o léčivech (směrnice č. 65/65/EHS, směrnice č. 75/318/EHS, směrnice č. 75/319/EHA a další). Z právních předpisů Evropského společenství, které upravují podmínky pro oblast lékařského výzkumu, bych ráda upozornila na následující:

- **Směrnice Evropského parlamentu a Rady pro provádění klinických hodnocení 2001/20/ES** (2001/20/EC Clinical Trial Directive)
- **Směrnice Komise 2003/28/ES pro správnou výrobní praxi** (2003/94/EC GMP Directive)
- **Směrnice komise 2005/28/ES pro správnou klinickou praxi** (2005/28/EC GCP Directive)(36)

V České republice je klinické hodnocení vymezeno právními předpisy, které upravují oblast humánních léčiv z pohledu jakosti, bezpečnosti a účinnosti, zdravotnických prostředků a hraničních přípravků. Hraniční přípravek je takový prostředek, o kterém není možné rozhodnout, zda se jedná o zdravotnický prostředek nebo jiný výrobek. Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen SÚKL) je nejvyšší správní orgán, který je odpovědný za dohled nad průběhem klinických hodnocení na území České republiky, vydávání stanovisek pro posouzení projektů, nejedná-li se o klinické hodnocení regulované SÚKL a evidenci použití neregistrovaných léčivých přípravků. (37)

Činnost SÚKL je právně zakotvena v následujících zákonech a prováděcích předpisech:

- **Zákon č. 378/2007 Sb.**, o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)
- **Zákon č. 167/1998 Sb.**, o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- **Zákon č. 123/2000 Sb.**, o zdravotnických prostředcích a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- **Zákon č. 22/1997 Sb.**, o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů (36)

Výčet dalších zákonů, podle kterých postupuje SÚKL při výkonu své činnosti, je dostupný na internetových stránkách SÚKL. (37) Základní výčet zákonů a podzákoných právních předpisů, které upravují oblast humánních léčiv z pohledu jakosti, bezpečnosti a účinnosti, pro oblast zdravotnických prostředků a oblasti hraničící s oblastí léčivých přípravků, jsou taktéž dostupné na internetových stránkách SÚKL. (36)

SÚKL na svých webových stránkách zveřejňuje pokyny pro průběh klinických hodnocení (nazývané KLH), které slouží jako praktické návody shrnující postupy v jednotlivých etapách klinického hodnocení, pokyny týkající se výroby (nazývané VYR) a pokyny týkající se farmakovigilance (nazývané PHV). Jejich výčet je následující:

- **KLH – 21** - Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení
- **KLH – 20** - Žádost o povolení / ohlášení klinického hodnocení
- **KLH – 19** - Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva – požadavky na farmaceutickou část dokumentace
- **KLH – 17** - Zkoušející
- **KLH - 16** - Zadavatel
- **KLH – 12** - Požadavky na doklady správné výrobní praxe při předkládání žádostí o povolení / ohlášení klinického hodnocení
- **KLH – 11** - Etické komise
- **KLH - 10** - Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe
- **KLH – 9** - Soubor informací pro zkoušejícího
- **KLH - 8** - Protokol klinického hodnocení a dodatek (ky) k protokolu
- **SKP – 1** - Vydávání certifikátů správné klinické praxe
- **VYR – 32** - Pokyny pro Správnou výrobní praxi
- **PHV - 3** - Neintervenci peregistrační studie bezpečnosti humánních léčivých přípravků vydávaných na lékařský předpis

(38)

### 2.1.7. Průběh klinického výzkumu a základní pojmy

Základním druhem klinického výzkumu je vlastní klinické hodnocení léčivých přípravků, nicméně preklinická hodnocení (tedy laboratorní hodnocení léčivých přípravků) se také významnou měrou podílí na celkovém objemu lékařského výzkumu v České republice.

Klinická hodnocení jsou nejčastěji rozdělována dle časové posloupnosti, tedy na studie fáze přeregistrační (fáze I. – III.) a poregistrační (fáze IV.). A. Svobodník, O. Coufal a L. Dušek popisují 4 základní fáze klinických hodnocení (nebo také klinických studií) následovně:

- **Studie fáze I.** – *„Hlavním cílem je stanovení základních humánních farmakokinetických parametrů nových léčivých přípravků a stanovení maximální tolerovatelné dávky... Důraz je kladen primárně na bezpečnost léčby... Do klinických hodnocení fáze I. je zařazován relativně malý počet subjektů klinického hodnocení (zpravidla 12 - 20), většinou se jedná o zdravé dobrovolníky (probandy).“*

- **Studie fáze II.** – *„Hlavním cílem je zjištění skutečné účinnosti hodnoceného přípravku za účelem opodstatnění jeho dalšího testování v experimentech pokročilejší fáze (studie fáze III.). ...Dalším cílem je rozšířené hodnocení tolerance a bezpečnosti sledované léčby. Do těchto experimentů bývá zpravidla zařazováno 20 - 200 subjektů hodnocení.“*

- **Studie fáze III.** – *„Jedná se o experimenty, ve kterých je nejčastěji srovnávána účinnost a bezpečnost dvou a více léčebných postupů v rámci jednoho randomizovaného experimentu. Cílem je tedy srovnat vlastnosti nového léčivého přípravku s kontrolou, kterou může představovat placebo nebo aktivní kontrola, tedy alternativní léčebný postup nebo léčivý přípravek. Do těchto experimentů bývá zpravidla zařazováno 100 - 1000 subjektů.“*

- **Studie fáze IV.** – „*Jsou prováděny v období po úspěšné registraci nových léčivých přípravků, tedy v době jejich běžného používání v klinické praxi. Hlavním cílem těchto projektů je potvrzení vlastností hodnocených přípravků známých z předchozích fází experimentů (tedy ze studií fáze I. - III.) na širších populacích pacientů... a za reálných podmínek klinické praxe ....Bývají často zaměřeny na detailní analýzu nežádoucích účinků léčby.*“ (40, str. 238)

Klinické studie se dále rozdělují dle záměru. Klinická hodnocení rozlišujeme na studie farmakologické, průzkumné (explorační), ověřovací (konfirmační) a již zmíněné terapeutické. Dle uspořádání se klinická hodnocení rozdělují na otevřená a randomizovaná.  
(33)

Zásady správné klinické praxe zavazují všechny účastníky průběhu klinického hodnocení k jednání a chování, která zaručují získání spolehlivých údajů, mezinárodně uznatelných a věrohodně publikovatelných závěrů. Základními účastníky provádění klinického hodnocení jsou zadavatel, monitor, zkoušející a subjekt klinického hodnocení. Každý účastník v klinickém hodnocení nese svou míru odpovědnosti. Z důvodu rychlého vývoje v oblasti lékařského výzkumu byla vytvořena speciální terminologie. SÚKL na svých webových stránkách zveřejňuje vymezení základních pojmů a zásad správné klinické praxe, která jsou součástí pokynu pro provádění klinického hodnocení KLH-10.  
(34) Blíže bych popsala následující:

## **Zadavatel**

Klinické hodnocení léčivých přípravků je prováděno na základě požadavku zadavatele. **Zadavatel** (neboli sponzor) je: „*osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přijímá odpovědnost za zahájení, vedení a / nebo financování klinického hodnocení*“.  
(34)

Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků stanovuje povinnosti zadavatele, ze kterých bych ráda upozornila zejména na následující:

- určit zkoušejícího,
- podat žádost a informovat SÚKL o zahájení a ukončení klinického hodnocení, o výskytu nežádoucích účinků, o změnách, o dodatcích a posílat v určených intervalech zprávy,
- zajistit smluvní zajištění zadavatele, zkoušejícího a subjektu klinického hodnocení,
- postupovat dle správné klinické praxe, včetně zajištění dohledu nad klinickým hodnocením (monitorování) a zpracování údajů a uchování nezbytné dokumentace po dostatečně dlouhou dobu (většinou 15 let). (44)

Zadavatelem klinických hodnocení léčivých přípravků na území České republiky jsou obvykle zahraniční farmaceutické společnosti. Tyto farmaceutické společnosti mohou mít vlastní oddělení zaměřené na vývoj a výzkum nového léčivého přípravku se zastoupením v České republice. Tato oddělení pro výzkum a vývoj provádí samostatně průběh klinického hodnocení a zajišťují si dohled nad průběhem klinického hodnocení. V opačném případě farmaceutická společnost pro provádění klinického hodnocení a zajištění dohledu nad jeho průběhem v České republice deleguje Contract Research Organisation (Smluvní výzkumná společnost, dále jen CRO), která je tvořena pracovníky vyškolenými zejména ve správné klinické praxi. (31, str. 120)

## **Monitor**

Zadavatel je zodpovědný za zajištění dohledu nad průběhem klinického hodnocení pomocí tzv. monitorování. **Monitorování** je: „*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*“. (34) Osoba pověřená monitorováním se nazývá monitor. **Monitor** provádí průběžnou kontrolu v místě provádění klinického hodnocení tj. v centru klinického hodnocení nebo ve studijním centru. Monitorování bude popsáno v samostatné podkapitole č. 2.3.

## Zkoušející

**Zkoušející** je lékař zodpovědný za průběh klinického hodnocení na zdravotnickém pracovišti, kde se vykonávají činnosti spojené s prováděním klinického hodnocení. V daném místě provádění klinického hodnocení bývá většinou jeden zkoušející ustanoven jako hlavní zkoušející, který je zodpovědný za studijní tým složený ze spoluzkoušejících a ostatních členů zdravotnického personálu, jako jsou školené zdravotní sestry, administrátoři, speciální technici, laboranti aj. Základní činnosti a povinnosti včetně požadavku na kvalifikaci zkoušejícího jsou dány opět vyhláškou č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. (44)

## Subjekt klinického hodnocení

**Subjekt klinického hodnocení** je: „*osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného léčiva nebo jako účastník kontrolní skupiny*“. (34) Subjekt klinického hodnocení (dále jen subjekt KH) je zdravý dobrovolník v případě prvního podání testovaného léčivého přípravku člověku, kdy se ještě nejedná o léčebný cíl nebo pacient, který je způsobilý pro zařazení do klinického hodnocení. Každý subjekt obdrží vlastní identifikační kód subjektu KH a záznam subjektu KH. **Identifikační kód** je přidělený každému subjektu KH s cílem chránit jeho totožnost. **Záznam subjektu hodnocení** (Case Report Form, dále jen CRF) je nejčastější způsob záznamu a sběru dat požadovaných protokolem klinického hodnocení. CRF je: „*tištěný, optický nebo elektronický dokument navržený s cílem zaznamenat všechny protokolem požadované informace o každém subjektu hodnocení, které mají být oznámeny zadavateli*“. (34)

## Protokol klinického hodnocení

**Protokol klinického hodnocení** je definován jako: „*dokument, který popisuje cíl(e), plán, metodologii, statistickou rozvahu a uspořádání studie. Protokol také obvykle obsahuje základní informace a logické zdůvodnění klinického hodnocení, ale toto může být*



*obsaženo v jiných dokumentech, které jsou zmíněny v protokolu. V rámci ICH směrnice o Správné klinické praxi se termín protokol týká protokolu a jeho dodatků“.* (34)

### **2.1.8. Informovaný souhlas**

Dobrovolný souhlas subjektu KH je dnes již považován za samozřejmost. H. Haškovcová, která se podrobněji věnovala problematice informovaného souhlasu, ve své knize „Informovaný souhlas, proč a jak?“ konstatovala: *„informovaný souhlas se stal důležitým nástrojem pro poskytování informací a považuje se za náležitý projev pacientovi vůle. Jeho faktický (nejen informační, ale i psychologický) a právní význam je mimořádný proto, že bez informovaného souhlasu není možné pacienta léčit“.* (8, str. 25)

J. Mach, přední odborník na problematiku zdravotnického práva, potvrzuje, že *„podle § 27 zákona č. 20/1996 Sb., o péči o zdraví lidu, každý lékařský výkon, který není v bezprostředním zájmu osoby, na níž má být proveden, lze provést pouze s předchozím písemným souhlasem takové osoby. Před udělením souhlasu musí být osoba úplně informována o povaze výkonu a jeho rizicích. Písemný informovaný souhlas (pozitivní revers) je obligatorní.“* (21, str. 170)

Každý subjekt KH musí být předem seznámen s podstatou, trváním a cílem klinického hodnocení, s metodami a způsoby, kterými bude klinické hodnocení prováděno. Zároveň je informován o očekávaném přínosu, případných rizicích a omezeních vyplývajících z účasti v klinickém hodnocení, možnostech odškodnění v případě újmy na zdraví v souvislosti s účastí v klinickém hodnocení, způsobu ochrany osobních dat a finančních otázkách. Je nutné neustále připomínat, že každý subjekt KH může kdykoliv a bez uvedení důvodu ze studie odstoupit. V takovém případě by měl být však dostatečně obeznámen, jaké zdravotní důsledky pro jeho zdravotní stav může takové rozhodnutí mít.

Informace předávané subjektu KH by měly být úplné a přesné. Při procesu informovaného souhlasu však mohou být informace o klinickém hodnocení předávané potenciálnímu pacientovi zamlžovány z obavy, že pokud bude pacientovi podrobně vysvětlen zamýšlený způsob provádění klinického hodnocení či přidělení nového testovaného léku náhodným výběrem, pacient odmítne účast ve studii. Navíc zde hrozí

riziko, že pacient přestane důvěřovat svému lékaři, jehož povinností je zejména léčit a ne se podílet na lékařském výzkumu. Tudíž pro subjekt KH přesné informování o klinickém hodnocení a podepsání informovaného souhlasu neznamena, že bude zajištěna jeho ochrana a bezpečnost. (27)

V kontextu ochrany osob zapojených do vědeckého výzkumu právník J. Mach potvrzuje, že v článku 16 Úmluvy o biomedicíně *„je zdůrazněna povinnost předem informovat dotyčného o jeho právech a zárukách, které jsou dány zákonem na jeho ochranu, včetně práva kdykoliv svobodně odvolat svůj souhlas... Předpokládaný souhlas je nepřijatelný. Požaduje se souhlas nejen svobodný a kvalifikovaný, ale i souhlas výslovný, konkrétní a písemný (tedy nikoli konkludentní).“* (21, str. 169)

Souhlasím s H. Haškovcovou, která se domnívá, že většina pacientů chce znát pravdu o svém zdravotním stavu, prognóze svého onemocnění a všech dostupných způsobech léčby. (8) Přestože pacient obdrží písemný formulář informovaného souhlasu, v praxi se může stát, že potenciální subjekt KH není dostatečně ústně poučen, tj. není informován o všech okolnostech spojených s účastí v klinickém hodnocení. V průběhu klinického hodnocení se mohou objevit nové informace o hodnoceném léčivém přípravku tj. nově prokázané nežádoucí účinky léčivého přípravku, které musí být subjektu KH bezpodmínečně ihned předány, ale zejména řádně vysvětleny. Subjekt KH by měl mít dostatek času zvážit nové informace ke své účasti v klinickém hodnocení a možnost položit otázky zkoušejícímu (studijnímu lékaři). Subjekt KH může kdykoliv svůj souhlas s účastí v klinickém hodnocení odvolat a ukončit tak svoji účast v klinickém hodnocení.

## 2.2. Monitorování

### 2.2.1. Definice monitorování klinického hodnocení

Dohled nad klinickým hodnocením je možno rozdělit na dohled zadavatele, dohled SÚKL a dohled etických komisí. (33) Nejznámějším kontrolním mechanismem ze strany zadavatele je monitorování. Úkolem monitorování je kontrola dodržování plánovaných postupů, tedy zejména dodržování postupů v souladu s protokolem klinického hodnocení a správnou klinickou praxí.

**Proces monitorování klinického hodnocení** je popsán ve vyhlášce č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků následovně: *„Dohled nad klinickým hodnocením zajišťuje zadavatel monitorováním klinického hodnocení, kterým ověřuje především, že práva a bezpečnost všech subjektů hodnocení nejsou narušeny, zaznamenané údaje jsou správné, úplné a ověřitelné na základě zdrojových dokumentů, klinické hodnocení probíhá v souladu s poslední schválenou verzí protokolu a jeho případnými dodatky, správnou klinickou praxí a souvisejícími předpisy.“* (44)

Monitor je pracovník pověřený k dohledu nad průběhem klinického hodnocení v místě provádění klinického hodnocení tj. ve studijních centrech. Monitor působí jako hlavní informační kanál mezi zkoušejícím a zadavatelem klinického hodnocení. Navštěvuje studijní centrum v rámci monitorovacích návštěv, které mohou mít rozdílnou strukturu v závislosti na časové fázi klinického hodnocení. Tedy v závislosti na tom, zda bylo klinické hodnocení teprve zahájeno v daném místě provádění klinického hodnocení, zda se klinické hodnocení nachází ve fázi průběhu nebo na jeho konci. Monitor je nejčastěji první pozorovatel etických problémů v průběhu provádění klinických hodnocení. Za etická porušení, se kterými se může monitor klinického hodnocení setkat ve své praxi, považují nejenom pochybení ze strany zkoušejícího (odchylky od pravidel odborných a etických), ale také nedostatečnou práci etických komisí, jakékoliv pochybení, podvodná jednání aj.

### 2.2.2. Povinnosti monitora klinického hodnocení

Základní činnost monitora je stanovena v příloze č. 10 k vyhlášce č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. Za nejdůležitější činnost monitora v souvislosti s ochranou zdraví a práv subjektů KH považují, že „*monitor ověřuje, zda zkoušející zařazuje do klinického hodnocení pouze způsobilé subjekty*“, tedy pouze takové, kteří splnili vstupní a vylučující kritéria pro zařazení do klinické studie. Dále také pokládám za důležité to, že monitor ověřuje, „*zda byl získán písemný souhlas pacienta před jeho zařazením do klinického hodnocení.*“ Získání informovaného souhlasu je nutné provádět vždy a to ještě předtím, než subjekt KH podstoupí jakékoliv vyšetření či proceduru spojenou s klinickým hodnocením. Neměla bych opominout skutečnost, že monitor ověřuje, zda „*zkoušející dodržuje schválený protokol klinického hodnocení a jeho schválené dodatky.*“ (44, str. 3284)

Případné pochybení zkoušejícího je velmi choulostivým tématem a ze strany monitora vyžaduje profesionální a diplomatické vystupování. Obecně vycházíme z předpokladu, že zkoušející je patřičně obeznámen s protokolem klinického hodnocení, postupuje v souladu se schválenou verzí studijního protokolu, správnou klinickou praxi a studijními požadavky. Předpokládáme, že se zkoušející nedopustil pochybení od studijního protokolu (neúmyslného nebo v opačném případě úmyslného) nebo pochybení od standardních pracovních postupů a správné klinické praxe.

Povinnosti monitora informovat zkoušejícího o výskytu chyb či opomenutí se věnuje opět příloha č. 10 k vyhlášce č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, která uvádí: „*Monitor informuje zkoušejícího o všech chybách, opomenutích či nečitelnosti zápisů v záznamech subjektu hodnocení a zajistí, že příslušné opravy, doplnění či zrušení zápisu jsou provedeny, označeny datem, vysvětleny a podepsány zkoušejícím nebo jeho spoluzkoušejícím, který je oprávněn provádět změny v záznamech subjektu klinického hodnocení pro zkoušejícího. Toto oprávnění je doloženo.*“ (44, str. 3285)

### 2.2.3. Monitorovací návštěva a její průběh

Dohled nad průběhem klinického hodnocení ve studijním centru je prováděn monitorem klinických hodnocení v pravidelných intervalech formou monitorovací návštěvy.

Na počátku klinického hodnocení se monitor podílí na jeho přípravě, pomáhá s výběrem vhodných zdravotnických pracovišť. Klinické hodnocení se zahajuje po obdržení všech nezbytných povolení nutných k zahájení klinického hodnocení na území České republiky. V rámci první návštěvy studijního centra (iniciační návštěva) je zahájeno provádění klinického hodnocení ve studijním centru. V průběhu této návštěvy monitor zajišťuje zaškolení zkoušejícího a ostatních členů studijního týmu, poskytuje informace k provádění studijních vyšetření, které jsou plánovány protokolem klinického hodnocení.

První monitorovací návštěva se provádí co nejdříve poté, co byl do klinického hodnocení ve studijním centru zařazen první pacient. U prvního zařazeného pacienta ověřujeme postup studijních vyšetření a zjišťujeme, zda studijní vyšetření byla provedena v souladu se studijním protokolem. Včasným odhalením odchylky od požadovaného postupu se vyvarujeme toho, že se zkoušející opětovně dopustí stejného pochybení. Častým pochybením, které monitor odhaluje u prvních zařazených pacientů do klinického hodnocení, jsou odchylky vstupních a vylučujících kritérií pro zařazení pacienta do klinického hodnocení, které byly většinou způsobeny špatným pochopením těchto kritérií ze strany zkoušejícího. Monitorovací návštěvy se poté zpravidla opakují v pravidelném intervalu 4. – 6. týdnů. Četnost monitorovacích návštěv může být změněna v závislosti na složitosti studijního protokolu, na aktuální situaci ve studijním centru, na náborech pacientů v daném studijním centru aj. (15) Činnost monitora a monitorovací práce je pro účely této diplomové práce vztažena k fázi průběhu klinického hodnocení, kdy byl již ve studijním centru zařazen první pacient do klinického hodnocení a nábor pacientů pokračuje nebo byl nábor pacientů v daném studijním centru ukončen.

V souvislosti se zajištěním ochrany práv a zdraví subjektů KH v průběhu klinického hodnocení považují za velmi důležité včasné a správné hlášení závažných nežádoucích příhod. Pouze správným a rychlým hlášením nežádoucích příhod je zajištěna

ochrana zdraví a života každého subjektu KH a zároveň jsou shromažďována data o nežádoucích účincích nového léčivého přípravku, která zajistí ochranu a zdraví budoucích pacientů po registraci nového léčivého přípravku.

Neméně významnou částí průběhu monitorování jsou včasné odhalení odchylek od studijního protokolu a správné klinické praxe, kterých se zkoušející dopustil většinou neúmyslně. Pochybení jsou, poté co byla zjištěna monitorem klinického hodnocení, diskutována se zkoušejícím a jsou prováděna taková opatření, která zamezí jejich opětovnému výskytu. Monitor, v případě závažných zjištění, neprodleně informuje projektový tým na straně zadavatele.

**Mezi základní povinnosti monitora klinických hodnocení v průběhu monitorovací návštěvy studijního centra patří:**

#### **Kontrola informovaných souhlasů nově zařazených pacientů**

Kontrolou informovaných souhlasů monitor ověřuje, zda nově zařazené subjekty KH byly poučeny a informovány o průběhu klinického hodnocení a podepsaly informovaný souhlas před provedením jednotlivých plánovaných postupů a vyšetření studijní zdravotní péče a léčby. Informovaný souhlas je v tomto kontextu „dohodou o provádění zvláštní zdravotní péče“, kterou pacient podstupuje v průběhu své účasti v klinickém hodnocení léčivých přípravků. (18)

Monitor zejména ověřuje, zda subjekt KH obdržel aktuální verzi informovaného souhlasu, která byla schválena místní etickou komisí a SÚKL. Prověruje, zda ve formuláři informovaného souhlasu je doplněno jméno subjektu KH, který se dobrovolně rozhodl pro účast v klinickém hodnocení a jméno zkoušejícího (případně jeho kontaktní údaje), který subjektu KH poskytl potřebné informace a řádně jej poučil o všech rizicích a přínosech klinického hodnocení. Informovaný souhlas musí být podepsaný a datovaný nejenom subjektem KH, ale také zkoušejícím. Záznam přesného času podpisu a datování informovaného souhlasu subjektem KH je nesporným důkazem toho, že byl respektován a

dodržen požadavek podpisu subjektu KH před zahájením plánovaných postupů a vyšetření studijní zdravotní péče a léčby.

V běžné klinické praxi se s požadavkem zápisu přesné hodiny podpisu informovaného souhlasu reálného dne setkáváme v případě prohlášení o odmítnutí zdravotní péče pacientem nebo jeho zákonným zástupcem. Prohlášení o odmítnutí zdravotní péče pacientem je vymezeno právní úpravou vyhlášky č. 64/2007 Sb., kterou se mění vyhláška č. 385/2006 Sb., o zdravotnické dokumentaci a musí obsahovat zápis, ve kterém je zdokumentováno: *„prohlášení pacienta, že byl v uvedený den a hodinu poučen uvedeným lékařem o jeho zdravotním stavu a potřebných výkonech a byl výslovně informován o tom, že v rámci poskytování zdravotní péče je žádoucí, aby se podrobil konkrétně uvedeným výkonům či konkrétně uvedené léčbě.“* (50)

### **Kontrola hlášení závažných nežádoucích příhod**

Informace o možném vzájemném působení testovaného léčivého přípravku a lidského organismu a nežádoucích účinků hodnoceného léčivého přípravku zjištěné v souvislosti s jeho podáním člověku tvoří podklady pro rozhodnutí, zda je nový typ léčby bezpečný nebo není a zda může nebo nemůže být používán v běžné klinické praxi.

Úkolem zkoušejícího je posuzovat nežádoucí příhody, které byly pozorovány u subjektů KH v průběhu jejich účasti v klinickém hodnocení a okolnosti, které k nim mají vztah. Z odborné terminologie, která úzce souvisí s touto problematikou, bych ráda citovala definice nežádoucí příhody a závažné nežádoucí příhody.

**Nežádoucí příhoda** je *„každý neobvyklý lékařský nález u pacienta nebo subjektu KH, jemuž je podáváno léčivo, a který nemusí mít nutně příčinnou souvislost s touto léčbou. Nežádoucí příhoda může být proto každý nepříznivý nebo nepředpokládaný projev léčiva, ať již je či není ve vztahu s hodnoceným léčivem.“*.

**Závažná nežádoucí příhoda** nebo také **závažný nežádoucí účinek léčiva** je: *„jakýkoliv nepředpokládaný lékařský nález, který v jakékoli dávce vede ke smrti, je život*

*ohrožující, vyžaduje hospitalizaci pacienta nebo prodloužení stávající hospitalizace, vede k trvalé či významné zdravotní nezpůsobilosti / invaliditě, vyvolává kongenitální anomálii / vrozenou vadu.“. (34)*

Monitor ověřuje, zda byly všechny nezávažné i závažné nežádoucí příhody řádným způsobem hlášeny a zdokumentovány. Závažné nežádoucí příhody musí být hlášeny v požadované lhůtě, způsobem stanoveným studijním protokolem, a musí být zdokumentovány ve zdrojové dokumentaci subjektu KH. Zároveň musí zkoušející zaznamenat všechny souběžné léčivé přípravky a vyšetření, která souvisejí s touto závažnou nežádoucí příhodou. Dále je požadováno následné hlášení, ve kterém sledujeme vývoj zdravotního stavu subjektu KH. Vývoj zdravotního stavu se sleduje až do úplného zlepšení zdravotního stavu subjektu KH či nejméně po dobu, která je stanovena studijním protokolem, tedy po dobu 30 dní od data poslední návštěvy subjektu KH ve studijním centru.

### **Kontrola zaslepení klinického hodnocení**

Klinická hodnocení jsou prováděna zaslepeně, to znamená, že v průběhu klinického hodnocení není zkoušejícímu ani subjektu KH známo, zda subjekt KH užívá hodnocený či srovnávací léčivý přípravek (již na trhu registrovaný nebo placebo). Hodnocený léčivý přípravek je převážně přiřazován subjektu KH náhodně pomocí počítačového systému tj. Interactive Voice Randomization System (interaktivní hlasový randomizační systém, dále jen IVRS). Odslepení, tj. odtajnění typu léčivého přípravku podaného subjektu KH, je prováděno zkoušejícím a pouze se souhlasem zadavatele. Odslepení studijní léčby se provádí pouze za mimořádných okolností prostřednictvím počítačového systému IVRS. Příkladem mimořádné události je např.: ohrožení života pacienta, kdy je nutné přesně zjistit, jaký hodnocený léčivý přípravek byl pacientovi podán.

Starší verzi přiřazování hodnoceného léčivého přípravku subjektu KH je přidělení hodnoceného léčivého přípravku pomocí tzv. randomizačních obálek (code envelopes). Spolu se zásilkou hodnoceného léčivého přípravku studijní centrum obdrží randomizační obálky. Jednotlivá randomizační obálka s číslem hodnoceného léčivého přípravku obsahuje informaci, zda je daný lék hodnocený nebo srovnávací. Monitor v průběhu monitorovací



návštěvy ověřuje, zda jsou randomizační obálky neporušené a jsou uchovávány ve studijním centru na bezpečném místě s omezeným přístupem pouze pověřené osobě. Odslepení se provede rozlepením randomizační obálky odpovídající danému hodnocenému léčivému přípravku.

Pokud dojde k odslepení léčby v obou z výše uvedených způsobů přiřazování léčivého přípravku subjektu KH a způsobu zaslepení léčby, monitor ověřuje, že odslepení proběhlo v souladu se správnou klinickou praxí a studijním protokolem a zkoušející vše řádně zaznamenal do zdrojové dokumentace subjektu KH.

### **Kontrola hodnocených léčivých přípravků a jejich dopočitatelnosti**

*„Hodnocený léčivý přípravek je ve studijním centru připravován, kontrolován, uchováván a vydáván v souladu se správnou lékárenskou praxí a podmínkami“,* které jsou stanoveny vyhláškou č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. (44) Hodnocený léčivý přípravek je nutné skladovat za podmínek, které jsou stanoveny studijním protokolem, tedy ve skladovacích prostorech s omezeným přístupem pouze členům studijního týmu. V běžné praxi jsou převzetím zásilky hodnoceného léčivého přípravku pověřeny lékárny, které kontrolují zásilku a potvrzují její převzetí záznamem do počítačového systému IVRS. Z lékárny hodnocené léčivé přípravky mohou být předávány přímo jednotlivým subjektům KH na základě žádanky vystavené zkoušejícím. Další možností je, že je celá zásilka hodnoceného léčivého přípravku předána do studijního centra a zkoušející vydává hodnocené léčivé přípravky jednotlivým subjektům KH.

Zkoušející je zodpovědný za správné vydání hodnoceného léčivého přípravku subjektu KH a také za dopočitatelnost vydaného a vráceného hodnoceného léčivého přípravku. Jeho užívání je hodnoceno na základě počtu vydaného a poté počtu vráceného léčivého přípravku. Zkoušející hodnotí, zda subjekt KH užíval hodnocený léčivý přípravek správným způsobem a dle pokynů. Dopochitatelnost jednotlivých hodnocených léčivých přípravků se zapisuje do inventarizačních formulářů. Taktéž se eviduje celkové množství studijního léčiva ve studijním centru a jeho expirační doba.

Monitor v průběhu monitorovací návštěvy studijního centra ověřuje celkové množství hodnoceného léčivého přípravku a jeho expirační dobu. Dále ověřuje dopočitatelnost užitého a vráceného hodnoceného léčivého přípravku jednotlivými subjekty KH.

### 2.2.3.1. Kontrola záznamových listů a verifikace zdrojové dokumentace

Zápis dat do Case Report Form (záznamové listy subjektu KH, dále jen CRF) provádí zkoušející zápisem do tištěných formulářů CRF nebo do elektronických formulářů, které jsou označovány elektronické CRF (dále jen eCRF). V současné době dochází k velkému rozšíření eCRF, u kterých již není nutné manuální zadávání dat do databáze. Nespornou výhodou je také kontrola dat přímo na vstupu do databáze, zkrácení procesu zadávání informací zkoušejícím a zkrácení doby, do kdy zkoušející musí vyřešit případné nesrovnalosti dat v eCRF. Primárním zdrojem pro zápis dat do CRF nebo eCRF je zdrojová dokumentace pacienta.

Monitor v průběhu monitorovací návštěvy ověřuje, zda data v CRF jsou kompletní, správná a konzistentní se zdrojovou dokumentací. Ověřuje, zda data zaznamenaná do CRF jsou obsažena ve zdrojové dokumentaci pacienta, přičemž **zdrojové dokumenty** jsou: „*původní dokumenty, údaje a záznamy (např.: zprávy z hospitalizace, včetně teplotních tabulek, úřední záznamy, záznamy o laboratorních vyšetřeních, epikrízy, deníky subjektu hodnocení, formuláře hodnotících škál či formuláře dotazníků, záznamy o výdeji léků z lékárny, údaje získané z automatických přístrojů, ověřené kopie nebo přepisy, mikrofiše, fotografické negativy, mikrofilmy, magnetická média, RTG snímky, chorobopisy subjektů hodnocení a záznamy uchovávané v lékárnách, laboratořích a medicínsko-technických odděleních, které se podílejí na klinickém hodnocení).*“ (34)

Ověření údajů zaznamenaných ve zdrojové dokumentaci pacienta a v CRF se označuje „verifikace“. Právě „verifikace zdrojové dokumentace“ je označována některými autory za jeden z klíčových úkolů monitora klinických hodnocení. (15) Studijní dokumentace pro klinická hodnocení je odlišná od běžné zdravotnické. Požadavky na

zdravotnickou dokumentaci jsou vymezeny vyhláškou č. 64/2007 Sb., kterou se mění vyhláška č. 385/2006 Sb., o zdravotnické dokumentaci. (50) Kromě údajů požadovaných výše uvedenou vyhláškou o zdravotnické dokumentaci by měla studijní dokumentace také obsahovat informace o jednotlivých plánovaných postupech a vyšetřeních studijní zdravotní péče a léčby plánované v souladu se studijním protokolem.

Autoři E. Kopečná, J. Paseka a A. Jedličková považují za základní požadavek na zdrojovou dokumentaci následující: *„zdrojová dokumentace musí být jednoznačně přiřaditelná k pacientovi (nestačí volný list vložený do obálky se jménem...)...a musí být zřejmé, kdo do ní provedl který zápis (podpis + případně jmenovka).“* (15, str. 67) Všechny informace v ní zaznamenané by měly být zachovány v časové posloupnosti.

### **2.2.3.2. Kontrola a aktualizace obecné studijní dokumentace**

Základní dokumenty, které slouží k prokázání dodržování zásad správné klinické praxe a požadavků právních předpisů, jsou stanoveny v příloze č. 3 k vyhlášce č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. Dokumenty jsou rozděleny do 3 částí. První část obsahuje 20 dokumentů požadovaných před zahájením klinického hodnocení. Za nejdůležitější považují protokol klinického hodnocení, souhlas místní etické komise a SÚKL, informace pro subjekt KH aj. Druhá část vyjmenovává dokumenty, které jsou dostupné v průběhu klinického hodnocení a z výčtu 25 dokumentů bych upozornila zejména na dodatky a změny protokolu. Třetí část je tvořena dokumenty, které je nutno uchovávat po ukončení klinického hodnocení, kam kromě všech výše uvedených dokumentů patří ještě 8 nových dokumentů a to zejména souhrnná zpráva o klinickém hodnocení a identifikace způsobu léčby jednotlivých subjektů KH a dokumentace o rozkódování. (44)

Obecná studijní dokumentace je založena nejen ve studijní dokumentaci příslušného studijního centra, která je archivována u zadavatele, ale také v dokumentaci zkoušejícího přímo ve studijním centru. Monitor prověřuje, zda obecná dokumentace zkoušejícího ve studijním centru je kompletní a aktualizovaná.

#### **2.2.4. Závěr monitorovací návštěvy**

Na závěr monitorovací návštěvy se monitor setkává se zkoušejícím a případně s ostatními členy studijního týmu na krátkém setkání, na kterém jsou shrnuta a oznámena celková zjištění průběhu monitorovací návštěvy.

Aktuální situace ve studijním centru, stav náboru pacientů v daném místě provádění klinického hodnocení, splnění základních požadavků na průběh studie, zjištěné nedostatky a opatření k jejich nápravě a mnohé jiné, jsou součástí zprávy z monitorovací návštěvy, kterou monitor vypracovává po provedení monitorovací návštěvy studijního centra.

#### **2.2.5. Zpráva z monitorovací návštěvy**

Průběh každé monitorovací návštěvy ve studijním centru je zdokumentován ve zprávě z monitorovací návštěvy. Struktura zprávy z monitorovací návštěvy vychází ze standardních operačních postupů každé společnosti. Formulář zprávy z monitorovací návštěvy je některými monitory klinických hodnocení používán za metodickou pomůcku, která pomáhá splnit požadované aktivity v průběhu monitorovací návštěvy studijního centra. Původním záměrem projektu diplomové práce bylo také porovnat zprávy z monitorovací návštěvy jednotlivých společností. Oslovila jsem několik Smluvních výzkumných organizací (CRO) a požádala je o souhlas s poskytnutím interních dokumentů pro odborné účely diplomové práce, tak abych mohla porovnat kvalitu této metodické pomůcky. Standardní operační postupy a z nich vycházející formulář zprávy z monitorovací návštěvy jsou však považovány společnostmi za velmi důvěrné a všechny oslovené organizace projevíly nesouhlas k poskytnutí formuláře zprávy z monitorovací návštěvy. Realizace této části průzkumu, která měla být součástí empirické části diplomové práce, nemohla být z výše uvedených důvodů provedena.

Z vlastní praxe monitora klinického hodnocení mohu potvrdit, že formulář zprávy z monitorovací návštěvy obsahuje základní obecné informace shodné pro Smluvní výzkumné organizace nebo farmaceutické společnosti. Mezi tyto základní data patří:

datum a místo klinického hodnocení, jména přítomných zkoušejících, spoluzkoušejících a ostatních členů studijního týmu a jméno monitora. Vlastním obsahem monitorovací zprávy je, co bylo předmětem návštěvy, co bylo ověřováno nebo diskutováno. Většina zpráv z monitorovací návštěvy obsahuje kontrolní seznam úkonů nebo plánovaných aktivit, které je nutno v rámci dané monitorovací návštěvy provést. Velký důraz se klade na úplný a přesný záznam zjištění, zda došlo k pochybení zkoušejícího nebo byly odhaleny odchylky od protokolu klinického hodnocení. Zpráva z monitorovací návštěvy se zasílá zadavateli jako zápis o dohledu provádění klinického hodnocení v daném místě provádění klinického hodnocení. (15)

### **2.2.6. Sběr a zpracování dat z klinických hodnocení**

Způsob provedení klinického hodnocení a získání jednotlivých dat musí zaručovat přesnost, věrohodnost a důvěryhodnost dat a následně správnou interpretaci výsledků. Zajištění kvality dat v klinickém hodnocení závisí na tom, jak jsou data získána, jak jsou sbírána, jaký je vybrán typ studie a odpovídající statistické metody.

Managementem dat (správa dat) rozumíme proces sběru, digitalizace, validace a přípravy dat ke statistickému zpracování. V. Strnadová, A. Svobodník a F. Křepelka označují za nejčastější problémy sběru dat:

- „*chybějící údaje, jejichž důvodem chybění může být nespolupráce subjektu KH nebo nespolupráce zkoušejícího,*
- *chybné údaje, jejichž problematika je závažnější, ne vždy je možné rozpoznat chybné údaje,*
- *variabilita dat, a to zejména taková, která je způsobena nejasnou definicí, nesprávnou aplikací nebo použitou metodologií, absencí školeného personálu, kontrolou správnosti údajů v každé fázi managementu dat.*“ (33, str. 79)

## 2.3 Problematické oblasti monitorovací návštěvy

### 2.3.1. Systém řízení kvality v průběhu klinického hodnocení

Metody a zásady správného provádění klinických hodnocení jsou dnes již přesně zpracovány, definovány a standardizovány. Zadavatel je povinen zajistit systém řízení kvality klinického hodnocení, který obsahuje zabezpečení jakosti a kontrolu jakosti. (15) Kromě běžných pravidelných kontrol prováděných monitory klinických hodnocení v místech provádění klinického hodnocení jsou důležitým kontrolním mechanismem audity na všech úrovních a u všech zúčastněných stran.

Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků považuje audit za „*systematické a na zadavateli nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení, jež má určit, zda byly realizovány činnosti vztahující se ke klinickému hodnocení a zda byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny údaje podle protokolu, standardních pracovních postupů zadavatele, správné klinické praxi a souvisejících právních předpisů.*“ (44) Audity se rozdělují na vnitřní audit, který je proveden zaměstnancem zadavatele a na externí audit, který provádí nezávislý auditor z řad auditorů a je provedený na základě požadavku zadavatele.

Posledním kontrolním mechanismem, který se celkového procesu provádění klinického hodnocení účastní, jsou regulační autority provádějící inspekce. Inspekce jsou prováděné státními autoritami (SÚKL) nebo zahraničními autoritami (např.: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, dále jen EMEA nebo Food and Drug Administration, dále jen FDA). (30) Dle aktuálně platné mezinárodní legislativy mají regulační autority pravomoc klinické hodnocení pozastavit či ukončit, mohou také zastavit registrační řízení nového léčivého přípravku či udělit finanční sankce.

### 2.3.2. Nálezy zjištěné monitorem v průběhu monitorovací návštěvy

Nejčastějšími nálezy, se kterými se monitor setkává v průběhu monitorovací návštěvy, bývají nesrovnalosti mezi zdrojovou dokumentací a CRF subjektů KH. Mohou to být chybějící nebo neúplné záznamy, které je nutno zkoušejícím doplnit. E. Kopečná, A. Jedličková a J. Paseka, kteří provedli průzkum analýzy jednoho sta zpráv z monitorovacích návštěv na pěti klinických hodnocení, označují za tři nejčastější nálezy v nich obsažené: *„diskrepance mezi zdrojovou dokumentací a CRF (55 %), nedostatky v obecné dokumentaci hodnocení v centru (23 %) a chyby ve vydávání a dopočitatelnosti hodnoceného léčivého přípravku (14 %).“* (15, str. 73)

Mezi závažné nálezy, které monitor odhaluje v průběhu monitorovací návštěvy, patří nedostatky v procesu informovaného souhlasu a odchylky od protokolu klinického hodnocení. Právě tato zjištění, se kterými se monitor ve své praxi setkává, považují za velmi problematická v kontextu etiky provádění klinického hodnocení. V případě procesu informovaného souhlasu velmi častým příkladem z praxe je, že pacient podepsal neplatnou tj. nesprávnou verzi informovaného souhlasu. V průběhu klinického hodnocení, kdy jsou známy nové údaje o hodnoceném léčivém přípravku či dochází k zásadním změnám samotného průběhu klinického hodnocení, je nutno aktualizovat stávající verzi informovaného souhlasu. O této poslední aktuální verzi informovaného souhlasu musí zkoušející informovat nejenom nově zařazené subjekty KH, ale také subjekty KH pokračující v účasti v klinickém hodnocení. Zkoušející má povinnost informovat subjekty KH o poslední aktuální verzi informovaného souhlasu, schválené příslušnou místní etickou komisí a SÚKL, a obdržet od subjektů KH dobrovolný informovaný souhlas v písemné formě.

Odchylky od protokolu klinického hodnocení znamenají, že zkoušející neprovádí jednotlivé plánované postupy a vyšetření studijní zdravotní péče a léčby v souladu s protokolem klinického hodnocení. Odchylky od protokolu rozdělujeme na „nesoulad se

vstupními a vylučujícími kritérii“ a „jiné než nesoulad se vstupními a vylučujícími kritérii“. (15)

Vstupní a vylučující kritéria pro zařazení subjektu KH do klinického hodnocení nám vymezují potřebné předpoklady pro výběr vhodných pacientů. Obecným účelem klinického hodnocení je nalézt nový léčivý přípravek na požadované onemocnění. Pokud zkoušející nerespektuje vstupní a vylučující kritéria pro zařazení subjektu KH a dopustí se odchylky od protokolu (nesoulad se vstupními a vylučujícími kritérii), vystavuje daného pacienta riziku zhoršení zdravotního stavu či v horším případě riziku ohrožení života pacienta. Druhým typem odchylek od studijního protokolu jsou odchylky „jiné než nesoulad se vstupními a vylučujícími kritérii“, které neohrožují přímo zdraví a život subjektu KH. Příkladem je např.: nedodržení správného postupu odběru biologických vzorků aj.

Všechny zjištěné nálezy v průběhu monitorovací návštěvy by měly být řádně zdokumentovány ve zprávě z monitorovací návštěvy. "Považuje však monitorovaná zjištění za závažná a zapisuje je všechna do zprávy z monitorovací návštěvy?" je otázka, kterou jsem se zabývala v empirické části diplomové práce.



## **2.4. Pochybení a podvod v klinickém hodnocení**

Tak jako každá výzkumná činnost, tedy i oblast lékařského výzkumu, je vystavena rizikům, že se zkoušející dopustí nesprávného jednání či v horším případě se propůjčí podvodu a pověst lékařské vědy bude ohrožena. Je nutné rozlišovat mezi pochybením, kterého se může zkoušející dopustit neúmyslně a podvodným jednáním, které je spojeno s úmyslem hlásit či znamenat skutečnosti jinak než pravdivě.

### **2.4.1. Pochybení a omyl v klinickém hodnocení**

V průběhu klinického výzkumu se můžeme setkat s pochybením zkoušejícího, které může být považováno za nevýznamné. Zkoušející je lidská bytost, která se dopouští chyb a může se dopustit prohřešku vůči morálním pravidlům, tak jako každý jiný člověk. Tento prohřešek vůči morálním pravidlům v lékařském výzkumu můžeme snadno pochopit a tolerovat.

Příčinou vzniku pochybení zkoušejícího může mnohdy být rutinní systém práce, kdy zkoušející nevěnuje dostatečně pozornost jednotlivým částem průběhu klinického hodnocení. Pro většinu zdravotnického personálu jsou klinická hodnocení doplňující činností k hlavnímu pracovnímu úvazku, ve kterém jsou již tak zahlceni administrativními povinnostmi. Provádění klinických hodnocení je časově a organizačně náročné. Na všechny členy studijního týmu, kteří jsou zapojeni do provádění klinického hodnocení, jsou tak kladeny nové povinnosti spojené s velmi náročnou administrativní činností.

Zkoušející se může domnívat, že již s léty praxe v klinickém hodnocení zná a ví vše. Některé věci provádí automaticky, aniž by vzal v úvahu, že každé klinické hodnocení je specifické a může vyžadovat jiné studijní postupy či provádění jiných činností stanovených protokolem klinického hodnocení. Také již zmíněná časová vytíženost a pracovní nasazení, kdy zkoušející musí rozdělit své pracovní nasazení do rozdílných ať již pracovních nebo mimopracovních aktivit, snižuje jeho pozornost a je příčinou, že zkoušející zapomene provést důležitou část studijního vyšetření. V časovém vypětí může zkoušející přenášet část svých povinností na studijní sestru, které však chybí dostatečná

znalost principů správné klinické praxe. Sestra není dostatečně seznámena se všemi požadovanými postupy a vyšetřeními daného klinického hodnocení. Není kvalifikována k tomu, aby prováděla závažná lékařská rozhodnutí, a není schopna plně převzít zodpovědnost za zdraví a bezpečnost subjektů KH.

E. Kopečná, A. Jedličková a J. Paseka rozdělují hlavní důvody nesouladu se správnou klinickou praxí na důvody obecné a osobnostní. Základní přehled důvodů nesouladu se správnou klinickou praxí je shrnut v tabulce č. 1.

**Tabulka č. 1 – Důvody nesouladu se správnou klinickou praxí**

<b>Obecné</b>	<b>Osobnostní</b>
Nedostatečná znalost principů GCP a legislativy vztahující se ke klinickým hodnocením	Různá individuální hladina vnímání rizika
Nedostatečná znalost procedur	Nedbalost, lhostejnost, nezodpovědnost
Chybná interpretace a nepochopení GCP	Nedostatek motivace
Nedostatek informací o možných trestních následcích	Střet zájmů (finanční zainteresovanost, vidina publikací nebo profesního růstu)
Nedostatečná komunikace mezi účastníky	Nedostatečná komunikace
Nedostatek lidských zdrojů a času	Neochota dalšího vzdělávání
Nadměrná administrativa	Odpor k úředničtině
Neadekvátní delegování činností	Nerealistická očekávání
Nedostatečné vedení hodnocení ze strany zadavatele	Spokojenost s průměrnou prací a výsledky
Chybějící efektivní QA/QC systém zadavatele	

**Zdroj:** E. Kopečná, A. Jedličková a J. Paseka (15, str. 121)

## 2.4.2. Příčiny podvodu v klinickém hodnocení

Pokud zkoušející záměrně či úmyslně zaznamená skutečnost jinak než pravdivě nebo upraví skutečnosti jiným způsobem, tak že odpovídají předem očekávaným výsledkům, tuto skutečnost považujeme za podvodné jednání či pokus o podvodné jednání. (15)

Rozlišit hranice mezi úmyslným a neúmyslným jednáním výzkumného pracovníka jsou těžké. V běžné praxi jakéhokoli výzkumu by se měl vždy výzkumný pracovník řídit morálními principy. P. Málek shrnuje základní příkázání morálního kodexu vědeckého pracovníka následovně:

- 1/ *Zařaďte získaná fakta do historických souvislostí.*
- 2/ *Přiznejte prioritu jinému.*
- 3/ *Nevydávejte za své myšlenky, které jste se dozvěděl od druhého.*
- 4/ *Udávejte přesný počet pozorování.*
- 5/ *Nezamlčujte záporné výsledky, které jsou v rozporu se zjištěnými fakty.*
- 6/ *Nikdy se nesnažte upravovat statistiku úspěchů a neúspěchů.*
- 7/ *Získaná fakta objektivně interpretujte a zařaďte je do kontextu celosvětových znalostí v dané oblasti.*
- 8/ *Přiznejte omyly ve své práci ihned, jakmile je zjistíte.* “ (22, str. 215)

Z výše uvedeného morálního kodexu vyplývá, že již neuvedení původního pramene a jeho zamlčení, je nejjednodušší formou podvodného jednání. V. Hušák konstatuje, že „o podvodu je možné mluvit při záměrném zanedbávání a zamlčování určitých faktů, např.: že pacient užívá lék, který je na seznamu kontraindikací, nebo jeho věk je mimo stanovené rozmezí pro daný soubor, zamlčování nepříznivých účinků léků aj.“ (12, str. 571)

Příčiny vzniku podvodného jednání v lékařském výzkumu bývají různé. Namísto toho, aby výzkumný pracovník trpělivě sbíral důvěryhodná a průkazná data z lékařského výzkumu, ve snaze získat prvenství významného objevu uveřejní závěrečnou výzkumnou zprávu dříve. Tato závěrečná výzkumná zpráva však obsahuje pozměněná či vymyšlená data. Častou motivací výzkumného pracovníka k podvodnému jednání je příslib významné

finanční odměny. Již zmíněný autor V. Hušák potvrzuje, že nejčastější příčiny podvodného jednání jsou: „*touha pracovníka po zvýšení prestiže, finanční důvody a časový tlak na pracovníka k odevzdání odborné zprávy v požadovaném termínu aj.*“ (12, str. 572) Dalšími faktory jsou lenost, spasilský komplex, mentální onemocnění a nedostatek morálky rozlišit správné od špatného. (2)

Podstatnou měrou přispívají k vytvoření živné půdy podvodného jednání zkoušejících v lékařském výzkumu farmaceutické firmy, které mnohdy upřednostňují své vlastní zájmy. Tyto společnosti usilují o zkrácení vývoje nového léčivého přípravku a o urychlení jeho registrace na trhu a tak mohou nepřímo vyvíjet tlak na zkoušející s urychlením průběhu klinického hodnocení. Některé informace publikované farmaceutickými společnostmi v odborných časopisech mohou být mnohdy zkreslené.

J. Šavlík, J. Hnízdil a F. Houdek potvrzují, že „*komerční zájmy se dostávají stále do nepokrytějšího střetu se zájmy pacientů. ... Odborníci zjistili, že farmaceutické společnosti často riskují životy pacientů, když nepravdivě informují o výsledcích klinických zkoušek léků.*“ (41, str. 118)

Odborníci se dlouhou dobu nemohli shodnout na definici podvodného jednání. V odborné literatuře chyběl konsensus jednotné terminologie pro podvodné jednání na mezinárodní úrovni. Na území USA se terminologie sjednotila ve druhé polovině 90. let minulého století. K. J. Breen uvádí definici nesprávného jednání v oblasti výzkumu, která byla zveřejněna ve zprávě americké The Commission on Research Integrity v r. 1995 následovně: „*Nesprávné jednání v oblasti výzkumu je takové jednání, kdy se nevhodným způsobem přivlastňuje intelektuální vlastnictví nebo zásluhy jiných tak, že je záměrně stěžován vývoj výzkumu nebo vzniká riziko falzifikace dat výzkumu nebo zkompromitování obvyklých metod výzkumu.*“ Tato definice byla v r. 2000 pozměněna následovně: „*vymyšlení údajů, falzifikaci údajů a plagiátorství v navrhování nebo v provádění výzkumu, uveřejňování ve výzkumné zprávě.*“

Stejný autor cituje definici nesprávného jednání zveřejněné The European Medical Research Council takto: „*všeobecné pochybení ve 3 kategoriích: pirátství, plagiátorství a podvod.*“ (2, str. 187- 188) Přičemž plagiátorství slovy Fr. Koukolíka znamená: „*užití*

*myšlenek nebo výroků jiných lidí bez uvedení zdroje“ a falzifikaci označuje za: „úmyslné změny informací dat nebo výsledků.“ (16, str. 12)*

V kontextu své diplomové práce jsem se zaměřila na pochybení v oblasti klinického výzkumu. Příklady nesprávného jednání či nesprávných postupů klinického výzkumu v zahraniční literatuře nejčastěji zahrnují:

- *„vystavení pacienta riziku (špatný design studie, neodpovídající dohled nad průběhem klinického hodnocení, ignorování výskytu nežádoucích příhod či nesoulad s protokolem klinického hodnocení),*
  - *podvod nebo klam,*
  - *změněná nebo vymyšlená data,*
  - *padělky informovaného souhlasu,*
  - *nedostatky v procesu informovaného souhlasu, nedostatky v procesu informování a varování, nedostatky ve výzkumné zprávě nebo zpoždění zprávy obsahující výsledky výzkumu,*
  - *odmítnutí akceptovat nedopatření nebo opominutí institucionální nebo etické komise.“*
- (2, str. 188)

### **2.4.3. Podvody a sankce za podvod v klinickém hodnocení v zahraničí**

Na konci minulého století došlo k rozšíření podvodného jednání v klinickém výzkumu. F. Wells cituje ze zprávy „Editorial. Dealing with deception“ zveřejněné v Lancet v r. 1996, která se zabývala výskytem podvodného jednání ve Velké Británii následovně: *„...odhadovaný výskyt podvodného jednání v klinickém výzkumu je pravděpodobně mezi 0.1 % a 0.4 %. To ale znamená, že v typických pilotních studiích, zahrnujících 3000 subjektů klinického hodnocení, data odpovídající 12 subjektům mohou být podvodně získaná.“* (46, str. 4) Statistické údaje v USA z r. 2005 potvrzují, že The Office of Research Integrity obdrží ročně 265 zpráv zachycujících podvod ve studiích, které získávají granty od The US Department of Health and Human Services. (28)

Jako příklad podvodného jednání zkoušejícího jsem se rozhodla upozornit na případ psychiatra V. A. Siddiqui, který je popisován V. Hušákem. V. A. Siddiqui se v r. 1986 účastnil klinického hodnocení nového antidepresivního léčivého přípravku. Během jednoho dne vytvořil data 15 pacientů údajně zařazených do klinického hodnocení. K prokázání tohoto podvodného jednání přispělo upozornění pracovníka odpovědného za výzkum, který identifikoval nesrovnalosti v hematologických a biochemických vyšetřeních ve dvou laboratořích. V. A. Siddigui byl shledán vinným a jeho jméno bylo vymazáno z lékařského registru v USA. (12, str. 572)

Mezinárodní organizace, zejména The Commission on Research Integrity v USA, The European Medical Research Council v Evropě a The Medical Research Council ve Velké Británii přijímají v současnosti strukturální a právní opatření k řešení případů podvodů v lékařském výzkumu. (2)

V USA, ale i v některých západoevropských zemích včetně Velké Británie je běžné, že výzkumník usvědčený z podvodu je trestně a disciplinárně stíhán. Uznávaný právník J. G. Sheehan, který se zabývá trestní odpovědností lékařského výzkumu v USA, uvádí příklad trestního stíhání podvodného jednání lékaře Erica Poehlmana z Univerzity ve Vermontu, který byl v r. 2006 shledán vinným za vymyšlená data ve studii, která se zabývala souvislostmi menopauzálních změn a metabolismu, a byl odsouzen k jednomu roku odnětí svobody. (28, str. S64)

E. Kopečná, J. Paseka a A. Jedličková poukazují na další známý příklad podvodného jednání, případ amerického lékaře Fiddese. V jeho společnosti Southern California Research Institute bylo na počátku 90. let 20. století provedeno více než 200 klinických hodnocení. Fiddes byl v r. 1997 odsouzen za uvádění vymyšlených údajů, falzifikaci dat a falzifikovaných zpráv, které byly součástí dokumentace pro schvalování nových léčivých přípravků v USA. (15, str. 130)

Mezinárodní regulační autority (FDA, EMEA či EU autorita) iniciují v souvislosti s podvodným jednáním v lékařském výzkumu finanční či administrativní sankce. Kromě finančních sankcí FDA zveřejňuje na svých webových stránkách seznamy problematických zkoušejících, kteří v rámci inspekčního řízení obdrželi inspekční nález

FDA vyžadující aktivní nápravná opatření (obdrželi kategorii OAI tj. Official Action Indicated). Seznamy se rozdělují na zkoušející, kteří předložili dostatečné doklady o tom, že budou v budoucnu pracovat v souladu s GCP a platnou legislativou a ty zkoušející, kteří byli částečně či úplně vyloučeni z účasti na klinickém výzkumu. (15)

Ve Velké Británii je běžné, že případ problematického zkoušejícího či výzkumného pracovníka je postoupen The General Medical Council. Nejvyšším postihem pro viníka je vymazání jeho jména z lékařského registru, dále to může být pozastavení registrace na dobu kratší 12 měsíců nebo podmíněná registrace na dobu 3 let. Obdobným způsobem je postupováno v Dánsku. Problematikou podvodného jednání se zde zabývají celostátní komise pro etiku výzkumu, přičemž *„sankcemi za podvodná jednání pro viníky jsou varování pracovníka, přeřazení na jinou práci nebo do jiné instituce, snížení prostředků na výzkum, odnětí titulů aj.“* (12, str. 573)

Prvním účastníkem procesu klinického hodnocení, který má podezření o podvodném jednání zkoušejícího, je ve většině případů právě monitor klinických hodnocení. Podezření vzniká na základě pocitu monitora klinického hodnocení, že něco není v pořádku. Podezření je poté posilováno skutečnostmi jako např.: odmítnutí přístupu monitora ke zdrojové dokumentaci pacienta, časté odvolání monitorovací návštěvy ze strany zkoušejícího, zkoušející je zaneprázdněn jinými povinnostmi a nemá čas na zodpovězení a upřesnění otázek k průběhu klinického hodnocení aj. (46). Mnohé společnosti, ať již farmaceutické nebo Smluvní výzkumné organizace, mají ve svých interních předpisech (správné operační postupy) definován postup pro mimořádné situace, jak by měl monitor klinických hodnocení s podezřením na podvodné jednání postupovat a komu je nutno podezření na podvodné jednání oznámit. Dokument je považován za doporučení a „návod“ řešení této citlivé záležitosti za podmínky zachování důvěrnosti informací všech zúčastněných stran.

#### 2.4.4. Podvod v klinickém hodnocení v České republice

Obecně je lékařský výzkum v České republice prováděn na úrovni srovnatelné se zahraničím. Výzkumní pracovníci se těší výborné profesionální pověsti, jsou považováni za pracovníky erudované a čestné. Laická veřejnost nepředpokládá, že by docházelo k nečestným aktivitám v oblasti lékařského výzkumu. Postoj odborné veřejnosti k problematice podvodného jednání je zdrženlivý z důvodu citlivosti dané problematiky.

Pokud výzkum probíhá na akademickém pracovišti a je prováděn akademickými pracovníky, mohu se domnívat, že výskyt podvodného jednání bude velmi ojedinělý. Akademie věd České republiky (dále jen AV ČR) se zabývá etickými problémy v obecné oblasti výzkumu na akademické půdě. Akademický sněm AV ČR na XXVIII. zasedání dne 20. dubna 2006 schválil a na XXXVIII. zasedání dne 22. dubna 2010 doplnil Etický kodex výzkumných pracovníků, který tvoří přílohu č. 4 této práce. (4) AV ČR je členem All European Academies (ALLEA), která je evropskou federací národních akademií věd a humanitních věd založené v r. 1994.

Na evropské úrovni je etickým otázkám v oblasti výzkumu neustále věnována pozornost. Ve dnech 27. - 28. ledna 2005 byla Evropskou komisí RE pořádána konference „Research Ethics Committees in Europe: facing the future together“. Cílem setkání etických komisí zemí EU na této konferenci bylo věnovat se etickým problémům výzkumu, správné praxi a přinést doporučení pro zlepšení spolupráce mezi jednotlivými etickými komisemi a zlepšení aktivit etických komisí. (14)

Z oblasti akademické půdy je nutno zmínit The European Charter for Researchers (Evropskou chartu výzkumníků) a The Code of Conduct of the recruitment of Researchers (Zásady chování pro nábor výzkumníků), které byly přijaty jako sada doporučení Evropskou komisí RE dne 11. března 2010. Doporučení jsou adresována nejenom členským zemím Evropské unie, ale také jakémukoliv akademickému pracovišti po celém světě. Dokument Evropská Charta výzkumníka stanovuje obecné principy a požadavky na výzkumného pracovníka jako takového. Oproti tomu dokument Zásady chování pro nábor výzkumníků stanovuje zásady zaměstnání výzkumníků v oblasti výzkumu. (5)



Prokázání podvodného jednání v průběhu klinického hodnocení, které neprobíhá na akademické půdě a jehož zadavatelem může být např.: farmaceutická společnost, je mnohdy nesnadné a podvodné jednání se velmi těžko prokazuje. Tuto skutečnost stěžuje skutečnost, že k prokázání podvodu je nutné mít důkaz, tj. přesné znění původních dat, která byla pozmeněna a poznamenána jinak, než odpovídá skutečnosti. Nikdo ze zúčastněných stran procesu klinického hodnocení (farmaceutické společnosti, výzkumná pracoviště, zkoušející aj.) se nechce vystavovat riziku ztráty dobré pověsti. Pokud k podvodnému jednání na zdravotnickém pracovišti dojde a podvodné jednání je odhaleno, mohu se domnívat, že tato „nepříjemná událost“ bude řešena citlivě s ohledem na zachování důvěrnosti informací všech zúčastněných stran.

Záznamů o odhalených a zveřejněných podvodech lékařského výzkumu v České republice je velmi málo. První významnou českou publikací, která pojednává o podvodech v lékařském výzkumu, je kniha „Cestou za poznáním lékařské vědy“ od P. Málka z r. 1979. (22) Tato publikace však uvádí pouze příklady podvodného jednání, které se staly v zahraničí.

Postih a finanční sankce podvodného jednání v České republice probíhají poněkud odlišným způsobem než v zahraničí. Finanční sankce jsou v České republice uloženy na základě zjištění a odhalení závažných nedostatků v rámci inspekce SÚKL, kdy je poté následně zahájeno správní řízení s danou fyzickou či právnickou osobou. (39) E. Kopečná, J. Paseka a A. Jedličková citují zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, který popisuje správní delikty pro osoby účastnící se klinických hodnocení a výši sankcí následovně:

**„Správní delikty:**

- § 103 odst. 5 d) *právnická nebo podnikající osoba podílející se na klinickém hodnocení*
- § 105 odst. 6 a) – o) – *zadavatel*
- § 106 odst. 4 a) – c) – *podnikající osoba – zkoušející*
- § 108 odst. 2 d) – *fyzická osoba podílející se na klinickém hodnocení*
- § 108 odst. 6 a) – d) – *fyzická osoba – zkoušející*

**Sankce:**

- § 107 odst. 1 a) – e) – pokuta 50 000 – 3 000 000,- Kč

Odst. 2 – zákaz činnosti, a to až na dobu 2 let

- § 108 odst. 9 a) – e) – pokuta 50 000 – 3 000 000,- Kč

Odst. 10 – zákaz činnosti, a to až na dobu 2 let“ (15, str. 125)

Příkladem finanční sankce ve výši až 100 000,- Kč může být inspekční nález ve studijním centru, kde zkoušející zařadil do klinického hodnocení subjekt KH, jehož zapojení do klinického hodnocení není povoleno. Za nedodržení zásad správné klinické praxe může být uložena pokuta ve stejné finanční výši. (15)

Ostatní postihy problematických zkoušejících jako ve výše zmíněných zemích nejsou prozatím v České republice běžné. Problematičtí zkoušející, kterým je uvalena finanční sankce na základě správního řízení SÚKL, nejsou dále bohužel sankciováni ať již ze strany České lékařské komory (dále jen ČLK) nebo SÚKL. SÚKL nezveřejňuje na svých webových stránkách seznam problematických zkoušejících, neboť k jeho zveřejnění by bylo nutné mít oprávnění vycházející z právního předpisu. Do budoucna SÚKL neplánuje zveřejňování těchto údajů. Na svých webových stránkách SÚKL zveřejňuje pouze informace o udělených sankcích v případě nesplnění povinností, které jsou vymezeny českou legislativou. (39)

Taktéž ze strany ČLK nejsou v tomto ohledu podstupovány žádné významné kroky. Nejsou publikovány případy problematických lékařů, kterým by byla na základě podvodného jednání pozastavena registrace či obdrželi podmíněnou registraci ze strany ČLK. Domnívám se, že v této oblasti Česká republika lehce pokulhává za ostatními evropskými zeměmi.

Domnívám se, že problematice podvodného jednání v klinickém hodnocení by měla být věnována pozornost zejména ze strany místních etických komisí. Jsou to právě místní etické komise, které posuzují a schvalují výběr příslušného studijního centra a zkoušejícího odpovědného za průběh klinického hodnocení v místě jeho provádění. Místní etické komise mohou ovlivnit opětovné zapojení problematického zkoušejícího do nového

klinického hodnocení nebo mu naopak zabránit tím, že studijní centrum nebo v něm navrhovaného hlavního zkoušejícího neschválí.

Jaké jsou vyhlídky do budoucna v kontextu výskytu neúmyslného pochybení zkoušejícího či podvodného jednání v klinickém výzkumu? Je možné nějakým způsobem ovlivnit účast problematického zkoušejícího či problematického zdravotnického zařízení v novém klinickém hodnocení? Přislíbená a nadějí zůstává, že oblast klinického výzkumu v České republice je s ohledem na svoji geografickou rozlohu malá a většina výzkumných pracovníků měla v minulosti možnost spolu navzájem spolupracovat. Náznak pochybného jednání či pokusu o podvodné jednání ze strany zkoušejícího, které je mnohdy těžko dokazatelné, zůstává v povědomí předchozích spolupracovníků. Špatná pověst se šíří v odborných kruzích velmi rychle. Povědomí o kolegovi, který se v minulosti dopustil podvodného jednání, může v budoucnu ovlivnit další volbu zkoušejícího. Jak již bylo zmíněno dříve, také monitor je zapojen do procesu výběru vhodného zdravotnického pracoviště a výběru hlavních zkoušejících pro provádění klinického hodnocení. V praxi je časté, že monitor při výběru vhodných zdravotnických pracovišť požádá svého kolegu monitora či osloví zkoušejícího s prosbou o doporučení potenciálního zkoušejícího či vhodného zdravotnického pracoviště k provádění nového klinického hodnocení. Neoficiální „black list“ mezi odbornou veřejností je z mého pohledu považován za minimum, jak se vyvarovat spolupráce s problematickým zkoušejícím, v případě, kdy selhávají legislativní opatření či ostatní sankce a opatření ze strany regulačního orgánu a ČLK.

Za etické problémy klinického výzkumu z pozice monitora klinického hodnocení považují problémy, které byly popsány a vysvětleny v teoretické části diplomové práce a to zejména neúmyslné pochybení a podvodné jednání zkoušejícího v provádění klinického hodnocení.

Avšak jak jsou etické aspekty klinického výzkumu vnímány samotnými monitory klinických hodnocení, s jakými etickými problémy se monitor ve své praxi setkává a jak vnímá monitor tyto etické problémy v souvislosti s působením negativních vlivů, jsem se detailněji zabývala v empirické části diplomové práce.

## 3. EMPIRICKÁ ČÁST

### 3.1. Výzkumný problém

Podnětem pro volbu problematiky empirické části diplomové práce byla má studijní praxe ve Smluvní výzkumné organizaci. Po dohodě s vedením organizace jsem diagnostikovala aspekty monitorovací práce a navrhla doporučení k udržení a zlepšení stávající úrovně kvality monitorovací práce v průběhu monitorovací návštěvy studijního centra. Zejména souhrnné výsledky analýzy rozhovorů s jednotlivými monitory klinických hodnocení identifikovaly etické aspekty procesu monitorovací práce v průběhu monitorovací návštěvy a poskytly mi základní informace, které jsem použila k vytvoření definice výzkumného problému.

Monitor je v procesu provádění klinického hodnocení prostředníkem mezi zadavatelem a zkoušejícím, který působí v místě provádění klinického hodnocení. Role monitora klinického hodnocení je neocenitelná zejména v oblasti detekce jakéhokoliv pochybení zkoušejícího a případné detekce podvodného jednání v průběhu provádění klinického hodnocení. Mnohdy to bývá právě monitor klinického hodnocení, který má podezření, že něco není v místě provádění klinického hodnocení v pořádku. Podezření monitora je poté podpořeno důkazy, které pomohou potvrdit či vyvrátit výskyt pochybení či přímo podvodného jednání.

F. Wells konstatuje, že podvodné jednání zkoušejících v klinickém hodnocení léčivých přípravků jsou v praxi dokládána četnými příklady, které nejčastěji obsahují:

- „nedostatek v procesu informovaného souhlasu, a to zejména falšováním podpisu na informovaném souhlasu nebo jeho jiných částí,
- manipulace s kartičkami pacientů,
- záměrné vytvoření dat či informací, která ve skutečnosti neexistují a následně jejich záznam do formuláře, který má obsahovat záznam reálných dat, takže tato vytvořená data jsou falešná. Příkladem takto vytvořených dat jsou:
- klinické záznamy - váha, výška, krevní tlak aj.
- laboratorní zprávy - hematologie, biochemie aj.
- falzifikace EKG a RTG snímků a manipulace s jejich výsledky aj.“ (46, str. 3)

Etické problémy v oblasti klinického hodnocení nejsou pro mne oblastí neznámou. Vzhledem k tomu, že pracuji v oblasti klinických hodnocení na pozici monitora klinického hodnocení již pátým rokem, mohu pozorovat změny vnímání významu etických problémů odbornou veřejností tj. vzrůstající tendenci negativního vnímání etických problémů samotnými monitory. Domnívám se, že se monitoři setkávají ve své praxi s etickými problémy stále častěji, avšak jejich ochota a přístup je takový, že tyto citlivé etické problémy přehlíží či je odmítají řešit.

Cílem empirické části bylo zjistit, zda jsou monitoři schopni odhalit etické problémy, pokud jsou vystaveni negativním vlivům. Zkoumala jsem také, které posuzované etické problémy považují za nejvíce významné. Zároveň jsem posuzovala, zda monitoři shodně potvrzují nejčastější výskyt etických problémů tj. spádovou oblast a lékařský obor.

## 3.2. Dotazníkové šetření

Kvantitativní výzkum je založen na vytvoření konceptu tj. výzkumné otázky, která je následně sběrem dat a jejich analýzou popsána, potvrzena či vyvrácena. Jak potvrzuje J. Hendl, v kvantitativním výzkumu se nejčastěji používají „náhodné výběry, experimenty a silně strukturovaný sběr dat pomocí testů, dotazníků nebo pozorování.“ (11, str. 46) Pro sběr dat, která by potvrdila či vyvrátila mé hypotézy, jsem si zvolila metodu kvantitativního výzkumu dotazníkového šetření.

### 3.2.1. Výběr respondentů

Zkoumanou populací pro dotazníkové šetření jsem označila monitory klinických hodnocení, kteří monitorují klinická hodnocení v České republice. To znamená, že jsou to muži nebo ženy starší 25 let, s vysokoškolským vzděláním a požadovanými profesními znalostmi. Protože jsem se chtěla pokusit získat co nejširší vzorek zkoumané populace, rozhodla jsem se oslovit vedení několika Smluvních výzkumných organizací (dále jen CRO) a farmaceutických společností, která působí v této oblasti.

Jsou to právě farmaceutické společnosti a CRO, které podávají žádost o posouzení provádění klinických hodnocení správnímu orgánu Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen SÚKL), který uděluje souhlas s prováděním klinických hodnocení na území České republiky. SÚKL na svých webových stránkách od r. 2007 uveřejňuje přehled povolených klinických hodnocení podaných právě těmito společnostmi. Přehled povolených klinických hodnocení zveřejněných na webových stránkách SÚKL se pro mne stal vodítkem pro výběr společností, které jsem chtěla oslovit s žádostí o účast v dotazníkovém šetření.

Kritéria výběru farmaceutických společností a CRO byla následující:

- počet klinických hodnocení zadaných danou společností a schválených SÚKL v r. 2009, počet zaměstnanců ve společnosti tj. nejméně 15 monitorů klinických hodnocení, zahraniční společnost s českým zastoupením.

Koncem dubna a počátkem května r. 2010 jsem oslovila dle výše zmíněných kritérií 8 Smluvních výzkumných organizací (dále jen CRO) a 5 farmaceutických společností s působností na českém trhu a požádala je o souhlas s oslovením zaměstnanců (monitorů klinických hodnocení). Z důvodu citlivosti zkoumané problematiky jsem však obdržela souhlasné stanovisko pouze od 3 CRO organizací z celkového počtu 13 oslovených společností. Celkový přehled oslovených farmaceutických společností a CRO jsem shrnula do tabulky č. 2. Zachování důvěrných informací všech zúčastněných stran procesu klinického hodnocení bylo ve většině případů uvedením důvodu vedení společností pro zamítnutí mé žádosti. Bohužel nebylo v mých silách, organizačních ani časových, zajistit osloveným společnostem spolehlivější způsob sběru dat a větší anonymitu respondentů např. zajištění sběru dat ve formě online dotazníku.

**Tabulka č. 2: Přehled oslovených farmaceutických společností a CRO**

Typ společnosti	Počet oslovených společností	Počet společností, které vyslovily souhlas
Farmaceutická společnost	5	0
CRO	8	3

**Zdroj:** <http://www.sukl.cz/modules/evaluation/index.php?rewrite=modules%2Fevaluation&lchan=1&lred=1>

Na základě této skutečnosti jsem opětovně zvážila způsob výběru respondentů. Rozhodla jsem se pro účelový výběr, tj. zapojení monitorů klinických hodnocení do dotazníkového šetření, jejichž vedení CRO organizace vyslovila souhlas. Dále jsem sběr dat doplnila o techniku „sněhové koule“, tj. náhodné oslovení respondentů. M. Disman definuje techniku sněhové koule (snowball sampling) následovně: „*“snowball technique“ spočívá na výběru jedinců, při kterém nás nějaký původní informátor vede k jiným členům naší cílové skupiny.*“ (3, str. 114) V rámci metody „sněhové koule“ mohli oslovení respondenti doporučit dalšího případného respondenta.

Musím připustit, že přes veškeré úsilí se mi již z výše uvedených důvodů nepodařilo získat zcela reprezentativní vzorek zkoumané populace. V rozsahu mé diplomové práce nebylo možno provést rozsáhlejší kvantitativní výzkum, který by

z hlediska statistického testování hypotéz mohl zcela jednoznačně vyvrátit či podpořit platnost vytyčených hypotéz.

### **3.2.2. Metoda sběru dat**

Protože dotazníkové šetření bylo zaměřeno na sběr velmi důvěrných informací v oblasti provádění klinického hodnocení, bylo nutné zajistit anonymitu nejenom respondentů, ale také oslovených organizací. Na základě dohody s vedením CRO organizací, která vyslovila souhlas se zapojením svých zaměstnanců (monitorů klinických hodnocení) do dotazníkového šetření, byl stanoven v každé organizaci pracovník (nejčastěji z řad středního managementu), který byl pověřen mi pomoci. V období od 3. do 7. května 2010 jsem oslovila kontaktní zaměstnance vybraných CRO organizací, vysvětlila jim záměr dotazníkového šetření a předala jim dotazníky. Tak aby bylo pro vedení CRO organizací zapojení zaměstnanců akceptovatelné, stanovili jsme společně podmínky způsobu předání dotazníků, časový plán pro sběr dotazníků a způsob zpětného předání dotazníků výzkumníkovi.

2 CRO organizace zvolily za formu distribuce dotazníků rozeslání monitorům klinických hodnocení v elektronické podobě. Zapojení zaměstnanců do dotazníkového šetření bylo naprosto dobrovolné a anonymita ze strany zaměstnavatele byla zaručena tím, že zodpovězené dotazníky byly vráceny elektronicky na uvedenou emailovou adresu. Zároveň jsem byla ujištěna, že účast v dotazníkovém šetření nebude mít žádný vliv na budoucí působení zaměstnanců v organizaci. Termín, do kdy měli zaměstnanci vyplnit dotazník v elektronické formě a poté jej zaslat elektronicky zpět, byl stanoven na 23. května 2010. U těchto organizací bylo poněkud problematické zachovat naprostou anonymitu respondentů. Ujistila jsem však kontaktní osoby jednotlivých CRO, že získaná data z dotazníkového šetření budou použita výhradně pouze pro odborné účely.

Třetí CRO organizace upřednostnila předání dotazníků monitorům klinických hodnocení v podobě tištěného formuláře. Zaměstnanci, kteří se rozhodli dobrovolně zapojit do dotazníkového šetření, měli odevzdat vyplněný dotazník do předem určené zalepené krabice. Datum odevzdání bylo stanoveno na 23. května 2010. Dotazníky jsem si poté



osobně převzala od kontaktní osoby v organizaci. V tomto případě mohu potvrdit, že anonymita respondentů byla zcela zaručena.

V období od 12. do 28. května 2010 jsem osobně telefonicky kontaktovala náhodným výběrem respondenty z řad monitorů klinických hodnocení. Vždy jsem každého případného respondenta seznámila s cílem dotazníkového šetření, vysvětlila postup práce s dotazníkem a požádala jej o zapojení do dotazníkového šetření. Abych zaručila anonymitu respondentů, ujistila jsem vždy potenciálního respondenta, že data budou zpracována anonymně a budou použita výhradně pouze pro odborné účely.

Dotazník byl každému respondentovi, který vyslovil souhlas se zapojením do dotazníkového šetření, odeslán elektronicky a zároveň požádán o zpětné vrácení v elektronické podobě na zadanou emailovou adresu do 30. května 2010. Poněvadž zapojení do dotazníkového šetření bylo ponecháno na dobrovolném rozhodnutí každého respondenta, riskovala jsem, že návratnost vyplněných dotazníků bude menší. Naopak tím, že jsem tyto respondenty požádala o doporučení na vhodného monitora, kterého bych mohla oslovit, zvýšila se pravděpodobnost získání nových respondentů a tím rozšíření distribuce dotazníků.

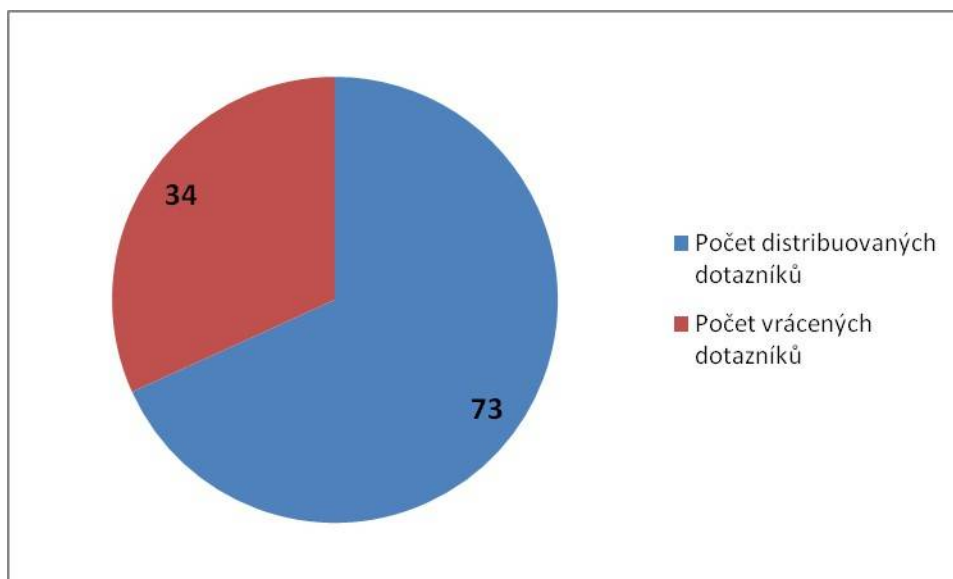
Z celkového počtu rozdaných 73 dotazníků v CRO organizacích a metodou sněhové koule mi bylo vráceno 34 dotazníků. Z celkového přehledu rozdaných a vrácených dotazníků, které jsem shrnula v tabulce č. 3 a v grafu č. 1, je zřejmé, že návratnost dotazníků byla skoro poloviční (47%).

**Tabulka č. 3: Přehled rozdaných a vrácených dotazníků v jednotlivých CRO a metodou sněhové koule**

Distribuce dotazníků	Počet distribuovaných dotazníků	Počet vrácených dotazníků	Počet vrácených dotazníků v %
Smluvní výzkumné organizace	50	23	46%
Metoda sněhové koule	23	11	48%
Celkem	73	34	47%

**Zdroj:** Monitor KH 2010

**Graf. č.1: Celkový počet distribuovaných a vrácených dotazníků**



**Zdroj:** Monitor KH 2010

V období přípravy výzkumu jsem základní informace čerpala nejenom z odborné dostupné literatury, ale také ze svých pracovních zkušeností a zkušeností kolegů. V přípravné fázi dotazníkového šetření jsem provedla pilotní šetření, ve kterém jsem předala dotazník k zodpovězení 3 zkušeným monitorům klinických hodnocení. Kritéria dotazníku byla stanovena na základě studia platných právních předpisů, správné klinické praxe a odborné literatury, které se zabývají problematikou monitorování klinických hodnocení. M. Disman uvádí, že „správně porozumět“ znamená, „že *respondent pochopí otázku přesně tak, jak to měl výzkumník na mysli, a dále to znamená, že všichni dotazovaní musí pochopit otázku naprosto stejným způsobem, aby vyloučili špatné pochopení ze strany oslovených respondentů a zajistili co největší věrohodnost získaných dat.*“ (3, str. 57) Ukázalo se, že některé otázky nejsou monitorům zcela srozumitelné. Proto jsem upřesnila znění ve výběru odpovědi otázky, která je zaměřena na vnímání citlivosti etických problémů a také jsem zredukovala počet otázek. Na základě této zpětné vazby jsem dotazník upravila do závěrečné podoby.

### 3.2.3. Struktura dotazníku

Dotazník obsahuje 17 otázek (viz příloha č. 3). Abych získala informace na témata, kterými jsem se chtěla zabývat, rozdělila jsem dotazník do následujících tematických oblastí:

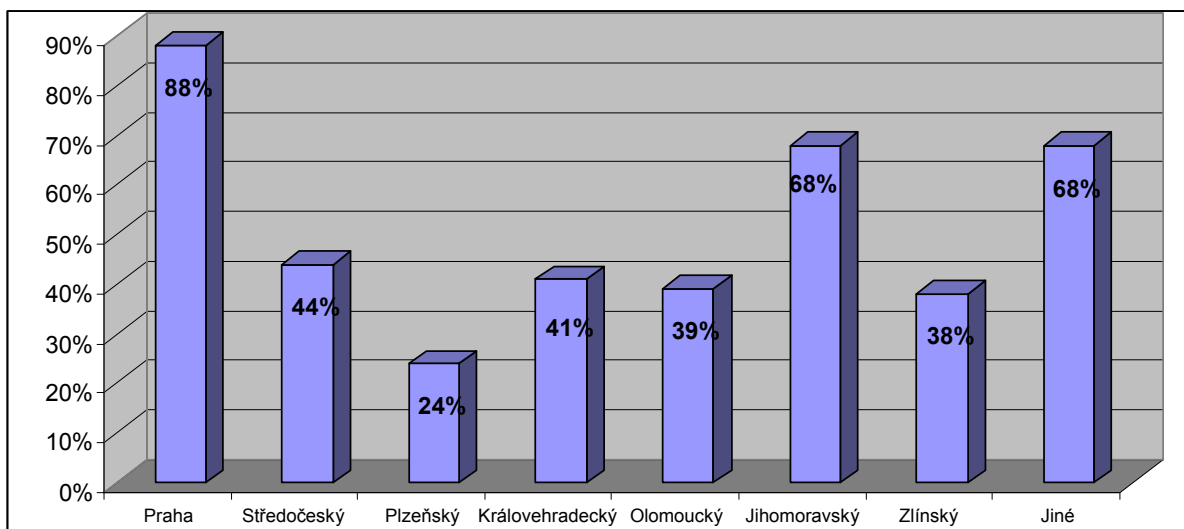
- a) detekce neúmyslného pochybení lékaře** – otázky č. 3, 4, 9, 10 a 11.
- b) detekce falzifikace dokumentace monitorem** – otázky č. 6, 7, 9, 10 a 11.
- c) ovlivnění monitora zkoušejícím** – otázky č. 3, 5, 9, 10 a 11.
- d) povinnosti monitora** – otázka č. 8.
- e) psychologické a demografické faktory** – otázky č. 12, 14, 15 a 16.
- f) vystavení monitora negativním vlivům** – otázky č. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 a 13.
- g) vnímání významnosti etického problému monitorem klinických hodnocení**  
– otázka č. 17

### 3.2.4. Popis zkoumaného souboru monitorů klinických studií

Mou snahou bylo získat vzorek respondentů, kteří provádí monitoring v různých lékařských oborech a zároveň se pohybují v různých spádových oblastech České republiky. Jak jsem se již zmínila, vzorek zkoumané populace v rámci mého dotazníkového šetření netvořil 100% vzorku zkoumané populace.

Provádění klinického hodnocení je vždy podmíněné místem provádění klinického hodnocení a rozložení míst v jednotlivých spádových oblastech České republiky je velmi odlišné. Výsledky dotazníkového šetření poukázaly, že 88 % respondentů z daného vzorku populace provádí monitorování klinických hodnocení na území hl. města Praha, 68% respondentů v Jihomoravském kraji a ostatních. Naopak nejmenší zastoupení monitorů (24% ) je v kraji Plzeňském (viz graf č. 2).

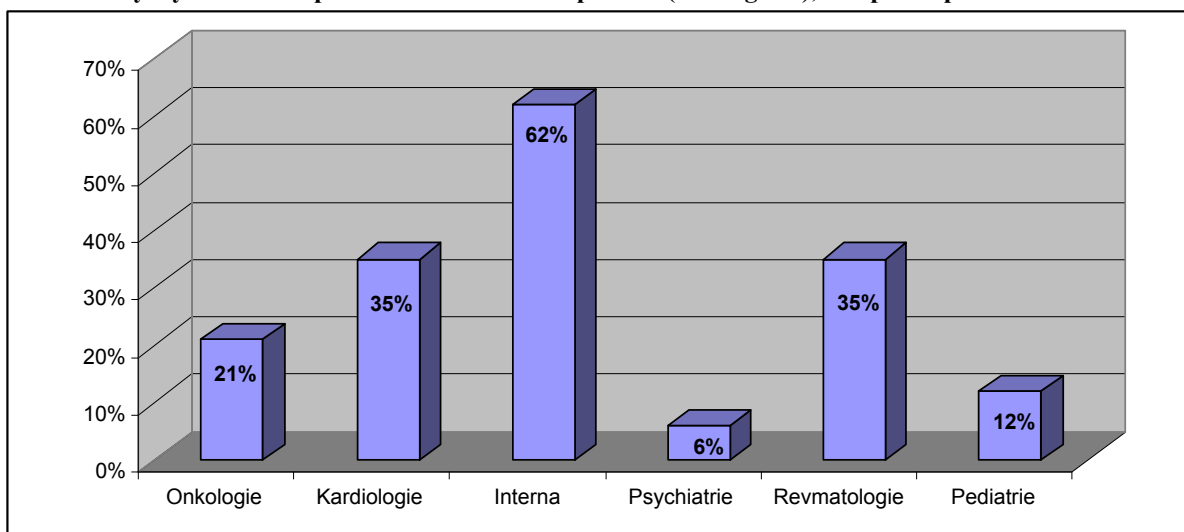
**Graf č. 2: Kraje v České republice podle zastoupení monitorů (1 kategorie), sloupcová procenta**



**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 34$

62% monitorů ve zkoumaném vzorku provádí monitorování klinických hodnocení v lékařském oboru interna. Dalšími nejčastěji zastoupenými obory, ve kterých dotazovaní respondenti pracují, jsou kardiologie a revmatologie (35%). Oproti tomu pouze 6% respondentů působí v lékařském oboru psychiatrie (viz graf č. 3).

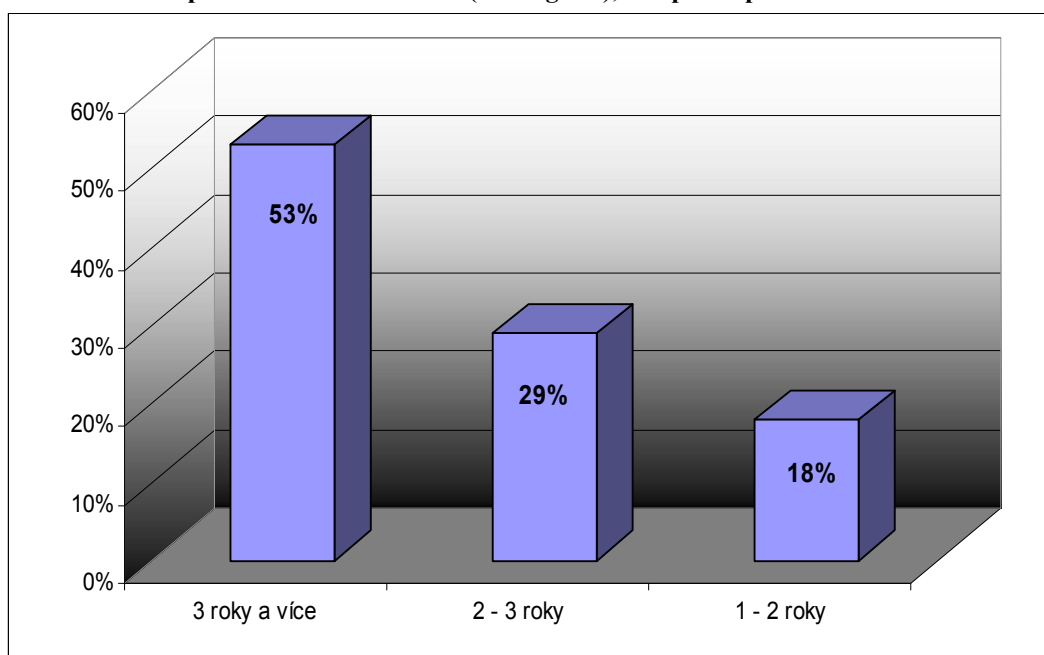
**Graf č. 3: Výskyt monitorů podle oborů v České republice (1 kategorie), sloupcová procenta**



**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 34$

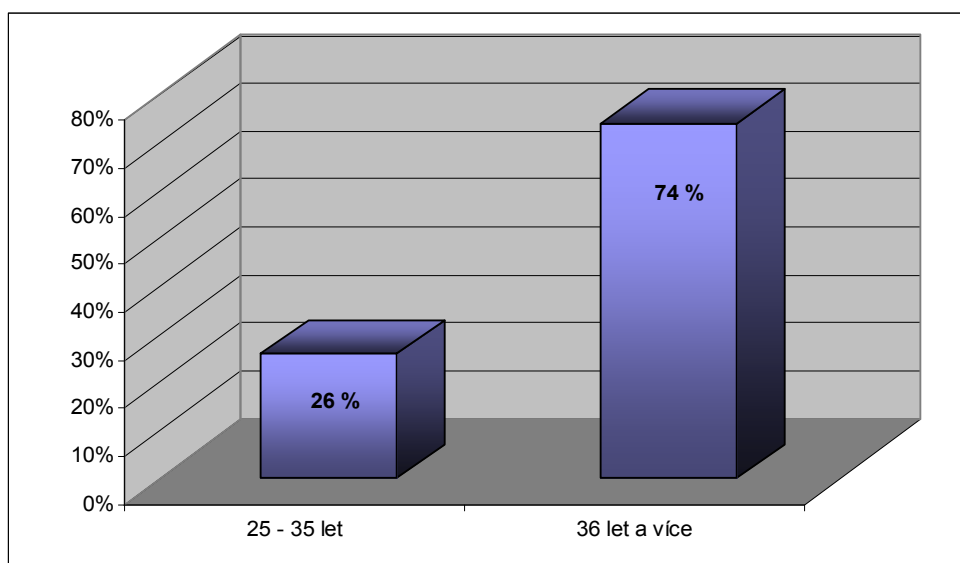
Dalšími faktory, které významně ovlivňují setkání monitora klinického hodnocení s etickým problémem a také mohou ovlivnit vnímání etického problému, jsou délka praxe v oboru a věk monitora. Předpokládám, že pokud monitor pracuje delší dobu v oboru, pravděpodobnost toho, že se setká s výskytem etického problému, se zvyšuje. Více jak polovina dotazovaných monitorů klinických hodnocení (53%) patří mezi monitory s délkou praxe 3 roky a více. Oproti tomu nejméně zkušené monitory zastoupené ve zkoumaném vzorku tvoří pouze 18 % respondentů (viz graf č. 4). Současně skoro dvě třetiny dotazovaných respondentů (74%) patří do věkové kategorie 36 let a více (viz graf č. 5).

**Graf č. 4: Délka praxe monitorů v oboru (1 kategorie), sloupcová procenta**



**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 34$

**Graf č. 5: Věk respondentů (1 kategorie), sloupcová procenta**



**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 34$

### **3.2.5. Hypotézy a cíle dotazníkového šetření**

Dotazníkové šetření jsem se rozdělila na 2 části. V první části jsem se zaměřila na to, v jaké spádové oblasti a v jakém lékařském oboru se monitor klinických hodnocení setkává nejčastěji s etickými problémy. V druhé části jsem se věnovala etickým aspektům a zjišťovala jsem, zda jsou monitoři schopni odhalit etické problémy, pokud jsou současně vystaveni negativním jevům. Zkoumala jsem také, které posuzované etické problémy považují za nejvíce významné. V poslední části jsem hodnotila závislost záznamu pochybení do zprávy z monitorovací návštěvy a demografickými faktory.

#### **Dotazníkové šetření zaměřené na výskyt etického problému**

Obecná hypotéza H0:

- *Monitoři klinických hodnocení shodně označují nejčastější výskyt etického problému ve stejné spádové oblasti a ve stejném lékařském oboru.*

Pracovní hypotéza H1:

- *Monitor klinického hodnocení se v průběhu předchozích 12 měsíců setkává s maskováním neúmyslného pochybení zkoušejícího spíše v Praze než v ostatních spádových oblastech a spíše v oboru onkologie než v jiných lékařských oborech.*

Pracovní hypotéza H2:

- *Monitor klinického hodnocení se v průběhu předchozích 12 měsíců setkává s ovlivněním monitora zkoušejícím spíše v Praze než v ostatních spádových oblastech a spíše v oboru onkologie než v jiných lékařských oborech.*

### **Dotazníkové šetření zaměřené na vnímání monitora etického problému**

Obecná hypotéza H0:

- *Monitor klinických hodnocení není schopen odhalit neúmyslné pochybení zkoušejícího v průběhu klinického hodnocení.*

Pracovní hypotéza H1:

- *Etickému aspektu, který se týká podvodného jednání či pochybení zkoušejícího, je vlivem negativních vlivů přisuzována menší důležitost než újmě na zdraví u testovaných osob.*

Pracovní hypotéza H2:

- *Hodnocení etického problému souvisí s věkem a délkou praxe.*

Pracovní hypotéza H2a:

- *Z vybraných etických problémů je maskování neúmyslného pochybení považováno za nejvýznamnější (na 1. místě) spíše ve skupině monitorů ve věkové kategorii 25 – 35 let a s délkou praxe do 3 let.*

Pracovní hypotéza H2b:

- *Z vybraných etických problémů je ovlivnění monitora zkoušejícím považováno za nejvýznamnější (na 1. místě) spíše ve skupině monitorů ve věkové kategorii 25 – 35 let a s délkou praxe do 3 let.*

Pracovní hypotéza H3:

- *Všechna pochybení do zprávy z monitorovací návštěvy nezaznamenávají spíše monitori ve věkové kategorii 25 – 35 let a s délkou praxe do 3 let.*

## **Operacionalizace proměnných**

### **Spádové oblasti monitorování klinických hodnocení**

- Praha, Středočeský kraj, Plzeňský kraj, Královéhradecký kraj, Olomoucký kraj, Jihomoravský kraj, Zlínský kraj, jiný kraj.

### **Lékařské obory monitorování klinických hodnocení**

- onkologie, kardiologie, interna, psychiatrie, revmatologie, pediatrie.

### **Věková kategorie respondenta**

- 25 – 35 let, 36 let a více.

### **Délka praxe v oboru respondenta**

- praxe do 3 let, praxe 3 roky a více.

### **Negativní vlivy**

- nevyplnění návštěv subjektů klinického hodnocení v CRF / eCRF, zaneprázdnění zkoušejícího v průběhu monitorovací návštěvy jinými povinnostmi než studijními, setkání monitora se snahou lékaře zamaskovat svá neúmyslná pochybení, setkání monitora s neúmyslným pochybením zkoušejícího, setkání monitora se snahou zkoušejícího ovlivnit monitora , setkání monitora s falzifikací dat v průběhu své praxe v oboru a setkání monitora s falzifikací dat ve studijním centru.

### **Posuzované etické problémy**

- ovlivnění monitora zkoušejícím, maskování neúmyslného pochybení, falzifikace dat, újma na zdraví pacienta, nedostatečná verifikace dat ze strany monitora, neúmyslné pochybení zkoušejícího.



### 3.2.6. Výsledky dotazníkového šetření

#### 3.2.6.1. Dotazníkové šetření zaměřené na výskyt etického problému

Z výsledků analýzy dotazníkového šetření vyplývá, že 75% respondentů potvrdilo výskyt etického problému – neúmyslného pochybení zkoušejícího, přičemž hovoříme o monitorech klinických hodnocení, kteří provádí monitorování ve 3 a více centrech. Oproti tomu 1/3 respondentů (38%) potvrdilo výskyt pouze v jediném centru a 15% respondentů tento výskyt nepotvrdilo vůbec (viz tabulka č. 4).

**Tabulka č. 4: Potvrzení výskytu etického problému v předchozích 12 měsících, (1kategorie), sloupcová procenta**

Výskyt etického problému	Počet respondentů	Platná %
nikde	5	15%
pouze v jediném centru	13	38%
ve většině center	12	35%
ve všech centrech	4	12%
<b>Celkem</b>	<b>34</b>	<b>100%</b>

**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 34$

Zajímalo mne, zda existuje souvislost mezi potvrzením monitora o výskytu etického problému, lékařským oborem a spádovou oblastí, ve které probíhá monitorování klinického hodnocení. Z posuzovaných etických problémů jsem se blíže věnovala etickému problému v kontextu toho, kdy zkoušející pochybí a současně se snaží tuto skutečnost pozměnit, tj. zamaskovat pochybení či ovlivnit monitora klinického hodnocení tak, aby pochybení nezaznamenal do zprávy z monitorovací návštěvy. Tyto etické problémy jsem označila za maskování neúmyslného pochybení a ovlivnění monitora zkoušejícím.

### Pracovní hypotéza H1:

- *Monitor klinického hodnocení se v průběhu předchozích 12 měsíců setkává s maskováním neúmyslného pochybení zkoušejícího spíše v Praze než v ostatních spádových oblastech a spíše v oboru onkologie než v jiných lékařských oborech.*

Přestože jsem očekávala, že výskyt maskování neúmyslného pochybení bude spíše zastoupen v hlavním městě Praha, má hypotéza se nepotvrdila. Naopak Praha byla označena jako oblast s nejnižším výskytem maskování neúmyslného pochybení, pouze 7% respondentů potvrzuje, že v Praze se setkali s tímto etickým problémem. Oproti tomu kraje Plzeňský a Královéhradecký byly označeny za spádové oblasti s nejvyšším výskytem maskování neúmyslného pochybení (viz tabulka č. 5).

**Tabulka č. 5: Výskyt maskování neúmyslného pochybení zkoušejícím podle krajů (2 kategorie), sloupcová procenta**

		Kraj							
		Praha	Středočeský	Plzeňský	Královéhradecký	Olomoucký	Jihomoravský	Zlínský	Jiný
<i>Monitor se nesetkal s výskytem</i>	n	4	19	26	20	20	11	21	11
	%	25%	63%	58%	55%	70%	45%	71%	45%
<i>Monitor se setkal s výskytem</i>	n	30	15	8	14	13	23	13	23
	%	7%	67%	88%	79%	54%	74%	54%	74%
<i>Celkem</i>	n	34	34	34	34	33	34	34	34
	%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 34$

Skoro dvě třetiny respondentů (64 %) potvrzují výskyt maskování neúmyslného pochybení zkoušejícím nejčastěji v lékařském oboru interna. Oproti tomu předpokládaný nejčastější výskyt tohoto etického problému v oboru onkologie nebyl potvrzen. Obory, ve kterých byl výskyt maskování neúmyslného pochybení označen respondenty za nejméně častý, jsou obory kardiologie a interna (viz tabulka č. 6).

**Tabulka č. 6: Výskyt maskování neúmyslného pochybení zkoušejícím podle oborů (2 kategorie), sloupcová procenta**

		<i>Obor</i>					
		<i>Onkologie</i>	<i>Kardiologie</i>	<i>Interna</i>	<i>Psychiatrie</i>	<i>Revmatologie</i>	<i>Pediatric</i>
<i>Monitor se nesetkal s výskytem</i>	n	12	12	12	12	12	12
	%	25%	58%	58%	0%	42%	8%
<i>Monitor se setkal s výskytem</i>	n	22	22	22	22	22	22
	%	18%	23%	64%	9%	32%	14%
<i>Celkem</i>	n	34	34	34	34	34	34
	%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 34$ .

### **Pracovní hypotéza H2:**

- *Monitor klinického hodnocení se v průběhu předchozích 12 měsíců setkává s ovlivněním monitora zkoušejícím spíše v Praze než v ostatních spádových oblastech a spíše v oboru onkologie než v jiných lékařských oborech.*

Má hypotéza, že hlavní město Praha je považováno za oblast s nejčastějším výskytem ovlivnění monitora zkoušejícím, byla potvrzena. 88 % dotazovaných respondentů označilo Prahu za místo nejčastějšího výskytu ovlivnění monitora zkoušejícím. Za spádové oblasti s nejnižším výskytem ovlivnění monitora zkoušejícím byly označeny kraje Plzeňský, Královéhradecký a Zlínský (viz tabulka č. 7).

**Tabulka č. 7: Výskyt ovlivnění monitora podle krajů (2 kategorie), sloupcová procenta**

		<i>Kraj</i>							
		<i>Praha</i>	<i>Středočeský</i>	<i>Plzeňský</i>	<i>Královéhradecký</i>	<i>Olomoucký</i>	<i>Jihomoravský</i>	<i>Zlínský</i>	<i>Jiný</i>
<i>Monitor se nesetkal s výskytem</i>	n	4	18	25	20	19	10	20	17
	%	12%	54%	76%	61%	59%	30%	61%	52%
<i>Monitor se setkal s výskytem</i>	n	29	15	8	13	13	23	13	16
	%	88%	46%	24%	39%	41%	70%	39%	48%
<i>Celkem</i>	n	33	34	33	34	32	33	33	33
	%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 33$

Rozdíl potvrzení výskytu maskování neúmyslného pochybení a výskytu ovlivnění monitora zkoušejícím v jednotlivých lékařských oborech není významně odlišný. Opět převládá názor, že ovlivnění monitora zkoušejícím se nejčastěji vyskytuje v oboru interna stejně jako v případě maskování neúmyslného pochybení. Lékařský obor, ve kterém byl výskyt ovlivnění monitora zkoušejícím označen za nejméně častý, je obor psychiatrie (viz tabulka č. 8). Hypotéza, že se monitor setkává s ovlivněním monitora zkoušejícím spíše v oboru onkologie než v jiných lékařských oborech, se nepotvrdila.

**Tabulka č. 8: Výskyt ovlivnění monitora podle oborů (2 kategorie), sloupcová procenta**

		<i>Obor</i>					
		<i>Onkologie</i>	<i>Kardiologie</i>	<i>Interna</i>	<i>Psychiatrie</i>	<i>Revmatologie</i>	<i>Pediatric</i>
<i>Monitor se neseťkal s výskytem</i>	n	26	22	13	31	21	29
	%	79%	67%	39%	94%	64%	88%
<i>Monitor se seťkal s výskytem</i>	n	7	11	20	2	12	4
	%	21%	33%	61%	6%	36%	12%
<i>Celkem</i>	n	33	33	33	33	33	33
	%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 33$

### 3.2.6.2. Dotazníkové šetření zaměřené na vnímání monitora etického problému

#### **Pracovní hypotéza H1:**

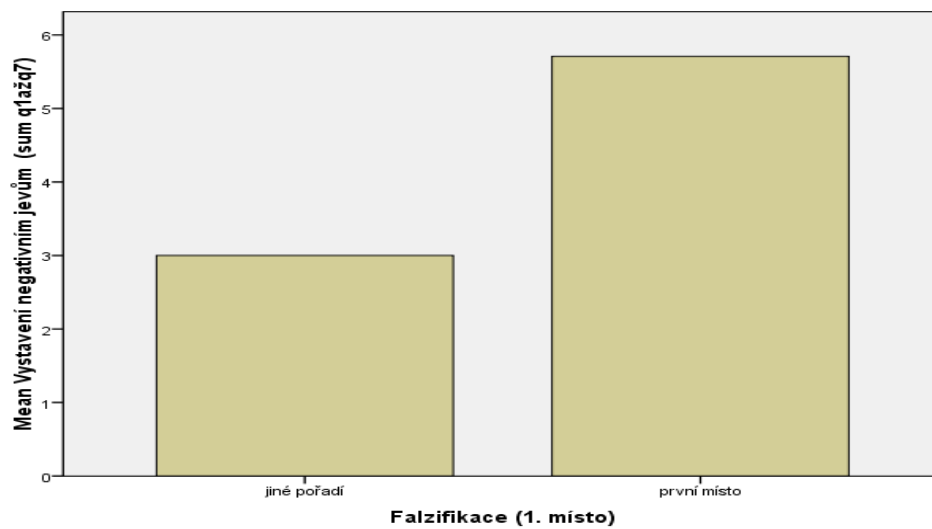
*- Etickému aspektu, který se týká podvodného jednání či pochybení zkoušejícího, je vlivem negativních vlivů přisuzována menší důležitost než újmě na zdraví u testovaných osob.*

Vycházím z předpokladu, že každý monitor klinického hodnocení je v úvodu vstupního zaškolení v novém zaměstnání (Smluvní výzkumná organizace či farmaceutická společnost) upozorněn na problematické oblasti monitorovací návštěvy studijního centra. Patříčná pozornost je věnována problematice zajištění ochrany zdraví a zabezpečení práv pacientů v oblasti klinického výzkumu. Etickému aspektu témat zaměřených na podvodné jednání či pochybení zkoušejícího je věnována pozornost spíše z pohledu zachování důvěrnosti informací jednotlivých účastníků celého procesu. Zda je etický problém vnímán monitorem jako významný či nevýznamný, se může lišit u každého jedince v závislosti na jeho morálních prioritách a také vlivem do té doby získaných pracovních zkušeností. Ti monitoři klinických hodnocení, kteří jsou vystaveni negativním jevům po dobu svého působení v oblasti monitorování klinických hodnocení, mohou pozbývat vnímavost k významnosti jednotlivých etických problémů. Pro účely dotazníkového šetření byly zvoleny za negativní jevy, které ovlivňují monitora klinických hodnocení, následující: nevyplnění návštěv subjektů klinického hodnocení v CRF / eCRF, zaneprázdnění zkoušejícího v průběhu monitorovací návštěvy jinými povinnostmi než studijními, setkání monitora se snahou lékaře zamaskovat svá neúmyslná pochybení, setkání monitora s neúmyslným pochybením zkoušejícího, setkání monitora se snahou zkoušejícího ovlivnit monitora, setkání monitora s falzifikací dat v průběhu své praxe v oboru a setkání monitora s falzifikací dat ve studijním centru.

Zjišťovala jsem, jak monitor hodnotí významnost etického problému v souvislosti s působením negativních jevů, kterému je vystaven v průběhu monitorování klinických hodnocení. Z výsledků analýzy dotazníkového šetření je zřejmé, že většina monitorů klinických hodnocení z posuzovaných etických problémů považovala za nejvýznamnější,

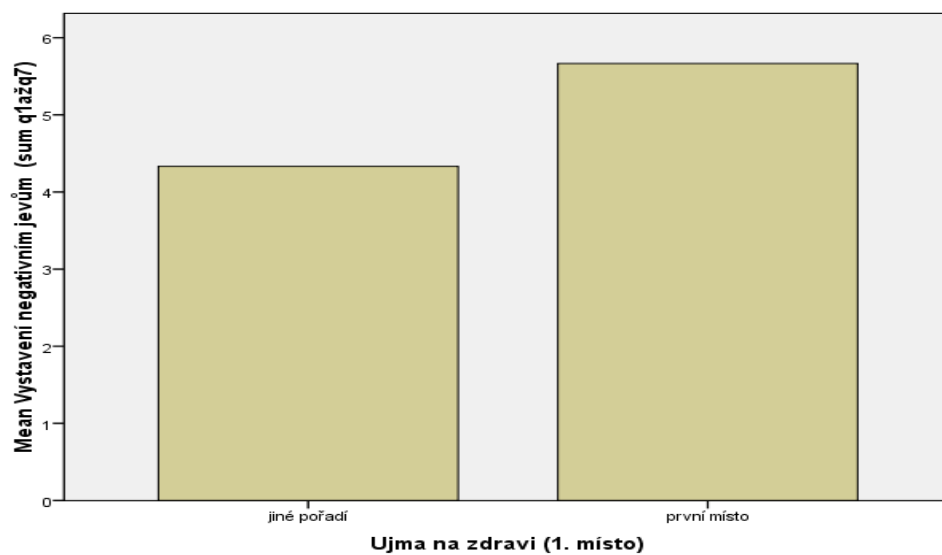
tedy označila jej na 1. místě, falzifikaci dat ( 92%) (viz graf č. 6) a újmu na zdraví (90 %) (viz graf č. 7). Tento výsledek odpovídá skutečnosti, že újma na zdraví pacienta je považována jak nejšířší laickou, tak i odbornou veřejností, za závažný etický problém a vždy je této problematice v oblasti provádění klinických hodnocení věnována patřičná pozornost.

**Graf č. 6: Označení falzifikace dat za nejvýznamnější (na 1. místě) podle vystavení negativních vlivů na monitora, (2 kategorie), sloupcová procenta**



**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 33$

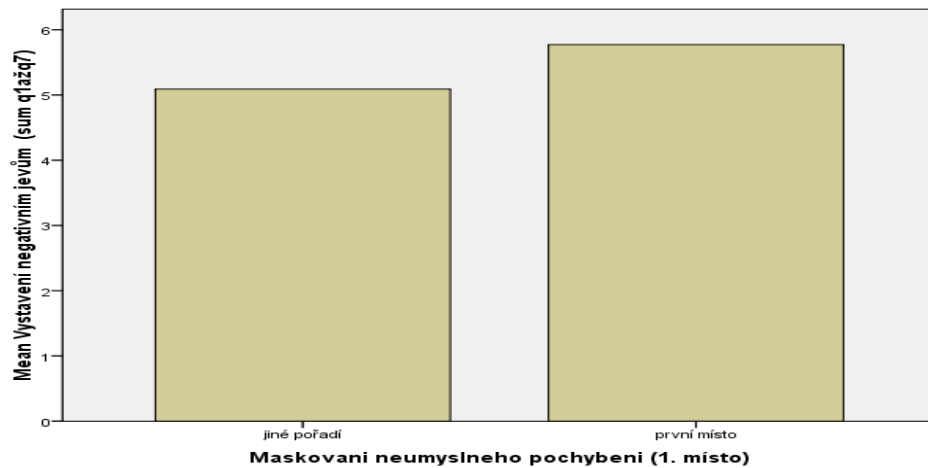
**Graf č. 7: Označení újmy na zdraví za nejvýznamnější (na 1. místě) podle vystavení negativních vlivů na monitora, (2 kategorie), sloupcová procenta**



**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 33$

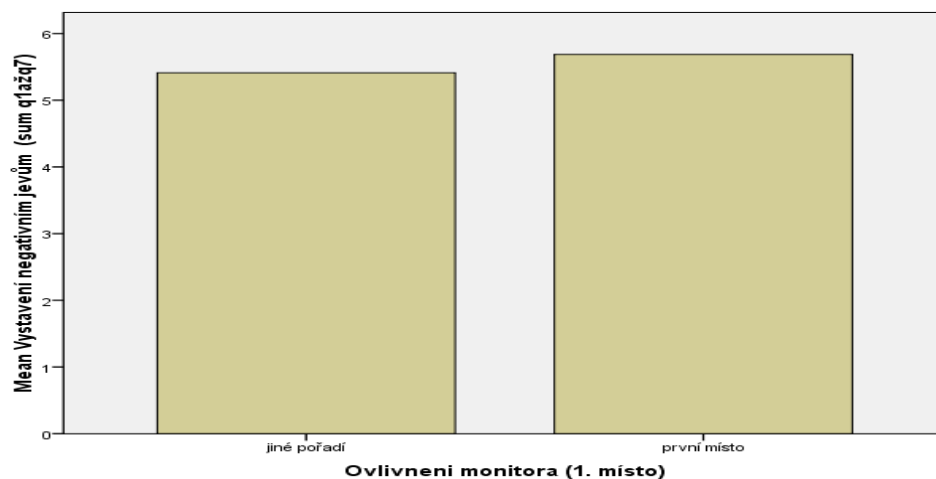
64% dotazovaných respondentů v souvislosti s vystavením negativních vlivů považuje maskování neúmyslného pochybení za méně významné (viz graf č. 8). Obdobně 50 % respondentů hodnotí ovlivnění monitora (viz graf č. 9).

**Graf č. 8: Označení maskování neúmyslného pochybení za nejvýznamnější (na 1. místě) podle vystavení negativních vlivů na monitora, (2 kategorie), sloupcová procenta**



**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 33$

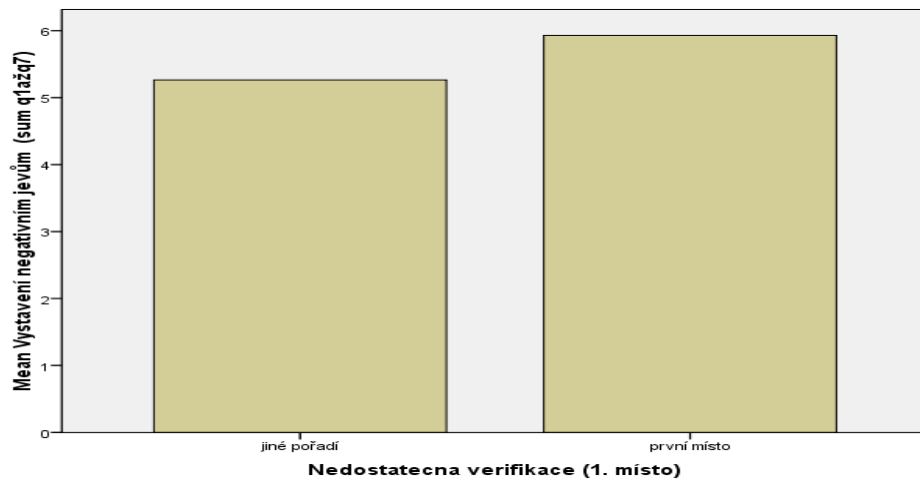
**Graf č. 9: Označení ovlivnění monitora za nejvýznamnější (na 1. místě) podle vystavení negativních vlivů na monitora, (2 kategorie), sloupcová procenta**



**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 34$

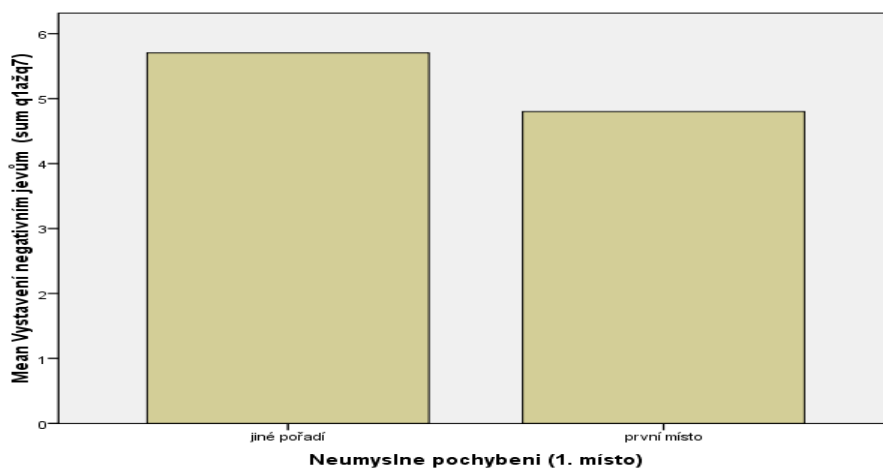
Zcela jistě nelze opominout nedostatečnou verifikaci dat a neúmyslné pochybení zkoušejícího, které byly monitory klinických hodnocení považovány za nejméně eticky významné (viz graf č. 10 a č. 11).

**Graf č. 10: Označení nedostatečné verifikace za nejvýznamnější (na 1. místě) podle vystavení negativních vlivů na monitora, (2 kategorie), sloupcová procenta**



**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 33$

**Graf č. 11: Označení neúmyslného pochybení zkoušejícího za nejvýznamnější (na 1. místě) podle vystavení negativních vlivů na monitora, (2 kategorie), sloupcová procenta**



**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 32$



Výše uvedené výsledky je možné považovat za potvrzení hypotézy, že etickému aspektu, který se týká podvodného jednání či pochybení zkoušejícího, je monitory klinických hodnocení přisuzována menší důležitost než újmě na zdraví u testovaných osob.

**Pracovní hypotéza H2:**

*- Hodnocení etického problému souvisí s věkem a délkou praxe.*

**Pracovní hypotéza H2a:**

*- Z vybraných etických problémů je maskování neúmyslného pochybení považováno za nejvýznamnější (na 1. místě) spíše ve skupině monitorů ve věkové kategorii 25 – 35 let a s délkou praxe do 3 let.*

Proč jsou vybrané etické problémy a to zejména maskování neúmyslného pochybení a ovlivnění monitora zkoušejícím považovány monitory klinických hodnocení za eticky méně významné? Mohu se pouze domnívat, že způsobeno je to tím, že se monitor stále častěji setkává se závažnějšími etickými problémy ve své praxi a přiřazuje jim menší důležitost. Další faktory, které mohou ovlivnit vnímání etických problémů, jsou faktory demografické, tj. věk respondenta a délka praxe v oboru. Zajímalo mne, zda existuje vztah vnímáním významnosti etického problému a demografickými faktory.

Výsledky analýzy dotazníkového šetření poukazují na skutečnost, že 62% respondentů, kteří označili maskování neúmyslného pochybení z vybraných etických problémů na 1. místě, patří do věkové kategorie 25 – 35 let. Naopak respondenti věkové kategorie 36 let a více nepřisuzují tomuto etickému problému takovou významnost (viz tabulka č. 9).

**Tabulka č. 9: Označení maskování neúmyslného pochybení na 1. místě podle věku (2 kategorie), sloupcová procenta**

<i>Maskování neúmyslného pochybení</i>		<i>Věk</i>		<b>Celkem</b>
		<b>25-35 let</b>	<b>36 let a více</b>	
<b>Neoznačeno na 1. místě</b>	n	9	2	11
	%	38%	22%	33%
<b>Označeno na 1. místě</b>	n	15	7	22
	%	62%	78%	67%
<b>Celkem</b>	n	24	9	33
	%	100%	100%	100%

**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 33$

Rozdíl vnímání významnosti maskování neúmyslného pochybení monitorů s délkou praxe oboru do 3 let (62%) a monitorů s délkou praxe 3 roky a více (71%) není významný (viz tabulka č. 10).

**Tabulka č. 10: Označení maskování neúmyslného pochybení na 1. místě podle délky praxe (2 kategorie), sloupcová procenta**

<i>Maskování neúmyslného pochybení</i>		<i>Praxe</i>		<b>Celkem</b>
		<b>Praxe do 3 let</b>	<b>Praxe 3 roky a více</b>	
<b>Neoznačeno na 1. místě</b>	n	6	5	11
	%	38%	29%	33%
<b>Označeno na 1. místě</b>	n	10	12	22
	%	62%	71%	67%
<b>Celkem</b>	n	16	17	33
	%	100%	100%	100%

**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 33$

Hypotéza, že z vybraných etických problémů je maskování neúmyslného pochybení považováno za nejvýznamnější (na 1. místě) spíše ve skupině monitorů ve věkové kategorii 25 – 35 let a s délkou praxe do 3 let, nebyla potvrzena.

### Pracovní hypotéza H2b:

- Z vybraných etických problémů je ovlivnění monitora zkoušejícím považováno za nejvýznamnější (na 1. místě) spíše ve skupině monitorů ve věkové kategorii 25 – 35 let a s délkou praxe do 3 let.

Pokud se podíváme na rozložení odpovědí dle věkové kategorie, zjistíme, že všech 78% odpovědí, které označily ovlivnění monitora zkoušejícím na 1. místě, pochází od respondentů z věkové kategorie 36 let a více. Naopak 63% respondentů, kteří jej nepovažují za nejvýznamnější, patří do věkové kategorie 25 – 35 let (viz tabulka č. 11). V tomto případě lze dokonce hovořit o přímé úměrnosti mezi věkovou kategorií a označením ovlivnění monitora zkoušejícím za nejvýznamnější.

Tabulka č. 11: Označení ovlivnění monitora zkoušejícím na 1. místě věku (2 kategorie), sloupcová procenta

Ovlivnění monitora zkoušejícím		Věk		Celkem
		25 - 35 let	36 let a více	
Neoznačeno na 1. místě	n	15	2	17
	%	63%	22%	51%
Označeno na 1. místě	n	9	7	16
	%	38%	78%	49%
Celkem	n	24	9	33
	%	100%	100%	100%

Zdroj: Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 33$

Rozdíl označení ovlivnění monitora zkoušejícím (na 1. místě) mezi monitory s délkou praxe do 3 let a s praxí 3 roky a více není významně odlišný. 53% respondentů s praxí 3 roky a více označili tento etický problém za nejvýznamnější, zatímco 56% respondentů s praxí do 3 let jsou opačného názoru (viz tabulka č. 12).

**Tabulka č. 12: Označení ovlivnění monitora zkoušejícím na 1. místě podle délky praxe (2 kategorie), sloupcová procenta**

<i>Ovlivnění monitora zkoušejícím</i>		<i>Praxe</i>		<b>Celkem</b>
		<b>Praxe do 3 let</b>	<b>Praxe 3 roky a více</b>	
<b>Neoznačeno na 1. místě</b>	n	9	8	17
	%	56%	47%	51%
<b>Označeno na 1. místě</b>	n	7	9	16
	%	44%	53%	49%
<b>Celkem</b>	n	16	17	33
	%	100%	100%	100%

**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 33$

Výsledky dotazníkového šetření mohu prezentovat jako nepotvrzení hypotézy, že z vybraných etických problémů je za nejvýznamnější považováno ovlivnění monitora zkoušejícím (na 1. místě) spíše ve skupině monitorů ve věkové kategorii 25 – 35 let a s délkou praxe do 3 let.

### **Pracovní hypotéza H3:**

*- Všechna pochybení do zprávy z monitorovací návštěvy nezaznamenávají spíše monitori ve věkové kategorii 25 – 35 let a s délkou praxe do 3 let.*

Zajímalo mne, pokud se monitor klinických hodnocení setká s etickým problémem (tj. pochybením) a považuje jej za významný, zda ho také zaznamená do zprávy z monitorovací návštěvy. Protože výzkum ukázal, že v souboru monitorů klinických hodnocení polovinu respondentů (53%) tvoří monitori s délkou praxe 3 roky a více (viz graf č. 4) a skoro 2/3 respondentů (74%) patří do věkové kategorie 36 let a více (viz graf č.5), ověřila jsem vztah závislosti mezi záznamem pochybení do monitorovací zprávy, věkem a délkou praxe v oboru.

Rozdíl v záznamu pochybení mezi „vždy všechna pochybení“ a „pouze závažná pochybení“ není významně odlišný u respondentů obou věkových kategorií. Přesto podíl

respondentů, kteří zaznamenají pouze závažná pochybení do monitorovací zprávy, je největší ve věkové kategorii 25 – 35 let (viz tabulka č. 13).

**Tabulka č. 13: Závislost záznamu pochybení do monitorovací zprávy na věku (2 kategorie), sloupcová procenta**

<i>Záznam pochybení do monitorovací zprávy</i>	<i>Věk</i>		<b>Celkem</b>
	<b>25 - 35 let</b>	<b>36 let a více</b>	
<b>Vždy všechna pochybení (závažná a nezávažná)</b>	40%	44%	44% (15)
<b>Pouze závažná pochybení</b>	60%	56%	56% (19)
<b>Celkem</b>	100% (25)	100% (9)	100% (34)

**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 34$

Naopak významný rozdíl v záznamu „vždy všechna pochybení“ nacházíme u respondentů s odlišnou délkou praxe. Zatímco „vždy všechna pochybení“ zaznamená pouze 33% respondentů ze skupiny monitorů s praxí do 3 let, ve skupině monitorů s praxí 3 roky a více to potvrzuje již 69 % respondentů (viz tabulka č. 14). Tyto údaje můžeme prezentovat tak, že čím déle monitor pracuje v oboru, tím se zvyšuje četnost záznamů pochybení do monitorovací zprávy.

**Tabulka č. 14: Závislost záznamu pochybení do monitorovací zprávy na délce praxe v oboru (2 kategorie), sloupcová procenta**

<i>Záznam pochybení do monitorovací zprávy</i>	<i>Praxe</i>		<b>Celkem</b>
	<b>Praxe do 3 let</b>	<b>Praxe 3 roky a více</b>	
<b>Vždy všechna pochybení (závažná a nezávažná)</b>	33%	69%	44% (15)
<b>Pouze závažná pochybení</b>	67%	31%	56% (19)
<b>Celkem</b>	16	18	100% (34)

**Zdroj:** Monitor KH 2010,  $N_{\text{celkem}} = 34$ ,  $N_{\text{platné}} = 34$

Výsledky dotazníkového šetření nepotvrdily hypotézu, že všechna pochybení do monitorovací zprávy nezaznamenávají spíše monitoři ve věkové kategorii 25 - 35 let a s délkou praxe do 3 let.

### **3.3. Závěr analýzy dotazníkového šetření**

Hlavním zjištěním dotazníkového šetření je nepotvrzení hypotézy, že monitor klinických hodnocení není schopen odhalit neúmyslné pochybení zkoušejícího v průběhu klinického hodnocení.

Tato hypotéza se ukázala být zcela neadekvátní v souvislosti s hodnocením vnímání významnosti etických problémů monitory klinických hodnocení v souvislosti s vystavením negativním vlivům. Výsledky dotazníkového šetření potvrzují, že přestože je monitor vystaven negativním jevům v průběhu monitorování klinických hodnocení, největší významnost přisuzuje falzifikaci dat a újmě na zdraví testovaných osob. Ostatní etické problémy jsou vnímány monitory za méně významné.

Souvislost hodnocení etického pochybení, věku a délky praxe v oboru není v souladu s předpokládanou hypotézou. Hodnocení významnosti maskování neúmyslného pochybení a ovlivnění monitora zkoušejícím v souvislosti s věkem a délkou praxe nebyla prokázána. Kromě této závislosti hodnocení významnosti etického pochybení se také nepotvrdila hypotéza, že záznam všech pochybení do zprávy z monitorovací návštěvy neprovádí spíše monitor nižší věkové kategorie a s kratší délkou praxe v oboru.

Mé očekávání, že se monitor klinického hodnocení v průběhu předchozích 12 měsíců setkává s maskováním neúmyslného pochybení zkoušejícím a ovlivněním monitora zkoušejícím spíše v Praze než v ostatních spádových oblastech a spíše v oboru onkologie než v jiných lékařských oborech, výsledky dotazníkového šetření nepotvrdily. Výzkumná otázka, že monitoři klinických hodnocení shodně označí nejčastější výskyt etického problému ve stejném lékařském oboru a ve stejné spádové oblasti, ve kterých je klinické hodnocení prováděno, nebyla také potvrzena.

## 4. ZÁVĚR

Účast České republiky v mezinárodních klinických zkouškách je pro pacienta zárukou, že klinická hodnocení jsou prováděna v souladu s mezinárodně uznávanými pravidly a zásady správné klinické praxe. Jsou to zejména zásady správné klinické praxe, které zavazují všechny účastníky průběhu klinického hodnocení k jednání a chování, která zaručují získání spolehlivých údajů, na základě kterých, jsou léky schvalovány regulačními úřady.

Zvyšující se náročnost a přísnost podmínek provádění klinického hodnocení je zaměřena zejména na ochranu zdraví a zabezpečení práv subjektů klinických hodnocení. Nedílnou součástí je zajištění kvality a řízení kontroly kvality. Jedním z nejčastějších způsobů systematické kontroly dodržování postupů v souladu se správnou klinickou praxí a protokolem klinického hodnocení je monitorování. Monitor svou prací pomáhá odhalovat nedostatky a chyby v procesu provádění klinického hodnocení. Často to bývá právě monitor, který se setkává jako první s citlivými etickými problémy.

Z analýzy výsledků dotazníkového šetření mohu konstatovat, že etickým problémům v kontextu monitora klinických hodnocení není věnována patřičná pozornost. Monitoři jsou si vědomi výskytu etických problémů, avšak vnímání významnosti etického problému se liší u každého jednotlivce v souvislosti s vystavením negativním jevům, demografickými faktory a v neposlední řadě je také závislé na morálním přesvědčení jedince. Místo výskytu pochybení či etického problému nelze dopředu předvídat, je dáno místem provádění klinického hodnocení. Monitor by měl mít tento fakt na paměti a této problematice tudíž věnovat pozornost. Schopnost monitora správně hodnotit závažnost etického problému a adekvátním způsobem jej řešit by měla být u každého monitora rozvíjena a upevňována praxí v oboru.

Výsledky dotazníkového šetření potvrzují mou praktickou zkušenost, že stále existují slabá místa v oblasti detekce pochybení či etického problému v oblasti klinického výzkumu. Vzhledem k výsledkům dotazníkového šetření vyplývá, že monitor je schopen pochybení ve většině případů identifikovat, avšak přístup k řešení pochybení není u



monitorů jednotný. Ne vždy jsou všechna pochybení monitorem oznámena tj. zapsána do zprávy z monitorovací návštěvy. Následný postup řešení pochybení, zajištění nápravných opatření a provedení preventivních opatření k zabránění opětovného výskytu pochybení, nejsou pravidlem. Je možné, že monitoři klinických hodnocení si neuvědomují nebo si nechtějí uvědomovat závažnost některých etických problémů.

Záměrem dotazníkového šetření bylo zejména upozornit na problematiku etických problémů, se kterými se monitor klinických hodnocení setkává ve své praxi. Soubor zkoumaného vzorku monitorů bohužel netvořil reprezentativní vzorek populace. V rozsahu mé diplomové práce nebylo možné provést rozsáhlejší kvantitativní výzkum, který by z hlediska statistického testování hypotéz mohl zcela jednoznačně vyvrátit či podpořit platnost vytyčených hypotéz. Výsledky analýzy dotazníkového šetření je tak nutno považovat pouze za orientační, lze z nich odvodit nové závěry a nové hypotézy v oblasti etiky klinického výzkumu z pohledu monitora klinických hodnocení, které mohou být v budoucnu ověřovány dalšími výzkumy. Domnívám se, že bylo by vhodné důkladněji tuto oblast prozkoumat a přijmout opatření, která by přispěla k vytvoření dobré praxe monitorů klinických hodnocení.

Častý výskyt pochybení zkoušejícím, který je spojen nejčastěji s chybným zápisem informací do studijní dokumentace, je dán zvýšenými požadavky na přesnost a pravdivost zápisu informací o subjektu klinického hodnocení a testovaném léčivém přípravku. Velká administrativní náročnost spojená s prováděním klinického hodnocení v kontextu časové vytíženosti studijního lékaře je velmi aktuálním tématem a provedení výzkumu zaměřeného na tuto problematiku by jistě bylo přínosem pro jinou odbornou práci.

Tak abychom dosáhli správného vnímání významnosti etického problému monitorem a zajistili požadující následný proces opravných a preventivních opatření výskytu etického problému, za přínosné považuji důsledně sledovat a vyhodnocovat četnost nejčastějšího výskytu etického problému v místě provádění klinických hodnocení dalšími výzkumy.

V teoretické části jsem se věnovala popisu procesu monitorovací práce se zaměřením na jeho nejdůležitější aspekty. Farmaceutické společnosti či Smluvní

výzkumné organizace v souladu s platnými mezinárodními a českými právními předpisy mají zavedený proces řízení kvality monitorování, který je rozpracován ve vnitřních interních předpisech ve formě dokumentovaných postupů (směrnice, standardní operační postupy, příkazy vedení). Některá úzce specializovaná klinická hodnocení mohou mít rozpracovány specializované standardy, které jsou aplikovatelné pouze na provádění daného klinického hodnocení a jsou závazné pro monitora, který provádí monitorování tohoto klinického hodnocení. Tyto vnitřní interní předpisy však neřeší problematiku etických problémů.

Domnívám se, že by bylo přínosné pro farmaceutické společnosti a Smluvní výzkumné organizace, aby doplnili vstupní zaškolení nových zaměstnanců o speciální interaktivní trénink zaměřený na etické problémy a následně ho v pravidelných intervalech opakovali. Cílem takového tréninku by bylo seznámit zaměstnance s postupem detekce etického problému a nabídnout odpovídající řešení. Monitoři klinických hodnocení se postupným nácvikem ztotožní s doporučeními a začnou je používat v běžné praxi. Jistě velkým přínosem pro každého bude možnost vzájemného předávání informací a mentoring začínajících monitorů klinických hodnocení.

Vhodnou edukační pomůckou by bylo vytvoření Etického kodexu monitora klinických hodnocení, který by měl být v kontextu základního pojetí problematiky etických problémů, se kterými se monitor v průběhu monitorování klinických hodnocení setkává. Bohužel takový dokument doposud nebyl vytvořen. S ohledem na šíři a obsáhlou problematiku by měl být etický kodex co nejjednodušší a nejkratší. Přesto by bylo možné v případě potřeb jej dále rozšiřovat o další body nebo jej rozpracovat podrobněji. Za názorný příklad etického kodexu z oblasti výzkumu, který by mohl být použit za vzor, považuji „Etický kodex výzkumných pracovníků v Akademii Věd České republiky“, který vymezuje základní mravní principy výzkumného pracovníka tj. čestnost a poctivost (viz příloha č. 4).

S ohledem na výsledky analýzy dotazníkového šetření doporučuji:

- náležité vzdělávání monitorů klinických hodnocení ve formě interaktivních tréninků zaměřené na detekci etického problému a doporučený postup řešení,
- vypracování, dostupnost a respektování Etického kodexu monitora klinických hodnocení,

- dohled projektového managementu na celoživotním vzdělávání monitorů klinických hodnocení a dohled na znalost a dodržování správné klinické praxe.

Problematika etiky klinického hodnocení v kontextu monitora klinických hodnocení nabízí širší možnosti prozkoumání. Již v době provádění dotazníkového šetření mi bylo některými monitory klinických hodnocení projevono pochopení a zájem o diskusi a sdílení zkušeností z vlastní praxe. Některé etické problémy si jistě zasluhují důkladnější rozbor a analýzu, tak aby byly přínosné nejenom pro samotného monitora klinických hodnocení, ale přispěly také ke zlepšení ochrany zdraví a zabezpečení práv subjektů klinických hodnocení v oblasti klinického výzkumu.

## Seznam použitých zkratk

<b>CIOMS</b>	The Council for International Organizations of Medical Sciences (Rada mezinárodních organizací zdravotnických věd)
<b>CRA</b>	Clinical Research Associate (Monitor klinických hodnocení)
<b>CRF</b>	Case Report Form (Záznam subjektu klinických hodnocení)
<b>CRO</b>	Contract Research Organization (Smluvní výzkumná organizace)
<b>EMA</b>	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků)
<b>EUDRA</b>	European Union Drug Regulatory Authorities
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GCP</b>	Good Clinical Practice (Správná klinická praxe, dokument E6 ICH)
<b>HLP</b>	Hodnocený léčivý přípravek
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Harmonizační konference ICH)
<b>IS</b>	Informovaný souhlas
<b>IVRS</b>	Interactive Voice Randomized System (Interaktivní hlasový randomizační systém)
<b>KH</b>	Klinické hodnocení
<b>RE</b>	Rada Evropy
<b>SÚKL</b>	Státní ústav pro kontrolu léčiv
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>WMA</b>	World Medical Association

## **Seznam tabulek**

**Tabulka č. 1** - Důvody nesouladu se správnou klinickou praxí

**Tabulka č. 2** - Přehled oslovených farmaceutických společností a CRO

**Tabulka č. 3** - Přehled rozdaných a vrácených dotazníků v jednotlivých CRO a metodou sněhové koule

**Tabulka č. 4** - Potvrzení výskytu etického problému v předchozích 12 měsících (1 kategorie), sloupcová procenta

**Tabulka č. 5** - Výskyt maskování neúmyslného pochybení zkoušejícím podle krajů (2 kategorie), sloupcová procenta

**Tabulka č. 6** - Výskyt maskování neúmyslného pochybení zkoušejícím podle oborů (2 kategorie), sloupcová procenta

**Tabulka č. 7** - Výskyt ovlivnění monitora podle krajů (2 kategorie), sloupcová procenta

**Tabulka č. 8** - Výskyt ovlivnění monitora podle oborů (2 kategorie), sloupcová procenta

**Tabulka č. 9** – Označení maskování neúmyslného pochybení na 1. místě podle věku (2. kategorie), sloupcová procenta

**Tabulka č. 10** – Označení maskování neúmyslného pochybení na 1. místě podle délky praxe (2. kategorie), sloupcová procenta

**Tabulka č. 11** – Označení ovlivnění monitora na 1. místě podle věku (2. kategorie), sloupcová procenta

**Tabulka č. 12** – Označení ovlivnění monitora 1. místě podle délky praxe (2. kategorie), sloupcová procenta

**Tabulka č. 13** – Závislost záznamu pochybení do monitorovací zprávy na věku (2. kategorie), sloupcová procenta

**Tabulka č. 14** – Závislost záznamu pochybení do monitorovací zprávy na délce praxe v oboru (2. kategorie), sloupcová procenta

## **Seznam grafů**

**Graf č. 1** - Celkový počet distribuovaných a vrácených dotazníků

**Graf č. 2** - Kraje v České republice podle zastoupení monitorů (1 kategorie), sloupcová procenta

**Graf č. 3** - Výskyt monitorů podle oborů v České republice (1 kategorie), sloupcová procenta

**Graf č. 4** - Délka praxe monitorů v oboru (1 kategorie), sloupcová procenta

**Graf č. 5** - Věk respondentů (1 kategorie), sloupcová procenta

**Graf č. 6** - Označení falzifikace dat za nejvýznamnější (na 1. místě) podle vystavení negativních vlivů na monitora (2. kategorie), sloupcová procenta

**Graf č. 7** - Označení újmy na zdraví za nejvýznamnější (na 1. místě) podle vystavení negativních vlivů na monitora (2. kategorie), sloupcová procenta

**Graf č. 8** - Označení maskování neúmyslného pochybení za nejvýznamnější (na 1. místě) podle vystavení negativních vlivů na monitora (2. kategorie), sloupcová procenta

**Graf č. 9** - Označení ovlivnění monitora za nejvýznamnější (na 1. místě) podle vystavení negativních vlivů na monitora (2. kategorie), sloupcová procenta

**Graf č. 10** - V Označení nedostatečné verifikace za nejvýznamnější (na 1. místě) podle vystavení negativních vlivů na monitora (2. kategorie), sloupcová procenta

**Graf č. 11** - Označení neúmyslného pochybení zkoušejícího za nejvýznamnější (na 1. místě) podle vystavení negativních vlivů na monitora (2. kategorie), sloupcová procenta

## Literatura (Bibliografie)

1. *Belmontská zpráva*, [online], [citováno 12. března 2010]. Dostupný z www: <<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>>.
2. BREEN, K.J.; Misconduct in medical research: whose responsibility?, *Internal Medicine Journal*: 2003, 33, str. 186 – 191.
3. DISMAN, M.; *Jak se vyrábí sociologická znalost*, Praha: Nakladatelství Karolinum, 2008. ISBN 978-80-246-0139-7.
4. Etický kodex výzkumných pracovníků, *Akademie věd České republiky*: [online], [citováno 4. června 2010]. Dostupný z www: <[http://www.cas.cz/o\\_avcr/zakladni\\_informace/dokumenty/eticky\\_kodex.html](http://www.cas.cz/o_avcr/zakladni_informace/dokumenty/eticky_kodex.html)>.
5. Evropská charta výzkumníka a Zásady chování pro nábor výzkumných pracovníků, *Eurosciences*: [online], [citováno 4. června 2010]. Dostupný z www: <<http://www.euroscience.org/the-european-charter-for-researchers-and-the-code-of-conduct-for-the-recruitment.28911.en.html>>.
6. GRUNDOVÁ, D.; *Etické aspekty klinického hodnocení léčiv*: [online], [citováno 3. března 2010]. Dostupný z www: <<http://www.med.muni.cz/UCB/grundova%20txt001.htm>>.
7. HAŠKOVCOVÁ, H.; *Lékařská etika*: 3. vydání, Praha: Galén, 2002. ISBN 80-7262-132-7.
8. HAŠKOVCOVÁ, H.; *Informovaný souhlas, proč a jak?*, Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-497-3.
9. HAŠKOVCOVÁ, H.; KMENT, M.; Etické komise v České republice: *Čas. lék. čes.*, 132, 1993, 12, str. 376 – 379.
10. *Helsinská deklarace*, [online], [citováno 12. března 2010]. Dostupný z www: <<http://wma.net/e/ethicsunit/helsinki.html>>.
11. HENDL, J.; *Kvalitativní výzkum: Základní metody a aplikace*, Praha: Portál, 2005. ISBN 80-7367-040-2.
12. HUŠÁK, V.; O podvodech v lékařském výzkumu, *Lékařská etika*, 133, 1994, 18, str. 571 – 574.
13. ICH E6, Guidelines for Good Clinical Practice, 1st May 1996, [online], [citováno 12. března 2010]. Dostupný z www: <<http://www.ich.org>>.

14. Konference „Research Ethics Committees in Europe: facing the future together“, *Evropská komise Rady Evropy*: [online], [citováno 4. června 2010]. Dostupný z www: [http://ec.europa.eu/research/conferences/2005/recs/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/research/conferences/2005/recs/index_en.htm).
15. KOPEČNÁ, E.; PASEKA, J.; JEDLIČKOVÁ, A.; *Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení*: Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-602-1.
16. KOUKOLÍK, Fr.; Pan Malcolm Pearce neboli podvody ve vědě: *Zdrav. Nov., Příl. Lék. Listy*, 44, 1995, 39, str. 12.
17. KŘEPELKA, F.; Etické komise ve světě a v České republice: *Zdravotnictví a právo*, 6, 2001, 1, str. 2 – 5.
18. KŘEPELKA, F.; *Právo zdravotnického výzkumu*, Brno: Masarykova Univerzita Brno, 2004. ISBN 80-210-3605-2.
19. LAMBERTI, M. J.; MACDONALD, D.; *The psychology of Clinical Trials: Understanding Physician Motivation and Patient Perception*, Centerwatch, 2007, [online], [citováno 2. března 2010]. Dostupný z www: [http://209.85.129.132/search?q=cache:IuOtGoAwlkAJ:www.centerwatch.com/professional/cw\\_commentary\\_psychology.html+The+psychology+of+Clinical+trials&hl=en&strip=1](http://209.85.129.132/search?q=cache:IuOtGoAwlkAJ:www.centerwatch.com/professional/cw_commentary_psychology.html+The+psychology+of+Clinical+trials&hl=en&strip=1).
20. MACKLIN, R.: *Bioethics, vulnerability and protection*, *Bioethics*, Blackwell Publishing, 17, 2003, 5-6, str. 472 - 486.
21. MACH, J.; *Medicína a právo*, Praha: C. H. Beck, 2006. ISBN 80-7179-810-X.
22. MÁLEK, P.; *Cestou za poznáním lékařské vědy*, Praha: Avicenum, 1979. ISBN
23. *Mezinárodní etické pokyny pro biomedicínský výzkum* (Council for International Organizations of Medical Sciences), [online],[citováno 12. března 2010]. Dostupný z www: [http://www.cioms.ch/frame\\_menu\\_texts\\_of\\_guidelines.htm](http://www.cioms.ch/frame_menu_texts_of_guidelines.htm).
24. MUNZAROVÁ, M.; *Lékařský výzkum a etika*, Praha: Grada Publishing, 2005. ISBN 80-247-0924-4.
25. MUNZAROVÁ, M.; Filozofické úvahy o experimentování s účastí lidských subjektů (podle Hanse Jonáše), *Prakt. Lék.*, 8, 2001, 4, str. 228-231.
26. MUNZAROVÁ, M.; Lékařská etika v kontextu klinického výzkumu, *Klin Farmakol Farm.*, 21, 2007, 3-4, str. 125-127.
27. MUNZAROVÁ, M.; „Informovaný souhlas“ nemocných v kontextu lékařského výzkumu, *Zdravotnické noviny, příloha: Lékařské listy*, 2002, 18, s. 33-34. [online],



- [citováno 12. března 2010]. Dostupný z www: <<http://www.zdn.cz/archiv/priloha-lekarske-listy/articles?page=3&keyword=artritid>>.
28. SHEEHAN, J. G.; Fraud, conflict of interest, and other enforcement issues in clinical research, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 74, March 2007, Supplement 2, str. S63 – S67.
  29. SCHUKLENK, U.; Module one: Introduction to research ethics, *Developing World Bioethics*, Blackwell Publishing, 5, 2005, 1, str. 1 – 13.
  30. STRNADOVÁ, V.; Klinické hodnocení nových léčiv na prahu 21. století, *Farmakoterapie*, 2, 2005, str. 186-191.
  31. STRNADOVÁ, V.; O čem se diskutuje v oblasti klinických studií, *Klin Farmakol Farm.*, 21, 2007, 3-4, str. 119– 121.
  32. STRNADOVÁ V.; Úloha etické komise při posuzování klinického výzkumu, *Klin Farmakol Farm.*, 17, 2003, str. 88 – 91.
  33. STRNADOVÁ V.; SVOBODNÍK, A.; KŘEPELKA, F.; Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků, Praha: Grada. ISBN 978-80-247-1971-7.
  34. Státní ústav pro kontrolu léčiv: *KLH – 10, Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe v platnosti od 1.7. 1998*, [online], [citováno 8. března 2010]. Dostupný z www: <<http://www.sukl.cz/klh-10>>.
  35. Státní ústav pro kontrolu léčiv: *Obecné otázky ke klinickému hodnocení léčiv*, [online], [citováno 8. března 2010]. Dostupný z www: <<http://www.sukl.cz/obecne-otazky>>.
  36. Státní ústav pro kontrolu léčiv: *Léčiva ČR / EU, Legislativa EU a Legislativa ČR*, [online], [citováno 30. dubna 2010]. Dostupný z www: <<http://www.sukl.cz/leciva-cr-eu>>.
  37. Státní ústav pro kontrolu léčiv: *Další zákony, podle kterých postupuje SÚKL pro kontrolu léčiv při výkonu své činnosti*, [online], [citováno 30. dubna 2010]. Dostupný z www:<<http://www.sukl.cz/other-acts-governing-the-conduct-of-sukl-activities>>.
  38. Státní ústav pro kontrolu léčiv: *Pokyny a formuláře*, [online], [citováno 30. dubna 2010]. Dostupný z www:<<http://www.sukl.cz/pokyny-a-formulare-15>>.
  39. Státní ústav pro kontrolu léčiv: *Sankce uložené Státním ústavem pro kontrolu léčiv*, [online], [citováno 30. května 2010]. Dostupný z www:<<http://www.sukl.cz/sankce-ulozene-statnim-ustavem-pro-kontrolu-leciv>>.

40. SVOBODNÍK, A.; COUFAL, O.; DUŠEK, L.; Teorie a praxe klinických hodnocení v onkologii, Základní pojmy v desingu, analýze dat a interpretaci výsledků klinických hodnocení léčiv, *Klinická onkologie*, Supplement, 18, 2005, str. 238-241.
41. ŠAVLÍK, J.; HNÍZDIL, J.; HOUDEK, F.; *Jak léčit nemoc šílené medicíny aneb Hippokratova noční můra*, Praha: nakladatelství Andrej Šťastný, 2008. ISBN 978-80-86739-33-5.
42. TOMÁŠEK K.; KISS, I.; Teorie a praxe klinických hodnocení v onkologii, Design klinické studie, *Klinická onkologie*, Supplement, 18, 2005, str. 245-247.
43. Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny, [online], [citováno 12. března 2010]. Dostupný z www: < [http://juristic.zcu.cz/dostal/docs/UB\\_cj.htm](http://juristic.zcu.cz/dostal/docs/UB_cj.htm)>.
44. Vyhláška. Ministerstva zdravotnictví č. 226/ 2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, [online], [citováno 8. března 2010]. Dostupný z www: <<http://www.mvcr.cz/clanek/sbirka-zakonu-stejnopisy-sbirky-zakonu.aspx>>.
45. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 440/2001 Sb. o odškodnění bolesti a ztížení společenského uplatnění, [online], [citováno 25. května 2010]. Dostupný z www: <[http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2001/zakon\\_12.html#castka\\_166](http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2001/zakon_12.html#castka_166)>.
46. WELLS, F.; Fraud and misconduct in medical research, *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 43, str. 3 – 7.
47. WOODIN, K. E.; SCHNEIDER, J.C.; *The CRA's Guide to Monitoring Clinical research*. CenterWatch, 2008. ISBN 1-930624-55-7.
48. Zákon č. 129/2003 Sb., kterým se mění zákon č. 97/1997 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, [online],[citováno 26. dubna 2010]. Dostupný z www: <<http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2003/2003.html>>
49. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, [online], [citováno 26. dubna 2010]. Dostupný z www: < [http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2007/zakon\\_12.html](http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2007/zakon_12.html) >
50. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 64/2007 Sb., kterou se mění vyhláška č. 385/2006 Sb., o zdravotnické dokumentaci, ve znění vyhlášky č. 479/2006 Sb. Sdělení Ministerstva vnitra o opravě tiskových chyb v zákoně č. 622/2006 Sb. [online], [citováno 14. května 2010]. Dostupný z www: <[http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2007/zakon\\_03.html](http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2007/zakon_03.html)>.

## **Seznam příloh**

**Příloha č. 1** - Projekt diplomové práce

**Příloha č. 2** - Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny

**Příloha č. 3** - Dotazník zkušenosti z praxe monitora klinického hodnocení

**Příloha č. 4** - Etický kodex výzkumníka

