

Obsah

OBSAH	1
ÚVOD	3
TEORETICKÁ ČÁST	7
1. ETIKA KLINICKÉHO VÝZKUMU	7
2. ETICKÉ KOMISE	19
3. HISTORIE KLINICKÉHO VÝZKUMU	24
4. DEFINICE KLINICKÉHO HODNOCENÍ	35
5. DŮVODY PRO PROVÁDĚNÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ	39
6. CO JE INFORMOVANÝ SOUHLAS?	41
7. VÝZNAM POUŽÍVÁNÍ INFORMOVANÉHO SOUHLASU V KLINICKÉM VÝZKUMU	43
8. PŘÍZIVCI A ODPŮRCI INFORMOVANÉHO SOUHLASU	44
9. PRINCIPY INFORMOVANÉHO SOUHLASU OD SUBJEKTU HODNOCENÍ	45
10. PRINCIPY KLINICKÉHO HODNOCENÍ V SOUVISLOSTI S INFORMOVANÝM SOUHLASEM V CELOSVĚTOVÉM POJETÍ	46
11. MOTIVACE SUBJEKTU K ÚČASTI VE VÝZKUMNÉ STUDII	50
12. MANIPULACE, NÁTAK A PŘESVĚDČOVÁNÍ PŘI ZÍSKÁVÁNÍ INFORMOVANÉHO SOUHLASU	59
13. KVALITATIVNÍ VÝZKUM VS. KVANTITATIVNÍ VÝZKUM	65
<i>Kvalitativní výzkum</i>	67
<i>Etická pravidla chránící subjekty terénního výzkumu (80)</i>	69
14. METODIKA RYCHLÉHO POSUZOVÁNÍ (RAPID ASSESSMENT AND RESPONSE) 76	
15. AUDIT	80
PRAKTICKÁ ČÁST	83
16. METODIKA RAR	83
17. VÝSLEDKY AUDITU	98
18. KVALITATIVNÍ VÝZKUM	109
<i>Dotazování zkoušejících lékařů – rozhovory</i>	109
<i>Dotazování subjektů hodnocení - rozhovory</i>	121

19.	KVANTITATIVNÍ VÝZKUM.....	145
	<i>Dotazování zkoušejících lékařů – dotazník</i>	<i>145</i>
20.	ZÁVĚR	164
21.	PŘÍLOHY.....	171
	<i>Příloha č. 1: Principy Norimberského kodexu a Helsinské deklarace týkající se informovaného souhlasu</i>	<i>171</i>
	<i>Příloha č. 2: Informovaný souhlas pro zkoušející</i>	<i>177</i>
	<i>Příloha č. 3: Informovaný souhlas pro subjekty.....</i>	<i>179</i>
	<i>Příloha č. 4: Informační email pro zkoušející lékaře.....</i>	<i>181</i>
	<i>Příloha č. 5: Základní struktura rozhovoru se zkoušejícími.....</i>	<i>183</i>
	<i>Příloha č. 6: Dotazník pro zkoušející</i>	<i>184</i>
	<i>Příloha č. 7: Základní struktura rozhovoru se subjekty</i>	<i>191</i>
22.	SEZNAM TABULEK	192
23.	SEZNAM PŘÍLOH.....	194
	POUŽITÁ LITERATURA.....	195

Úvod

Etické úvahy by se měly v průběhu moderního plánování klinického hodnocení objevovat na každém kroku výzkumníků zabývajících se klinickým hodnocením. Od samotné první myšlenky, přes provedení klinického hodnocení až po zpracovávání výsledků by se nemělo zapomínat na nejnovější etické standardy. Ve všech částech jakéhokoli postupu v klinickém hodnocení (například design, výběr a zařazení subjektů, přidělení hodnoceného léčivého přípravku, srovnávací léčby či placebo, provádění výzkumu, zpracování a zveřejňování výsledků výzkumu a další), který zahrnuje účast člověka, by měl výzkumník, lékař, zkoušející, zdravotnický personál, tedy kdokoli, kdo se jakýmkoli způsobem na klinickém výzkumu podílí, brát na vědomí případné etické problémy, které se k danému úkonu mohou vázat. Příkladem takového věcně i eticky problematického úkonu je získávání informovaného souhlasu subjektu, který se rozhoduje o účasti v klinickém hodnocení léčivých přípravků.

Klinická hodnocení léčivých přípravků na subjektech, jak jsou odborně lékařské pokusy na lidech nazývány, jsou prováděna od nepaměti. Pokusy na lidech z druhé světové války (pokusy poranění hlavy, pokusy transplantací kostí, svalů, nervů, pokusy s malárií, yperitem, pokusy se sterilizací, pokusy na dvojčatech, pokusy zmrazení člověka a další), nejsou jediným příkladem, kdy bylo etické uvažování výzkumníku nedostatečné nebo bylo vedeno nepřipustným směrem. Experimentální zvěrstva, která se děla v průběhu 2. světové války se udála navzdory skutečnosti, že už o mnoho let dříve byly v odborných kruzích vedeny diskuze na témata informovaného souhlasu subjektu a lékařské etiky. Příkladem je Berlinský kodex neboli Pruský kodex (Berlin Code, Prussian Code, Německo, 1900 n. l.), ve kterém je řečeno, že člověk by neměl provádět lékařské experimenty na subjektu, který není kompetentní udělit informovaný souhlas (nezletilí atd.), v případě, že nebyl udělen nezpochybnitelný souhlas, nebo v případě, že informace nebyly řádně subjektu vysvětleny.

Problematika informovaného souhlasu

Problematika informovaného souhlasu je jednou ze základních témat odborných i laických diskuzí. Tématem informovaného souhlasu se v minulosti ve svých publikacích zabývali např. prof. PhDr. RNDr. Helena Haškovcová, CSc. (knižní publikace Informovaný souhlas proč a jak vydaná v roce 2007 vydavatelstvím Galén, stať Od medicíny mlčení k informovanému souhlasu vydaná v časopise Postgraduální medicína v roce 2007, kapitola O informovaném souhlasu v českém senátu v knize Vedení lékařské praxe z roku 2005 a další). Publikace z roku 2007 Jak získat informovaný souhlas v praxi Mgr. Michaely Kopalové a Mgr. Roberta Cholenského z Ligy lidských práv nebo publikace JUDr. Adama Doležala Informovaný souhlas jako vyjádření autonomie vůle nebo reflexe paternalistického vztahu z roku 2011 z Časopisu zdravotnického práva a bioetiky jsou dalším příkladem, že téma Informovaného souhlasu je a i nadále bude aktuální. Informovaným souhlasem se ve svých dílech zabývá také JUDr. Ondřej Dostál, Ph.D., LL.M. (Disertační práce Práva pacientů v evropském právu a české zdravotnictví z roku 2005), JUDr. Jan Mach (Právo na informace, informovaný souhlas, Vedení lékařské praxe, 2006), Mgr. Petr Svoboda (Informovaný souhlas pacienta při lékařských zákrocích, Zdravotnické právo, 2005).

Téma získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení není aktuální jen v České republice. Sara Dekking, Rieke van der Graaf and Johannes van Delden vidí subjekt hodnocení v závislém vztahu se zkoušejícím lékařem, který je zároveň jejich ošetřujícím lékařem a zkoumají vliv této skutečnosti na postupy získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení. (1) Otázkou, zda jsou postupy získání informovaného souhlasu odpovídající také v případě genetického sekvenování, se zabývají Nathalie Negalite, Jaitovich Groisman, Beatrice Godart. (2) Pořizováním videozáznamů postupů získání informovaného souhlasu se zabývá Ravindra Ghooi. (3)

Postupy získávání informovaného souhlasu subjektu hodnocení byly, jsou a i nadále s vyvíjejícím se vědním pokrokem budou horkým tématem úvah vědců po celém světě.

V posledních letech je pro provádění klinického výzkumu etická a socio-právní významnost informovaného souhlasu absolutně klíčová. Otázkou je, zda je

téma získání informovaného souhlasu subjektu v praxi přijímáno s pochopením a zda při zahájení a v průběhu klinického hodnocení plní získání informovaného souhlasu funkci takovou, jakou by dle legislativy či etických pravidel mělo plnit. Ze Směrnice správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996) vydané v červnu roku 1996 v rámci Mezinárodní konference o technických požadavcích pro registraci léčiv pro lidské užití, která má své kořeny v etickém kodexu Helsinské deklarace, jasně vyplývá, že získáním podpisu subjektu hodnocení¹ postup získání informovaného souhlasu rozhodně nezačíná a je jasné, že akt podpisu není pro zahájení klinického hodnocení dostačující. Získání podpisu s datem je pouze jeden z mnoha kroků, které by měly být v průběhu získávání informovaného souhlasu subjektu provedeny.

Předložená disertační práce nesoucí název Etika klinického výzkumu, která má podtitul Informovaný souhlas v klinickém hodnocení, je rozdělena do dvou hlavních částí:

- Teoretická část shrnuje informace důležité pro pochopení rozsáhlého tématu získávání informovaných souhlasů v klinickém hodnocení.
- Cílem praktické části je zjistit, zda jsou v praxi prováděny postupy získávání informovaného souhlasu subjektu hodnocení dle etických principů Směrnice správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996) a platné národní legislativy.

Hlavním tématem této disertační práce je tedy bioetika, konkrétně se jedná o etiku klinického výzkumu, která se zabývá těmito základními otázkami:

- 1) Je způsob, kterým se zjišťuje, zda je nová léčba pro subjekty přínosnější, zda nová léčba zajistí zlepšení nebo vyléčení doposud neléčitelných chorob či zachrání doposud nezachranitelné životy, skutečně etický?
- 2) Je aplikování nových vědeckých objevů při léčbě chorob člověka skutečně etické a morální?

Proč se o téma získávání informovaného souhlasu zajímám?

Po mnoho let jsem v České republice a v zahraničí (Německo) pracovala ve farmaceutických a/nebo biotechnologických společnostech či smluvních

¹ Subjektem hodnocení se rozumí pacient nebo zdravý dobrovolník účastnící se klinického hodnocení.

výzkumných společnostech² na pozicích, jejichž náplní byla příprava, design a organizace klinických hodnocení a také kontrola mezinárodních výzkumných projektů. Díky této praxi jsem se velmi často setkávala s odchylkami od postupů doporučených ve Směrnici správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996) a ustanovených v české legislativě týkající se klinických hodnocení. Tyto odchylky, které byly závažného charakteru, se velmi často týkaly právě postupů, které souvisí se získáváním informovaného souhlasu subjektu hodnocení. Jednalo se například o chybějící písemné informované souhlasy, o nedostatečně provedené postupy získání informovaného souhlasu slepého subjektu, o nedostatečně provedené postupy získání informovaného souhlasu subjektu, který nebyl schopen udělit informovaný souhlas, o nedostatečné záznamy o udělení informovaného souhlasu ve zdrojové dokumentaci, o nalezení většího počtu písemných informovaných souhlasů ve zdrojové dokumentaci subjektu hodnocení, o předem vyplněných písemných informovaných souhlasech a další.

O téma informovaného souhlasu subjektu hodnocení se zajímám také pro to, že v současné době platné postupy, které se získáním informovaného souhlasu subjektu hodnocení souvisí, jsou odbornou veřejností často kritizovány, úmyslně i neúmyslně opomíjeny či označovány za nadbytečné nebo naopak nedostatečné i přes to, že jsou nejpropracovanější, jaké kdy byly. (1) (2) (3) (4) (5) (6) Je jistě dobré přicházet s návrhy na zlepšení platných etických kodexů, legislativy. Je třeba si ale uvědomit, že je nutné legislativně ustanovená pravidla respektovat.

² Smluvní výzkumná společnost (Contract Research Organization, CRO) poskytuje podporu farmaceutickým, biotechnologickým společnostem a společnostem zabývajícím se výrobou a prodejem zdravotnických prostředků. Tato podpora je realizována prostřednictvím outsourcingu činností spojených s výzkumem týkajícím se léčivých přípravků a zdravotnických prostředků. (97)

Teoretická část

1. Etika klinického výzkumu

V západních zemích byl v průběhu posledních desetiletí zaznamenán významný rozvoj bioetiky jako vědy. Můžeme říci, že etika je disciplína zabývající se morálkou vědy. Tento rozvoj byl spjat s poznáním, že pro efektivní plnění poznávacích a praktických funkcí vědy není důležitá jen velikost jejího materiálně technického, informačního a kádrového potenciálu, ale i kvalita jejího etického potenciálu. (7) (8)

Etická dilemata jsou součástí běžné výzkumné praxe, ať už se jedná o jakýkoli druh výzkumu. Etika se rozhodně nevztahuje jen na kvalitativní výzkum nebo na takový výzkum, který se týká lidí. Etické otázky se stejně tak vztahují na klinické testy, které jsou primárně kvantitativní, na výzkum, který se týká zvířat, na výzkum, který se týká lidí jen nepřímo (jako například výzkum, jenž zkoumá lidské pozůstatky nebo dokumenty, které souvisejí s lidmi), a dokonce i na výzkum, který není empirický a má významné nepřímé nebo dlouhodobé důsledky. Diskuse o etice ve výzkumu tradičně vycházejí od etických principů formulovaných v souvislosti s výzkumy v biomedicíně, většinou ve své podstatě kvantitativními, a zaměřují se na ně. Od 60. let 20. století se ovšem sociální vědci zabývali také etikou v kvalitativním sociálně-vědním výzkumu. (9) (10) (11) (12).

Můžeme říci, že existují dva hlavní etické rozměry kvalitativního výzkumu. Jsou to procedurální etika, jež obvykle zahrnuje získání souhlasu příslušných etických komisí k provedení výzkumu na lidech a "etika v praxi", neboli etické otázky, které vyvstávají v průběhu výzkumu. Dalo by se poukazovat na to, že existuje ještě jedna dimenze - etika výzkumu, tak jak je formulována etickými kodexy pro různé profese a organizace. Většina profesí a organizací takové kodexy má. Ačkoli tyto kodexy existují, a často jsou dokonce zásadní součástí samotných základů celých oborů a organizací, jejich smysl pro vlastní výzkumnou praxi je pochybný. V poslední době jsou etické kodexy organizací často příliš omezující a mnohé organizace směřují k poměrně všeobecným směrnícím pro morálně správnou praxi. S ohledem na skutečné etické problémy

výzkumné praxe jsou etické kodexy oborů a organizací povětšinou nepraktické a nepříliš použitelné a mohou posloužit pouze jako povšechné směrnice. (9) (12) (13) (14)

V případě, že se podílíme na výzkumu s účastí člověka, je nutné provést jako jeden z prvních kroků vyplnění žádosti pro schválení projektu etickou komisí.³ Pro mnohé z těch, kteří připravují výzkum, je vyplnění tohoto formuláře především nepříjemnou formalitou, kterou je třeba překonat, aby se mohlo přikročit k výzkumu samému. (12)

Je třeba si uvědomit, že zvláště v tzv. výzkumu komerčního charakteru (např. klinické hodnocení léčivých přípravků) není možné získání stanoviska etické komise považovat za nevýznamnou formalitu nejen z důvodu ochrany subjektů účastnících se výzkumu, ale i pracovníků, kteří se na výzkumu podílejí.

Procedurální etika se mnohem více zaměřuje na to, jak se vyvarovat jednání, která jsou neslučitelná s eticky přijatelným prováděním výzkumu (příkladem může být zachování důvěrných informací), než na to, za jakých okolností je možné pravidla „obětovat“. Jde o povinnost jednat se subjekty lidsky a ohleduplně, bez manipulací a zneužívání, a zároveň neustále zohledňovat svou úlohu výzkumníka. (12)

Otázky týkající se procedurální etiky, se samozřejmě neobjevují na žádostech o posouzení etickými komisemi, a netýkají se ani událostí, které běžně předjímáme, když se o souhlas komise ucházíme. Někteří výzkumníci je ani nemusí chápat jako záležitosti etiky, protože v určitém smyslu vlastně nepředstavují žádná "dilemata" nebo se mohou zdát nepodstatné. Některé otázky týkající se procedurální etiky opravdu dilematy nejsou, pokud dilema chápeme jako situaci, ve které je jasná možnost volby mezi různými eventualitami, pro které můžeme nalézt stejně silné argumenty. Tyto otázky se mohou zdát nepodstatné také proto, že se s nimi výzkumník může běžně setkávat i téměř každý den. Jenže etika nepředstavuje jen „sváteční“ či teoretická dilemata, ale představuje to, co nazýváme „eticky důležité okamžiky“. Naše rozhodnutí nebo přístup k věci v těchto okamžicích mohou dosáhnout

³ Etické komise neboli komise pro etiku výzkumu jsou v různých zemích pojmenovány různě, například ve Spojených státech amerických se jim říká Institucionální kontrolní komise, v Austrálii Komise pro etiku výzkumu s lidmi, v Anglii, stejně jako v České republice, Místní komise pro etiku výzkumu. (12)

neodhadnutelných etických důsledků, ačkoli v danou chvíli žádné dilema vůbec nemusíme pociťovat. (12)

Příkladem takových eticky důležitých momentů je celá řada: včasné ukončení rozhovoru o účasti subjektu v klinickém hodnocení v případě, že subjekt trpí v jeho průběhu bolestmi; dostatečné a včasné informování subjektů o nových skutečnostech, které se týkají hodnoceného léčivého přípravku a další.

Pro úvahy o "etice v praxi" se může zdát vhodným pojem mikroetika. Jde o termín, který pochází z literatury o etice v klinické praxi. Tento pojem lze velmi dobře vztáhnout i k etice výzkumu. Pojem mikroetika původně zavedl Komesaroff (15) pro pojmenování toho, co chápal jako rozdíl mezi bioetikou "velkých témat" a každodenní etikou klinické praxe. Bioetika se tradičně soustředila na to, co je dnes živě diskutováno, např. eutanazie, klonování, reprodukční technologie, atd. Především ve svém hlavním proudu, vyrůstajícím z analytické morální filosofie, poskytuje bioetika nástroje pro filosofický rozbor klíčových etických otázek a logicky také směřuje k závěrům ohledně toho, jak na tyto otázky odpovědět. Debaty jsou vedeny více obecně než konkrétně a lze je snadno chápat spíše jako doporučení pro veřejnou politiku výzkumu než jako návody pro etickou reflexi nebo jednání výzkumníků. (15)

Bioetika byla a je kritizována za to, že si nevšímá (nebo si neumí všimnout) etických otázek na lokální nebo individuální úrovni. Částečně může na tuto kritiku reagovat "klinická etika" nebo "lékařská etika". Třebaže je lékařská etika určena lékařům (a v menší míře i zdravotníkům) a pacientům. Týká se klinické praxe, zaměřuje se i nadále na klasické problémy klinické praxe jako je například odmítnutí léčby. Komesaroff tvrdil, že lékařská etika není pouze o dramatických otázkách, o jakých se často diskutuje v médiích nebo ve filosofických textech. Etika je to, co se odehrává v každé interakci mezi lékařem a subjektem. Komesaroff zavedl pojem mikroetika proto, aby zachytil každodenní etické problémy, které se objevují v klinické praxi (například ustavení důvěry mezi lékařem a subjektem, zaznamenávání podrobností ze života subjektu, práce s nemocnými lidmi, úzkostmi a obavami zmítanými lidmi) a které nepředstavují "dilemata" v klasickém smyslu. Komesaroff chtěl každodenní etické problémy na jedné straně uznat jakožto důležité etické záležitosti hodné pozornosti lékařů, a na straně druhé se snažil poskytnout

jazyk, ve kterém o nich lze přemýšlet. Mikroetika se podle Komesaroffa zabývá složitou dynamikou mezi lékařem a pacientem v klinické praxi. Mikroetika může být vztažena i na složitý vztah mezi výzkumníkem a zkoumaným. Pojem mikroetika je přínosný tím, že přichází s jazykem, kterým lze popisovat a chápat "etiku v praxi" výzkumu. (12) (15)

V sociálních vědách dnes převládají dva typy etických modelů:

- 1) Model tradiční, který vychází z filosofie Immanuela Kanta. Jde o absolutní etický model, který je založen na představě, že výzkumník se musí řídit sadou principů a zákonů bez ohledu na situaci.
- 2) Model vycházející z postmoderní feministické filosofie. Poukazuje na nutnost flexibility při etickém rozhodování. Výzkumník by měl být seznámen nejen s profesními etickými pravidly, ale v konečném důsledku by jeho etická rozhodnutí měla být založena i na úvaze, zda to, co dělá, je v kontextu konkrétní situace dobré a správné. (8) (16)

Z výše uvedeného může vyplývat, že etika výzkumu na procedurální úrovni neodpovídá praxi kvalitativního výzkumu. Můžeme se například ptát, zda procedura žádosti o komisionální schválení projektu přispívá k mravnosti výzkumné praxe. (12)

Vznik procedurální etiky umožnily Norimberské procesy, které proběhly po 2. světové válce. Jedním z výsledků procesů byl Norimberský kodex, kterým bylo stanoveno, že výzkum v medicíně musí být podmíněn souhlasem těch, na nichž je prováděn a také, že je tento výzkum nesmí poškozovat. Brzy po Norimberském kodexu následoval vznik Helsinské deklarace Světové zdravotnické asociace, která znovu formulovala principy výzkumu na lidských subjektech. Tato deklarace je v aktualizované formě dodnes velice důležitým referenčním rámcem pro řízení, plánování a regulaci medicínského výzkumu. Poté, co byly vytvořeny uvedené mezinárodní dokumenty, začaly své vlastní kodexy a směrnice tvořit a upravovat také jednotlivé země. (12) (17) (18)

Nejdříve byly tyto kodexy a směrnice zaměřeny pouze na biomedicínský výzkum. Postupně ale v mnoha zemích došlo k rozšíření těchto kodexů a směrnic tak, aby se vztahovaly na jakýkoli výzkum týkající se lidí (i na sociálně-vědní a kvalitativní výzkum všeho druhu). Směrnice, které byly vydané Ministerstvem zdravotnictví a sociálních služeb prostřednictvím Úřadu pro

ochranu před riziky výzkumu ve Spojených státech amerických v 60. letech 20. Století, byly původně formulovány velmi široce. Tyto směrnice byly použitelné pro "veškerý výzkum, který zahrnuje lidi jako předmět zájmu" (Směrnice pro ochranu lidských subjektů 2001: 46.101, Federal Policy for the Protection of Human Subjects, Common Rule) a týkaly se výhradně výzkumu financovaného nebo uskutečňovaného sedmnácti ministerstvy federální vlády. Ve směrnicích byly zároveň formulovány seznamy výjimek, které netřeba z etického hlediska zachovat. Příkladem může být řada typů sociálně-vědního výzkumu (Směrnice pro ochranu lidských subjektů 2001: 46.101 [b]). Většina jednotlivých institucí ale dobrovolně etické posuzování nejrůznějším způsobem rozšířila, takže se pak týkalo nejen státem podporovaného, ale i nepodporovaného výzkumu. Veškerý výzkum je tedy na mnoha univerzitách ve Spojených státech amerických podroben hodnocení na rovině procedurální etiky. K obdobnému vývoji došlo v Austrálii. Nedošlo k tomu však přičiněním univerzit, ale spíš aktivitou Národní rady pro zdraví a výzkum ve zdravotnictví⁴. Směrnice této Národní rady se nejdříve vztahovaly pouze na výzkum v biomedicině. Směrnice ale dovolovala podporu výzkumu pouze v těch institucích, ve kterých jsou všechny projekty výzkumu s lidmi a na lidech předem eticky posouzeny. Australské univerzity tuto směrnici přijaly za svou každý sociálně-vědní výzkum zde podléhá principům procedurální etiky. V roce 1999 byla uvedená praxe formalizována v přepracované verzi směrnice, která byla nazvána Prohlášení k etickému chování při výzkumu s lidmi a na lidech (Commonwealth of Australia, 1999) a tento rozšiřuje platnost směrnice na všechny typy výzkumu (18).

V Kanadě byla přijata obdobná opatření Třístranným prohlášením vlády (The Tri-Council Policy Statement, TCPS, 1998) (19). Toto prohlášení bylo schváleno Kanadským výzkumným ústavem pro zdraví (Canadian Institutes of Health Research), Radou Kanady pro přírodní vědy a technický výzkum (Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada) a Radou Kanady pro sociální vědy a humanitní výzkum (Social Sciences and Humanities Research Council of Canada). (12)

⁴ Národní rada pro zdraví a výzkum ve zdravotnictví je v Austrálii klíčová celostátní instituce, která financuje výzkum a také vydává směrnice pro etiku výzkumu. (12)

Ve Spojených státech amerických, v Kanadě a v Austrálii⁵ posuzuje všechny druhy výzkumu s lidmi a na lidech jediná komise pro etický výzkum, která sídlí většinou na určité univerzitě. Z organizačních důvodů bývají někdy ustaveny také jednotlivé „podkomise“, ty se ale řídí stejnými směrnicemi. (12)

Etické komise reagují na potřebu ochránit práva a bezpečnost subjektů výzkumu a zabránit jejich zneužití. Procedurální etika nabízí výzkumníkům etické "desatero" a připomíná jim situace, které pro subjekty výzkumu mohou představovat riziko, potřebu zvažovat pozitiva a negativa výzkumu na pozadí těchto nebezpečí, kroky nutné k zajištění důvěrnosti dat a nutnost zahrnout tiskopisy informovaných souhlasů a prohlášení psaná srozumitelným jazykem do dokumentů rozdávaných subjektům výzkumu. Naplněním procedurálních požadavků výše zmíněného etického "desatera" se výzkumníkům zároveň poskytuje institucionální záruka pro realizaci výzkumu. (12)

Stále tu ale zůstává obrovská propast mezi procedurální etikou a "etikou v praxi". Co tedy posuzování etických komisí výzkumu znamená? Získají-li výzkumníci souhlas komise, je tím pádem jejich práce etičtěji, než kdyby souhlas nezískali? Bohužel neexistuje žádná přímá nebo nezbytná vazba mezi souhlasem komise a tím, co se skutečně děje v průběhu výzkumu. Nad tím, co a jak výzkumník opravdu dělá, nemá komise žádnou přímou kontrolu. Zodpovědnost vždycky leží na výzkumnících samotných. Právě na nich záleží, zda bude výzkum probíhat eticky nebo ne. Mravnost výzkumné práce ovlivňuje procedurální etika jen velmi málo nebo vůbec. (12)

To, že stanovisko etické komise k provádění klinického hodnocení je kladné, neznamená, že získání informovaného souhlasu subjektů zkoušejícími lékaři proběhlo dle v současné době platných a uznávaných etických principů.

Výzkumníci, kteří považují posuzování etickými komisemi spíš jako zbytečný či zdržující prvek, často vnímají postupy komisí pro etický výzkum jako něco odtrženého od etiky výzkumné praxe (takoví výzkumníci pravděpodobně o etice výzkumné praxe příliš neuvažují). Propast mezi "etikou v praxi" (mikroetikou) a procedurální etikou není tak veliká, jak by se na první pohled mohlo zdát. Otázky etiky na procedurální a praktické rovině jsou významně provázané.

⁵ Situace ve Velké Británii je trochu jiná: místní etické komise tu stále ještě spadají do systému zdravotnictví; náležejí k místním zdravotnickým zařízením a zabývají se především výzkumem ve zdravotnictví. (12)

Zodpovědnost za etické jednání je ale zodpovědností výzkumníka, a nikoli zodpovědnost etické komise. I tak ale existují úvahy o etickém jednání, které nejsou naprosto odtržené od procedurální etiky, a přesto jsou už nedílnou součástí kvalitativního výzkumu. Bylo by nesprávné, kdyby etikové a výzkumníci tvrdili, že není nic než procedurální etika a že souhlas komisí pro etický výzkum může beze zbytku zahrnout etické otázky výzkumné praxe. Schopnost výzkumníka provádět výzkum eticky korektně se dostává do popředí právě v souvislosti s "etikou v praxi". Za tuto schopnost je považována snaha výzkumníka zabývat se etickým rozměrem praktického výzkumu, schopnost všimnout si etických souvislostí, když na to přijde, a také schopnost etické otázky promýšlet a vhodně na ně reagovat. Všechny tyto schopnosti přímo souvisí s tím, co se děje během komisionálního posuzování, a jsou také procedurami etických komisí dále rozvíjeny. Členové etické komise neumí žádnými prostředky tyto schopnosti ani zaručit a ani vynutit. (12)

Americká Směrnice pro ochranu lidských subjektů 2001: 46.101 (Federal Policy for the Protection of Human Subjects, Common Rule, 2001), australské Prohlášení k etickému chování při výzkumu s lidmi a na lidech (Commonwealth of Australia, 1999) a kanadské Třístranné prohlášením vlády (The Tri-Council Policy Statement, TCPS, 1998) poskytují souhrn etických principů, které jsou absolutně klíčové pro běžné uvažování o etice biomedicínského výzkumu. V Americké Směrnici pro ochranu lidských subjektů 2001: 46.101 (Federal Policy for the Protection of Human Subjects, Common Rule, 2001) mají etické principy podobu výčtu kritérií, která musí projekt splňovat, aby byl komisí pro etický výzkum schválen. Tento výčet mimo jiné zahrnuje minimalizaci škod, informovaný souhlas nebo ochranu soukromí subjektů. V australském Prohlášení k etickému chování při výzkumu s lidmi a na lidech (Commonwealth of Australia, 1999) nalezneme zdůraznění určitého obecného principu. Tímto obecným principem či „vůdčí hodnotou“ je nejen poctivost, která je vymezena jako oddanost poznání a čestné, etické jednání (Commonwealth of Australia 1999, 1.1: 11) ale také úcta k lidem (Commonwealth of Australia 1999, 1.2: 11), která zahrnuje ohled k autonomii jedinců nacházející svůj výraz v institutu informovaného souhlasu (Commonwealth of Australia 1999, 1.7: 12), úcty k soukromí, jež se alespoň částečně naplňuje dodržováním zásady důvěrnosti a

bezpečného uložení dat (Commonwealth of Australia 1999, 1.19: 13) a zachování lidské důstojnosti (Commonwealth of Australia 1999, 1.4: 11). Obdobný soubor základních etických principů se objevuje i v kanadském Třístranném prohlášení vlády (The Tri-Council Policy Statement, TCPS, 1998): respekt k osobám, dodržování zásady svobodného a informovaného souhlasu a úcta k soukromí a důvěrnosti informací. Ve všech těchto třech dokumentech je zdůrazněn takzvaný princip prospěšnosti, který zavazuje provádět jen to, co je ostatním prospěšné, nebo je alespoň nepoškozuje. Podobně všechny tři dokumenty považují za důležitý princip spravedlnosti, kterým je předpokládáno rovné sdílení přínosů a břemen, jež výzkum přinese, v rámci celé komunity. Princip úcty k osobám však dominuje všem ostatním principům. V australském Prohlášení k etickému chování při výzkumu s lidmi a na lidech (Commonwealth of Australia, 1999, 1,4: 11) je psáno, že: "ohledy na lidskou důstojnost a pohodu mají přednost před očekávaným přínosem vědění". V kanadském Třístranném prohlášení vlády (The Tri-Council Policy Statement, TCPS, 1998) stojí, že "ve výzkumu na lidech a s lidmi jsou blaho a mravní integrita jedince prvořadě". Obdobná prohlášení jsou ve směrnících pro etiku výzkumu běžná a lze je najít i v Helsinské deklaraci. Výzkum na lidech a s lidmi může být na začátku poznamenán určitými etickými dilematy. Ve většině případů se při takovém výzkumu po zkoumaných osobách chce, aby aktivně podstoupili procedury, o které nestojí, které by sami nevyhledávali a jejichž hlavním a ani jediným smyslem není přinést subjektům výzkumu nějaký prospěch (třebaže občas lze i z výzkumu nepřímo profitovat). Z pohledu bioetiky a morální filosofie je takovýto přístup eticky sporný, protože se zde jednotlivci nedostává takových ohledů, jaké zasluhuje. Můžeme se na tuto problematiku dívat i tak, že zde dochází k překročení Kantovy maximy, podle níž by se nikdo neměl stát pouhým prostředkem (tedy nástrojem) k dosažení cíle někoho jiného. (20) V jiném smyslu lze také říci, s odvoláním na Kantovo přesvědčení, že je to jednatel, kdo rozhoduje o svém vlastním životě, že se v takových případech nedostatečně respektuje autonomie jedince - tedy právo každého jednat v souladu se svými vlastními záměry, a nikoli se záměry druhých. (20) Tento etický problém může být vyřešen v případě, že účastníci výzkumu přijmou jeho cíle za své; pak už nemůžeme říci, že by účastníci výzkumu byli

výzkumníky používání jako pouhé prostředky nebo nástroje. Když totiž účastníci výzkumu udělají z výzkumného projektu spolu s výzkumníky svůj vlastní projekt, stávají se jeho subjekty výzkumu, a ne pouze objekty zájmu. V praxi se toho většinou dosahuje tak, že se od každého subjektu výzkumu snažíme získat informovaný souhlas, místo abychom ho prostě "povolali". Otázkou je, zda i přes podepsaný informovaný souhlas účastníci výzkumu skutečně cítí, že se jedná o „společný výzkumný projekt“ a že nejsou pouze „povolání“. Právě kvůli tomu hraje informovaný souhlas v procedurální etice tu nejdůležitější roli. A právě proto tráví etické komise tolik času prověřováním, zda příslušná prohlášení a formuláře užívají jednoduchého a srozumitelného jazyka, který je srozumitelný i laikovi. Procedurální etika je v biomedicíně založena mimo jiné na formálním písemném souhlasu, který doplňují právnicky zpracované dokumenty a podpisy svědků. Na to se klade důraz zejména v Americké Směrnici pro ochranu lidských subjektů 2001: 46.117 (Federal Policy for the Protection of Human Subjects, Common Rule). Samotný koncept informovaného souhlasu ale neobsahuje právnicky zpracované dokumenty a podpisy svědků. Podepsané formuláře pouze a také poněkud problematicky dokládají, že souhlas byl udělen. A i když procedurální etika vyžaduje, aby souhlas byl nejenom získán, ale také doložen, příslušná dokumentace může vypadat různě - může jít třeba o nahrávku ústního souhlasu. Tento postup je například popsán v Prohlášení k etickému chování při výzkumu s lidmi a na lidech (Commonwealth of Australia, 1999, 1.7). Je důležité si uvědomit, jaký obrovský rozdíl je mezi subjektem skutečně poučeným a subjektem, který pouze podepsal formulář dokládající udělení souhlasu. Informovaný souhlas se ve své podstatě odehrává na interpersonální rovině mezi výzkumníkem a subjektem. Případný subjekt postupně proniká do toho, čeho se vlastně výzkumný projekt týká a co všechno by obnášela účast v takovém projektu a jaká jsou rizika či nepohodlí účasti. Na těchto základech se případný subjekt svobodně rozhoduje, zda a za jakých podmínek se bude na výzkumu podílet. Také ostatní etické principy, které jsou s respektem k autonomii jedince v etických kodexech a směrnících zakotvené, jsou pro kvalitativní výzkum nesmírně důležité. Naprosto základním principem například je předcházet jakékoli újmě způsobené subjektům výzkumu. Dopustit újmu neznamena pouze

někomu ublížit fyzicky. Psychická nebo sociální újma může mít na subjekt výzkumu mnohem větší dopad než újma fyzická.⁶ Ublížit lze nejen hodnocenými léčivými přípravky a nešetrnými postupy v lékařském výzkumu, ale také metodami, které jsou v kvalitativním výzkumu běžné, jako třeba zúčastněným pozorováním nebo hloubkovými rozhovory. Kvůli možné újmě subjektů výzkumu se etické komise zajímají o metodologii navrhovaných výzkumných projektů a o způsobilost výzkumníků. Etické komise se musí přesvědčit, že účastníci nebudou v průběhu účasti vystaveni zbytečným a/nebo nepřiměřeným rizikům. V biomedicínském výzkumu lze lidem ublížit i velmi jemným a nenápadným způsobem, který vyplývá z křehké interakce mezi subjektem a výzkumníkem. Proto se tato újma v biomedicínském výzkumu obtížně předvídá a popisuje. Stejně obtížné je objasnit způsoby, jak se újmě vyhnout. Prostřednictvím procedurální etiky zjevně nelze ošetřit problémy možné újmy a další podobné "eticky důležité momenty". Skutečnou etickou práci výzkumníci odvádějí opět jenom na rovině "etiky v praxi". Komise pro výzkumnou etiku mají na procedurální úrovni velmi podstatnou úlohu. Nutí totiž výzkumníky k úvahám o tom, jaké škody by svým výzkumem mohli způsobit (jedná se ale o škody, které nelze na této úrovni vyřešit). (12)

Etické komise sotva pomohou, když v praxi nastane nečekaná situace, během které se musíme rychle rozhodnout o určité etické záležitosti nebo když se ukáže, že je výzkumník nebo někdo jiný v ohrožení. Prostředky vhodné k formulaci a potvrzení platnosti etických problémů, se kterými se výzkumníci každý den potýkají, by mohla poskytnout právě mikroetika. Ani mikroetika ovšem nemá nástroje tyto záležitosti řešit v okamžiku, kdy vyvstanou. Je třeba adaptovat myšlení samotných výzkumníků, které opravdu povede k mravné výzkumné praxi. A zde má významnou úlohu reflexivita. Reflexivita je možnou spojnicí s těmi problémy procedurální etiky, které se často zdají být nepoužitelné v běžné sociálně-vědní výzkumné praxi. Reflexivita má úzký vztah k etice výzkumné praxe a přichází ke slovu právě v terénu, kde se žádných etických komisí výzkumu nedovoláme. Výzkumník (a jeho spolupracovníci) se

⁶ V bioetice se újmou běžně rozumí, když "se někomu zkrří jeho zájmy". Není úplně jasné, co vše může být v něčím zájmu, ale rozhodně tu jde o víc než jen fyzickou pohodu. Zůstává sice sporné, zda zájmy máme chápat jako subjektivní či objektivní, avšak v zásadě je jasné, že zájmy se mohou týkat nejrůznějších stránek života, které jsou pro danou osobu důležité. Je tedy mnoho způsobů, jak může výzkum člověku ublížit. (12)

spolu se všemi ostatními subjekty výzkumu zabývá získáváním vědeckých poznatků. O výzkumu mluvíme jako o reflexivním procesu. Mason napsal: reflexivní výzkum znamená, že výzkumník by se měl neustále zabývat svými vlastními kroky a jejich dopady pro průběh výzkumu a měl by je podrobovat stejnému kritickému zkoumání jako kterákoli jiná výzkumná "data". (21)

Hertz poznamenal, že reflexivní výzkumník neinformuje pouze o "faktech" z výzkumu, ale také aktivně vytváří interpretace ("Co vím?") a současně pochybuje o tom, jak tyto interpretace vznikly ("Jak vím to, co vím?"). (22)

Bourdieu poskytl jiný užitečný způsob jak uvažovat o výzkumné reflexivitě. Bourdieu uvádí, že reflexivní postup obnáší dvojí odstup od předmětu našeho výzkumu. Objektivní pozorování předmětu našeho zájmu je prvním odstupem; dalším je pak reflexe samotného pozorování. Jako bychom se v prvním úkroku zpět ptali "Co vím?" a ve druhém "Jak (to) vím?". (12) (23)

Reflexivita je aktivní, neustávající proces, který provází každou fázi výzkumu. Harding nám také připomněla, že osobní, sociální a politické postavení výzkumníků má pro naši práci své důsledky. Naše výzkumné zájmy a cíle, kladené otázky, a také otázky, které necháváme nebo nenecháváme bez povšimnutí, prozrazují něco o tom, kým jsme. Volba samotného výzkumu, použitých výzkumných metod a teoretického zarámování našeho výzkumu, se řídí osobními hodnotami, a tyto hodnoty jsou také těmito volbami zpětně utvářeny. Reflexivita je procesem kritického zvažování jednotlivých výzkumných poznatků i cest, kterými jsme k poznatkům došli. (24) (25) (26) (12)

Konstrukce vědění ve výzkumu je tedy reflexivním procesem. V kvalitativním výzkumu je na reflexivitu pohlíženo jako na něco, co zajišťuje přesnost a správnost. Reflexivita znamená kritické rozvažování nad tím, jak výzkumník během výzkumného procesu poznává, kteří činitelé výzkum ovlivňují a jak se tyto vlivy odrážejí v plánování, provádění a zpracování výzkumu. Reflexivním výzkumníkem je takový výzkumník, který si všechny tyto potenciální vlivy uvědomuje, je schopen si vytvořit odstup a kriticky vidět svou vlastní úlohu ve výzkumném procesu. Reflexivnost v tomto smyslu souvisí se zvyšováním kvality a validity výzkumu a také s uznáváním hranic dosahovaných poznatků. Reflexivnost směřuje k důkladnějšímu výzkumu a nemá zjevné etické motivace. (27) (28)

Reflexivita tedy není nezbytně zaměřena jen na vytváření vědění ve výzkumu. Je také zaměřena na výzkumný proces jako celek. Využívat reflexivní postupy znamená neustále kriticky pátrat a interpretovat, nejen co se týče výzkumných metod a dat, ale také výzkumníka, ostatních subjektů a širších souvislostí. (12) K tomu patří i otázka, jaký má mít celý výzkum nakonec smysl. Je cílem výzkumu získání poznatků, kariérní postup výzkumníka, podpora nějakých konkrétních cílů subjektů výzkumu? Kdo a jakým způsobem rozhoduje, zda je ten či onen cíl eticky vhodný? (29)

Jde také o meziosobní stránky výzkumu, o interakce mezi výzkumníkem a ostatními subjekty. Právě při těchto interakcích je nutné jednat s úctou k autonomii, důstojnosti a soukromí zúčastněných. Může se ale také ke škodě věci stát, že se to nepovede, a že tedy někomu neúmyslně ublížíme. (12)

Na souvislost mezi reflexivitou a etikou poukázali McGraw, Walker a Zvonkovic (30), kteří viděli etiku jako jednu ze stránek reflexivity: Reflexivita je proces, ve kterém výzkumníci podrobují sami sebe a použité výzkumné metody detailnímu kritickému zkoumání a také se zároveň zaměřují na nejrůznější etická dilemata výzkumného procesu. (30)

Reflexivně prováděný výzkum znamená:

- 1) že vezmeme na vědomí mikroetiku, tedy etický rozměr obyčejné, každodenní výzkumné praxe;
- 2) že budeme pěstovat cit vůči tomu, čemu můžeme říkat "eticky důležité okamžiky" ve výzkumné praxi, se všemi jejich jedinečnostmi a zvláštnostmi;
- 3) že jsme schopni rozvíjet prostředky pro předvídání, zvládnutí a řešení etických záležitostí tak, jak se v průběhu výzkumu objevují. (30)

2. Etické komise

V průběhu uplynulých desetiletí začaly v různých státech světa vznikat etické komise. Rozlišujeme dva typy etických komisí: výzkumné etické komise a etické komise pro zdravotní péči. Výzkumné etické komise se zaměřují na dohled nad výzkumnými projekty s účastí lidských bytostí. Etické komise pro zdravotní péči se zaměřují na dohled nad etickými otázkami běžné lékařské péče. Existují etické komise, které zastávají obě rozdílné úlohy, vykazují tedy dohled jak nad výzkumnými projekty s účastí lidí, tak nad etickými otázkami běžné lékařské praxe. Takový systém funguje například v České republice, Slovensku, Chorvatsku či Holandsku. (31)

Etické komise začaly vznikat buď jako „zabudovaná“ součást infrastruktury zdravotnických zařízení nebo jako samostatné orgány či instituce. Pevnou součástí infrastruktury zdravotnických zařízení jsou etické komise například v USA, kde se tyto komise nazývají „Institutional Review Boards“ (IRBs). V Evropě jsou etické komise, které se zabývají etikou výzkumných projektů obvykle svolávány tzv. ad hoc. (32)

Jaký byl důvod vzniku prvních etických komisí? V Evropě etické komise vznikaly většinou z lokální potřeby vyřešit jedno nebo dvě etická dilemata nebo proto, že se lékaři intenzivněji zajímali o etické otázky klinické nebo výzkumné praxe. V postkomunistických zemích byl vznik etických komisí spojen s pádem komunistického systému a s tzv. Sametovou revolucí. (32)

V České republice, jako v jedné z postkomunistických zemí, vznikla první Centrální (národní) etická komise v r. 1990 při Ministerstvu zdravotnictví ČR, jejíž členkou byla prof. PhDr. RNDr. Helena Haškovcová, CSc.. Prof. PhDr. RNDr. Helena Haškovcová, CSc. systematicky rozvíjela lékařskou etiku i v dobách socialismu a jako první iniciovala vznik Kabinetu lékařské etiky a lékařského práva (1982) a po pádu komunistického systému se podílela i na vzniku lékařské etiky jako oboru samotného (1992). (33)

Etické cítění a dílo prof. PhDr. RNDr. Heleny Haškovcové, CSc. je pro vznik této disertační práce inspirující, zvláště publikace Informovaný souhlas – proč a jak je významným zdrojem informací pro studium problematiky informovaného souhlasu.

V Kanadě vzešel první impuls pro vznik etické komise od Sdružení katolických nemocnic a Kanadského katolického biskupství v roce 1971. V USA byla nalezena první zmínka o vzniku etické komise v souvislosti s péčí o postižené Downovým syndromem v Nemocnici Johna Hopkinse. V roce 1975. Lékařka z Nemocnice Johna Hopkinse si všimla, že lékaři často váhají udělat lékařská rozhodnutí z toho důvodu, aby proti nim později nebylo právně zakročeno. Navrhla proto, aby došlo k institucionálnímu sdílení odpovědnosti a tedy (po rozhodnutí místního soudu) ke vzniku institucionální etické komise. (34)

V některých asijských zemích byla a je v posledních letech situace více méně kritická. Důvodem toho je zaměření výzkumu farmaceutického a biotechnologického průmyslu právě na asijské země. (35)

„Etickou komisí je nezávislý orgán tvořený odborníky z oblasti zdravotnictví a osobami bez vzdělání z oblasti lékařství, jejichž povinností je chránit práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení a zajistit tuto ochranu i vyjádřením svého stanoviska k protokolu klinického hodnocení, vhodnosti zkoušejících a zařízení, k metodám a dokumentům používaným pro informaci subjektů hodnocení a získání jejich informovaného souhlasu.“ Takto zní definice etické komise, kterou nalezneme ve Směrnici správné klinické praxe (ICH GCP 1996). Naprosto totožné znění nalezneme také v Zákoně č. 378/2007 Sb., ze dne 6. prosince 2007 o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů.

Etické komise vyjadřují stanoviska s prováděním klinických hodnocení. Pro posouzení klinického hodnocení se etickým komisím předkládají dokumenty vyjmenované v § 5 vyhlášky 226/2008. Mezi těmito dokumenty je i protokol informovaného souhlasu a další písemné informace poskytované subjektům hodnocení. Nežádá se stává, že mají české etické komise výtky k obsahu textu informovaného souhlasu. Vzhledem ke skutečnosti, že velké procento farmaceutických a biotechnologických společností nepochází z České republiky, jsou původní texty informovaných souhlasů v cizím jazyce (většinou v jazyce anglickém), ze kterého je text informovaného souhlasu do českého jazyka překládán. Při těchto překladech nežádá dochází ke zkreslení obsahu, anglické výrazy jsou překládány nepřesně, texty jsou překládány sice odborníky, ale ne překladateli se zaměřením na medicínské texty. Proto následně dochází k tomu, že etické komise mívají k těmto dokumentům

výhrady, které je nutno pro úspěšné zahájení klinického hodnocení odpovědnými osobami odstranit.

Úloha etických komisí je pro bezpečné provádění klinických hodnocení nezastupitelná nejen v České republice, ale i v zahraničí. Podání dokumentace klinického hodnocení k posouzení etické komisi by v praxi nemělo být vnímáno jako obtěžující nutnost, ale jako významný krok k zajištění bezpečného a eticky ospravedlnitelného provádění klinického hodnocení.

Právní status, složení, účel, postupy a požadavky na etické komise se mohou mezi jednotlivými státy lišit. Tyto odlišnosti mohou být i velmi výrazného charakteru. Etické komise by v současné době měly postupovat v souladu s požadavky uvedenými ve Směrnici správné klinické praxe (ICH GCP 1996).

O existenci a fungování etických komisí ve vyspělých zemích, které fungují dle Směrnicí správné klinické praxe (ICH GCP 1996), máme mnoho informací. Jaká je ale situace v zemích rozvojových? Co o etických komisích v rozvojových zemích vlastně víme? Existují vůbec? Potřeba etického zhodnocení výzkumných projektů s účastí člověka je právě v zemích rozvojových obrovská. Tato zvýšená potřeba je způsobena například mnohem vyšším počtem vulnerabilních obyvatel či nefungujícím právním systémem. (36) Co se týče rozvojových zemí, vidíme velmi často výrazné snahy o vytvoření nebo zlepšení situace ohledně existence a fungování etických komisí. Například v Egyptě existuje Egyptská síť etických komisí (Egyptian Network of Research Ethics Committees, ENREC), která provozuje edukativní a informační internetové stránky s možností provedení on-line tréninků v oblasti Správné klinické praxe (ICH GCP 1996) či účasti na různých seminářích, činnosti členů etické komise a podobně. Světová zdravotnická organizace publikuje na svých webových stránkách seznam existujících národních etických komisí včetně kontaktních údajů. (37). Díky tomuto seznamu se můžeme zajímat například o etickou komisi v Súdánu, který je neustále zmítán občanskými nepokoji a válečnými zvěrstvy. Na seznamu etických komisí nalezneme internetovou adresu etické komise. Po kliknutí na tento odkaz zjistíme, že se dostáváme nikoli na stránky etické komise, ale na velmi jednoduché stránky místního ministerstva zdravotnictví. Na těchto stránkách ale o národní etické komisi v Súdánu nezjistíme nic. Dalším příkladem je existence etické komise ve státě

Burkina Faso. V seznamu národních etických komisí Světové zdravotnické organizace nejsou zmíněny webové stránky ani e-mail. Při důkladnějším hledání zjistíme, že prezident Burkina Faso podepsal v roce 2001 dekret vyzývající k ustavení etické komise. V seznamu národních etických komisí Světové zdravotnické organizace jsou také uvedeny stránky Ministerstva zdravotnictví České republiky s tím, že zde nalezneme informace o Centrální etické komisi ministerstva zdravotnictví. Žádné informace o fungování, účelu a stanovách Centrální etické komise ministerstva zdravotnictví jsem na stránkách Ministerstva zdravotnictví České republiky nenalezla. V České republice existují etické komise pro multicentrická klinická hodnocení i etické komise místní (viz 378/2007 Sb. Zákon ze dne 6. prosince 2007 o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů a Vyhláška 226/2008 o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků), o kterých lze na internetu nalézt všechny podstatné informace, včetně detailního popisu požadavků, termínů jednání, výše úhrad apod. Takto přehledná situace, co se týče dostupnosti informací o etických komisích, není samozřejmostí. Příkladem může být Slovensko. Etická komisia Univerzitné nemocnice L. Pasteura v Košicích neuvádí na svých webových stránkách úhrady. V praxi způsobují nekompletní dostupné informace zmatky. Stává se také, že telefonicky podávané informace se liší – nejen co se týče požadované dokumentace, ale i výše úhrad. Platí také, že socio-ekonomická úroveň regionů, států ovlivňuje i hladkost a rychlost komunikace se zástupci jednotlivých komisí. V případě, že etické komise „nejsou zvyklé“ řešit záležitosti spojené s výzkumnými projekty častěji, jak potom můžeme jejich práci lékaře vytíženého zástupce obtěžovat jakoukoli komunikací o požadavcích etické komise či nedostatcích zasláné dokumentace?

Farmaceutické a biotechnologické společnosti si uvědomují silnou „patientskou základnu“, kterou Asijské, ale i Africké země mají. Zvláště, co se týče tzv. „treatment naive“ subjektů (subjektů doposud neléčených vůbec nebo neléčených moderními terapiemi). Stává se, že provádění klinického hodnocení je odpovědnými autoritami (autoritami obdobnými Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a etickým komisím) povoleno v zemích vyspělých, ale je povoleno v zemích rozvojových. Důvodem této skutečnosti je nedostatečná aktivita a

informovanost odpovědných kontrolních autorit v rozvojových zemích nebo také neexistence dohlížejších úřadů. Z minulosti je známo mnoho klinických hodnocení, které nebyly ve vyspělých zemích z etických i jiných důvodů povoleny, ale v zemích rozvojových k provádění došlo. Úloha etických komisí v rozvojovém světě je naprosto klíčová pro ochranu autonomie jednotlivců. Velmi významná a nutná je edukace jednotlivých členů etických komisí rozvojových zemí a dále také celosvětová harmonizace požadavků pro provádění klinických hodnocení.

3. Historie klinického výzkumu

Pokud se ptáme, kdy se začala psát historie klinického výzkumu, měli bychom se také ptát, kdy se na světě objevil první lékař. První dochované zmínky o léčení pocházejí z Egypta z období 4. tisíciletí před našim letopočtem. Z té doby existují dochované záznamy například o použití malachitu jako očního promazávacího prostředku nebo použití kosti jako náhrady zubu. Lidé se od pradávna snažili chránit před nekompetentním jednáním lékaře. V literatuře se můžeme poučit o následujících kodexech, principech a doporučeních:

2700 př. n. l. – Třetí dynastie (Third Dynasty, Egypt): Buď důkladný a věř v léčení přírodou. Buď pozorný ke stavu subjektu.

1760 př. n. l. – Hammurabův zákon (Code of Hammurabi, Babylon): Pokud lékař uspěje, dostane odměnu. Když neuspěje, přijde o ruce.

400 př. n. l. – Hippokratova přísaha (Oath of Hippocrates, Řecko): Nepodáš smrtící lék, buď nemocným pouze ku prospěchu, zachovávej informace v tajnosti. V Hippokratově přísaze vůbec poprvé objevujeme princip „neublížíš“.

1st. n. l. – Prísaha při zasvěcení (Oath of Initiation, Indie): Zachraňuj životy a chovej se eticky. Nejvíc ze všeho měj ale soucit pro všechny tvory.

3st. n. l. – Hebrejská přísaha Asaph (Hebrew Oath of Asaph): Služ chudým, těm, kteří to potřebují. Vyleč je.

10st. n. l. – Rada lékařům (Advice to a Physician, Persie): Neustále se starej o nemocné, věnuj jim pozornost a taž se na subjektovy symptomy.

12st. n. l. – Každodenní židovská modlitba lékaře (Jewish Daily Prayer of a Physician, Egypt): Nedovol, aby touha po zisku, slávě a obdivu narušovala tvoji práci. Pomáhej stejně jak bohatým tak chudým, nepřátelům i přátelům. Vnímej je pouze jako lidskou bytost. Starej se o životy a zdraví všech bytostí.

14st. n. l. – Dynastie Ming (Ming Dynasty, Čína): Oceň hodnotu života. Zachraňuj umírající. Leč zraněné. Využij všechny prostředky, které máš k dispozici. Uvědom si, že všechny subjekty jsou před lékařem rovni.

16st. n. l. – Sedmnáct pravidel Enjuin (The 17 Rules of Enjuin, Japonsko): Buď vždy laskavý a oddaný lidem. Udržuj umění medicíny v tajnosti. Formuj bratrství lékařů.

1803 n. l. – Percivalův kodex (Percival's Code, Anglie): Použij experimentální léčbu v případě, že všechny ostatní možnosti selžou a pokud to poslouží zájmu veřejnosti. Percivalův kodex se stal základem pro Kodex lékařské etiky Americké lékařské asociace (1847). Části Percivalova kodexu, které se vztahují k experimentování, nejsou v Kodexu lékařské etiky Americké lékařské asociace zahrnuty.

1833 n. l. – Beaumonský Kodex (Beaumont's Code, Spojené státy): Použij experimentální léčbu v případě, že všechny ostatní možnosti nefungují. *Obdrž od subjektu dobrovolně udělený informovaný souhlas. Zastav experimentální léčbu v případě, že to subjekt chce.*

1847 n. l. - Kodex lékařské etiky Americké lékařské asociace (American Medical Association, Code of Medical Ethics, Spojené státy): Lékař by měl být vždy připraven reagovat na nemocné, léčit všechny nemocné pozorně, vytrvale a s lidskostí. Tento kodex pojednává o odpovědnosti lékaře k sobě a k profesi lékaře obecně.

1865 n. l. - Claude Bernard (Francie): Použij experimentální léčbu v případě, že všechny ostatní možnosti nefungují. Neubližuj.

1898 n. l. - Walter Reed (Spojené státy): *Walter Reed zavádí používání smlouvy, která by měla stvrdit slovně udělený informovaný souhlas a dále také umožňuje provádění lékařských experimentů na zdravých lidských subjektech.*

1900 n. l. - William Osler (Kanada): William Osler je označován za otce vědecké lékařské praxe, je autorem Medicínských principů a praxe (The Principles and Practice of Medicine) a také Medicínské praxe (Practice of Medicine) a Evoluce moderní medicíny (The Evolution of Modern Medicine). Principy zmíněné v jeho dílech se promítají do níže zmíněného Berlínského kodexu.

1900 n. l. – Berlínský kodex neboli Pruský kodex (Berlin Code, Prussian Code, Německo):

Člověk by neměl provádět lékařské experimenty na subjektu, který není kompetentní udělit informovaný souhlas (nezletilí atd.), v případě, že nebyl udělen nezpochybnitelný souhlas, nebo v případě, že informace nebyly řádně subjektu vysvětleny.

1931 n. l. - Říšský oběžník (Reich Circular, Německo): Uznává potřebu lékařských experimentů na lidských subjektech, zabývá se *souhlasem* a blahem subjektu. (38)

Jak vidíme z výše uvedeného přehledu, již několik staletí před naším letopočtem se různé kultury snažily chránit subjekty před nesprávným zacházením lékaře. Nejstarší známé informace o ochraně subjektů před nekompetentními lékaři byly objeveny v Hammurabiho zákoně (Babylon, 1760 př. n. l.). V tomto dokumentu jsou vůbec poprvé ustanoveny tresty v případě lékařova provinění. (39)

Ke specifitějšímu a komplexnějšímu ustanovení etických standardů v lékařské praxi došlo už v 5-4 století př.n.l. v Řecku. Hippokrates (nebo některý z jeho žáků) sestavil etický kodex známý také jako Hippokratova přísaha. Tento nejznámější řecký lékařský text se stal základním etickým pilířem medicíny po mnohá staletí. (40) (41)

Text Hippokratovy přísahy byl v Ženevě v roce 1948 Světovou lékařskou asociací (World Medical Association, WMA) revidován a aktualizován. Aktualizovaný text Hippokratovy přísahy je znám také jako Ženevská deklaráce (Declaration of Geneva). Text byl revidován tak, aby odpovídal potřebám a úrovni moderní společnosti a byl v souladu s Všeobecnou deklarácí lidských práv z roku (Universal Declaration of Human Rights, 1948). (42)

Potřeba vytvoření analogických jednotných pravidel pro testování a ohodnocení léčivých přípravků byla v průběhu 20. století definována v různých částech světa v různou dobu. Tato pravidla, kodexy či legislativy se více či méně lišily. Počáteční snahy pro zavedení nových či zpřesňujících pravidel pro ohodnocení a zavedení léčivých přípravků na trh byly velmi často iniciovány tragickými událostmi.

První zpřesnění legislativy regulující výzkum a ohodnocení léčiv bylo ve 30. letech minulého století ve Spojených státech amerických ovlivněno nesprávnou přípravou sulfanilamidu, která způsobila v roce 1937 smrt více než sta lidí. Společnost S. E. Massengill použila k přípravě léku obsahující sulfanilamid diethylenglycol (DEG), který je pro člověka vysoce jedovatý. Informace, že je DEG jedovatý, byla v té době již známa. Chemik Harold Watkins zodpovědný

za přípravu sulfanilamidu však nebyl o jedovatosti DEG obeznámen. Tato tragická událost byla způsobena nejen špatnou informovaností odpovědné osoby, ale také skutečností, že před uvedením na trh nebyly provedeny testy tohoto přípravku na zvířatech tak, jak bylo v té době ve většině farmaceutických společností zvykem. Neexistovala však žádná legislativa, která by tento postup vyžadovala. Majitel společnosti S. E. Massengill jako reakci na tuto událost prohlásil, že nevidí na straně společnosti žádnou vinu a že nikdo nemohl tuto událost předpokládat. Harold Watkins, chemik zodpovědný za přípravek obsahující sulfainlamid, krátce po tomto prohlášení spáchal sebevraždu. (43)

Uvedená událost přiměla v roce 1938 regulační autoritu pro léčiva a potraviny Spojených států amerických (Food and Drug Administration, FDA) k aktivitě. FDA vydala nové znění zákona o potravinách, léčivech a kosmetice (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FFDC), který nahrazoval zákon o potravinách a léčivech (Pure Food and Drug Act, PFDA) z roku 1906. FFDC mimo jiné nově vyžadoval, aby byly nové léčivé přípravky vždy testovány na zvířatech a výsledky testů byly předloženy FDA před tím, než bude přípravek v prodeji. (43) Prvním rozsáhlejším formulováním etických principů, které se týkají účasti lidí v klinickém výzkumu, se týká Norimberský kodex (Nuremberg code, 1947). Vznikl jako přímý důsledek odsouzení 23 předních německých lékařů, kteří v průběhu 2. světové války prováděli lékařské experimenty na vězňích v koncentračních táborech. Mnoho z těchto vězňích osob zemřelo, mnoho z nich si neslo zdravotní následky po celý život. Vědci a lékaři z různých částí světa tento text komentovali s nesouhlasem, neboť k němu přistupovali jako k brzde vědeckého pokroku. Vzhledem ke skutečnosti, že Norimberský kodex nebyl začleněn do legislativ jednotlivých zemí, nebylo jeho dodržování vymahatelné. Jeho jednotlivé principy byly do legislativ států začleněny až mnohem později, než by kdokoli po výzkumných zvěrstvech páchaných na subjektech během 2. světové války očekával. (44) (45)

Často je Norimberský kodex uváděn v souvislosti se zavedením pojmu informovaného souhlasu subjektu. Toto tvrzení je však mylné, protože už v roce 1910 byly ve Francii legislativně ustanoveny požadavky na získání souhlasu a zpřesněny byly v roce 1942. V USA došlo k prvnímu ustanovení požadavku na informovaný souhlas už v roce 1914 spolu s následujícím sdělením: každá

plnoletá lidská bytost zdravého ducha má právo určit, jak se s jejím/jeho tělem bude nakládat. (46)

V roce 1949 byl Světovou lékařskou asociací vydán Mezinárodní kodex lékařské etiky (International Code of Medical Ethics, World Medical Association, 1949). Mezinárodní kodex lékařské etiky je specifitější než Hippokratova přísaha Ženevské deklarace, zároveň ale na Ženevskou deklaraci odkazuje. V Mezinárodním kodexu lékařské etiky jsou definovány obecné povinnosti lékařů, povinnosti lékařů k nemocným a povinnosti lékařů k sobě navzájem. V kodexu je také definováno neetické jednání lékaře. V kodexu je také odkazováno na národní legislativy. Příkladem je následující doporučení: „Lékař vždy musí mít na mysli chránit lidský život od doby početí. Potrat z lékařských důvodů může být proveden pouze tehdy, pokud to umožňuje lékařovo svědomí a národní legislativa.“ V kodexu je také nabádáno k velké opatrnosti při šíření nových objevů a nových postupů v léčbě. (47)

Jedna z nejtragičtějších událostí, která v 60. letech minulého století donutila nejen evropské země k revizi legislativ vztahujících se k procesům klinického výzkumu, byla celosvětově známá Thalidomidová tragedie. V důsledku užívání thalidomidu v těhotenství se narodilo až 20 000 lidí ve 46 zemích s vrozenými vadami. Prodeje Thalidomidu dosahovaly v té době stejných hodnot, jako prodeje aspirinu. Uvedení Thalidomidu nebylo na základě Zákona o potravinách, léčivech a kosmetice (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FFDC, 1938) ve Spojených státech amerických povoleno. Důvodem byla nedostatečně prokázaná bezpečnost tohoto léčivého přípravku. Na základě Thalidomidové tragedie vydal kongres Spojených států amerických nařízení vztahující se k testování léčivých přípravků v průběhu těhotenství. Regulační autorita pro léčiva a potraviny Spojených států amerických (Food and Drug Administration, FDA) zareagovala v roce 1962 přijetím Kefauver-Harrisova dodatku k Zákonu o potravinách, léčivech a kosmetice (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FFDC) z roku 1938. V Kefauver-Harrisově dodatku nacházíme legislativní požadavek na použití informovaného souhlasu, hlášení nežádoucích účinků a prokazování účinnosti *přípravku*. Vydáním Kefauver-Harrisova dodatku došlo ke zpřísnění ohodnocení předkládané dokumentace ve smyslu nejen bezpečnosti ale také účinnosti. (48) (49)

Evropské státy zareagovaly na aktuální celosvětovou situaci, která byla ovlivněna Thalidomidovou tragédií vytvořením dokumentu Helsinské deklarace (1964). Helsinská deklarace navazuje na Ženevskou deklaraci a Norimberský kodex, který nebyl lékaři i vědci plně akceptován a ve své době byl považován za příliš restriktivní. Lékaři z celého světa volali po nové úpravě tohoto textu. Helsinská deklarace odráží benevolentnější a méně opatrné postoje většiny lékařů tehdejší doby. V textu helsinské deklarace z roku 1964 není informovaný souhlas subjektu prezentován jako nutnost k provedení jakéhokoli klinického výzkumu. Tato deklarace zmírňuje striktnost zákazu provádění klinického výzkumu na nekompetentních subjektech. Text Helsinské deklarace (1964) také obsahuje doporučení pro neterapeutický klinický výzkum. V jejím úvodu Helsinské deklarace je jasně zmíněno, že se jedná pouze o doporučení a že zákony jednotlivých zemí jsou této deklaraci nadřazeny. (50)

Znění Helsinské deklarace bylo v následujících desetiletích několikrát revidováno. Stalo se tak v letech 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004 a 2008. Helsinská deklarace se v průběhu celkem osmi revizí stala striktnější a méně diskutabilní. Obecný charakter si však zachovala. Závazná se stala její verze z roku 1996. Následné změny nejsou všeobecně a jednotně přijímány. Za kontroverzní témata následných revizí Helsinské deklarace jsou považována: použití placebo při výzkumu, nárok subjektu na prospěšnou léčbu i po ukončení klinického hodnocení a další. (51)

Dalším milníkem historického vývoje regulace procesů klinického výzkumu byla několik desetiletí prováděná Tuskegee studie subjektů trpících syfilisem. (52) Tuskegee studie může být popsána těmito základními rysy:

- nedostatečný ohled k autonomii účastníků se osob
- nedostatek úcty a respektu k subjektům
- nedostatečná důvěryhodnost ošetřujících lékařů
- nedošlo k maximalizaci pozitiv nad riziky této studie
- nedostatečná odůvodnitelnost jednotlivých procedur
- nepřípustný přístup regulačních autorit, které byly informovány, že subjekty trpí onemocněním syfilis a přesto dopustily, aby tito subjekty, kteří věřili, že léčení jsou, léčení nebyli
- nebyly obdrženy informované souhlasy

- studie byla rasově diskriminační, protože byli zařazováni pouze Američané afrického původu (tmavé pleti). (53)

Na základě diskuze regulačních autorit USA došlo v roce 1979 v kontextu Tuskegee studie k vytvoření etického kodexu obsahujícího etické principy a pravidla pro výzkum na lidských subjektech (Ethical Principles & Guidelines for Research Involving Human Subjects). Kodex byl vytvořen Národní komisí pro ochranu lidských subjektů účastnících se biomedicínského a behaviorálního výzkumu (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research). Tento etický kodex je také označován jako Belmontská zpráva (Belmont Report). (54)

V Belmontské zprávě z roku 1979 je zdůrazněno, že při provádění biomedicínského výzkumu musí být respektovány tyto tři základní principy (54):

- Respekt k osobám: autonomie všech účastnících se osob musí být ochraňována, s těmito osobami musí být nakládáno zdvořile a s respektem, měl by být těmto osobám umožněn informovaný souhlas. Výzkumníci musí předávat pravdivé informace a nesmí se dopouštět žádného podvodu.
- Dobro-činění: měl by být respektován princip „neublížit“, mělo by dojít k maximalizaci výhod pro výzkumný projekt a minimalizaci rizik pro účastnící se výzkumný subjekt.
- Spravedlnost: musí být zajištěny odůvodnitelné, nevykořisťující procedury, které by měly být promyšlené a měly by být prováděny spravedlivě (spravedlný poměr nákladů a přínosů pro účastnící se subjekt) a stejnoměrně. (54)

Informovaný souhlas je v Belmontské zprávě představen jako nezpochybnitelná nutnost pro provádění výzkumu na lidských subjektech. Setkáváme se zde s pojmem „consent process“ (procesy související se získáním souhlasu), jehož základem musí být tyto tři prvky: informace (informace předávaná účastnícímu se subjektu musí mít dostatečný rozsah), porozumění informacím (předávaná informace by neměla být prezentována ve spěchu, zmateně, lidskému subjektu by mělo být poskytnuto dostatek času, aby jeho rozhodnutí bylo skutečně informované), dobrovolnost (informovaný souhlas s účastí ve výzkumném

projektu je platný pouze, pokud je poskytnut dobrovolně, podmínky bez stop nátlaku nebo nepatřičného ovlivňování). (54)

Rada pro mezinárodní organizace lékařských věd (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) od roku 1982 již několikrát aktualizovala znění Mezinárodního etického kodexu biomedicínského výzkumu na lidech (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects). Tento etický kodex se detailně zabývá klinickým výzkumem, příkladem je téma informovaného souhlasu, utajení informací souvisejících s daným klinickým výzkumem, klinickým výzkumem s účastí žen a dětí, nutnou dokumentací klinického výzkumu atd. Je zdůrazněná nutnost informovaného souhlasu při účasti subjektu v klinickém hodnocení.

V roce 1989 svolala Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO) konferenci regulačních autorit (Conference of Drug Regulatory Authorities, ICDRA), jejímž cílem bylo podpořit a zefektivnit mezinárodní spolupráci a komunikaci regulačních autorit. Konference byla zaměřena na dosažení kvality léčivých přípravků, kontrolu kvality, komunikaci regulačních autorit mezi jednotlivými regiony, epidemii AIDS (prevence, léčba, výzkum a výskyt této nemoci u drogově závislých homosexuálů), role tradičních léčivých přípravků a jejich zkvalitňování a srovnání standardně používaných léčivých přípravků s novými léčivými přípravky. Konference byla zaměřena také na úlohu ekonomického ohodnocení léčivého přípravku, na ohodnocení bezpečnosti a účinnosti, na celkové, komplexní ohodnocení léčiva, na potřebu harmonizace standardů, kterými se klinický výzkum řídí, a to nejen v Evropě, ale po celém světě. (55)

Dlouho přetrvávající potřeba harmonizace vyvrcholila v roce 1990 v Bruselu, kde se setkaly kontrolní úřady obdobné Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a experti z farmaceutického průmyslu z USA, Evropy a Japonska. Cílem tohoto setkání bylo vytvořit doporučení k dosažení jednotného přístupu v interpretaci a aplikaci pravidel, směrnic a požadavků pro registraci léčivých přípravků za účelem zkvalitnění a zefektivnění procesu vývoje a testování léčivých přípravků. Důsledkem těchto snah byla finalizace pravidel Správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996), ke které došlo v roce 1996 v rámci Mezinárodní konference o technických požadavcích pro registraci

léčiv pro lidské užití (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical For Human Use).⁷ V roce 1997 bylo účastníky se státy odsouhlaseno začlenění obsahu tohoto dokumentu (Směrnice správné klinické praxe, 1996) do národních legislativ. (56)

Je třeba zmínit, že dokument, který se správnou klinickou praxí zabývá, se poprvé zrodil v USA v 70. letech minulého století. Jiná verze dokumentu Správné klinické praxe vznikl v roce 1990 pro potřeby regulace v Evropské unii, v roce 1991 vznikla první Japonská verze dokumentu.

První mezinárodní a právně vymahatelná dohoda týkající se ochranou lidské důstojnosti, lidských práv a svobody člověka a zneužívání biologických a medicínských pokroků je Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny (Úmluva o lidských právech a biomedicíně, Convention on human rights and biomedicine). (57) (58) (59)

Úmluva byla schválena Výborem ministrů Rady Evropy 4. dubna 1997 a byla aktualizována těmito protokoly a příslušnými vysvětlujícími zprávami: (60) (58)

- Vysvětlující zpráva k Úmluvě o biomedicíně (Explanatory report on the Convention on Human Rights and Biomedicine)
- Dodatkový protokol k Úmluvě o ochraně lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny o zákazu klonování lidských bytostí (Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on the Prohibition of Cloning Human Beings)
- Vysvětlující zpráva k Dodatkovému protokolu k Úmluvě o ochraně lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny o zákazu klonování lidských bytostí (Explanatory report on the Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on the Prohibition of Cloning Human Beings)
- Dodatkový protokol k Úmluvě na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny o transplantaci orgánů a tkání lidského původu (Additional Protocol to the Convention on Human

⁷ Správná klinická praxe (Good Clinical Practice , GCP) je mezinárodní etický standard a standard kvality pro plánování, design, provádění, vedení, monitorování, auditování, zapisování, hlášení a analyzování klinických hodnocení, který zajišťuje, že údaje a nahlášené výsledky jsou věrohodné, přesné, a že jsou chráněna práva subjektů hodnocení a důvěrnost informací o subjektech hodnocení. (98)

Rights and Biomedicine, concerning Transplantation of Organs and Tissues of Human Origin)

- Vysvětlující zpráva k Dodatkovému protokolu k Úmluvě na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny o transplantaci orgánů a tkání lidského původu (Explanatory report on the Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Transplantation of Organs and Tissues of Human Origin)

- Dodatkový protokol k Úmluvě na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny o biomedicínském výzkumu (Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research).

- Vysvětlující zpráva k Dodatkovému protokolu Úmluvy na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny o biomedicínském výzkumu (Explanatory report on the Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research).

- Dodatkový protokol k Úmluvě na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny o genetickém testování pro zdravotní účely (Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes).

- Vysvětlující zpráva k Dodatkovému protokolu k Úmluvě na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny o genetickém testování pro zdravotní účely (Explanatory report on the Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes).

Členské státy Rady Evropy mají možnost ratifikovat Úmluvu o lidských právech a biomedicíně od 4. dubna 1997. (61) (58) Do dnešního dne podepsalo Úmluvu 34 států, 26 států Úmluvu ratifikovalo, 8 států Úmluvu podepsalo, ale neratifikovalo, 13 států úmluva nebyla ani podepsána, ani ratifikována. (61) (58) Některými státy je Úmluva považována za příliš restriktivní, některé státy již jednotlivé body Úmluvy částečně začlenily do své legislativy. Vzhledem k neochotě některých členských států ratifikovat Úmluvu o lidských právech a

biomedicíně, se může z tohoto důležitého a velmi komplexního dokumentu, který má potenciál nastavit jednotnou minimální ochranu práv subjektů a regulaci biomedicínského výzkumu, stát dokument zapomenutý, nerespektovaný. Věřme, že principy v tomto dokumentu obsažené zapomenuty nebudou. (58) Úmluvu nepodepsalo a ani neratifikovalo například Německo, Rusko, Velká Británie. K podpisu a následné ratifikaci byly Radou Evropy vyzvány také Spojené státy americké, Mexiko, Kanada, Austrálie a i evropské státy, které nejsou členy Rady Evropy. Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny byla v České republice ratifikována 22. června 2001, v platnost vstoupila 1. října 2001. (61) (58) Nejen členské státy Rady Evropy, ale i státy nečlenské, které byly k podpisu tohoto dokumentu vyzvány, se k problematice zavedení jednotného mezinárodního standardu lidských práv a biomedicínského výzkumu staví vlažně. Obrovský a neustále se zrychlující pokrok v biomedicínských vědách v souvislosti s často velmi rozporuplným uplatněním výsledků biomedicínského výzkumu člověka vyžaduje mezinárodní a komplexní legislativní zajištění toho, aby výsledky vědeckého pokroku nebyly zneužívány proti lidské bytosti, proti důstojnosti lidské bytosti, proti integritě a identitě člověka. Je třeba také uvážit možné negativní důsledky aplikace biomedicínského výzkumu pro lidstvo, které mohou být v dnešní době zatím nepředvídatelné, nepředstavitelné a nedefinovatelné. Stejně, jako nejsou známy hranice biomedicínského výzkumu, nejsou známy ani hranice negativních důsledků, které mohou při neuváženém a nekontrolovatelném přístupu nastat. Platnost příslušné legislativy a jednotnost v přístupu k této problematice je důležitou prevencí před vznikem možná nevratných tragédií. Jak lehce k takovým dojde, ukazuje historie klinického výzkumu (Thalidomidová tragédie, Sulfanilamidová tragédie a další). Rada Evropy není jedinou organizací, která se etikou biomedicínského výzkumu zabývá. Biomedicínským výzkumem a ochranou práv člověka se také zabývají například Organizace spojených národů (OSN), Organizace OSN pro vzdělávání, vědu a kulturu (UNESCO), Evropská unie (EU), Unie Afriky (AU), Světová zdravotnická organizace (SZO) i státy G-8. (58)

4. Definice klinického hodnocení

Dle v současné době platného zákona o léčivech (Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů - § 51) se pro účely klinického hodnocení humánních léčivých přípravků se rozumí klinickým hodnocením jakékoli systematické testování prováděné na subjektech hodnocení za účelem zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické účinky, stanovit nežádoucí účinky, studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost tohoto léčivého přípravku nebo léčivých přípravků, včetně klinických hodnocení probíhajících v jednom nebo v několika místech klinického hodnocení v České republice, popřípadě v dalších členských státech. Multicentrickým klinickým hodnocením se rozumí takové hodnocení, které je prováděné podle jednoho protokolu, ale na několika místech klinického hodnocení, a tudíž i několika zkoušejícími, přičemž místa hodnocení se mohou nacházet v České republice, popřípadě v dalších členských státech anebo i v třetích zemích.

Dle v současné době platného zákona o léčivech (Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů - § 51) se při klinickém hodnocení humánních léčivých přípravků s účastí fyzických osob jako subjektů hodnocení postupuje podle pravidel správné klinické praxe, které musí být dodrženy při navrhování klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, při jejich provádění, dokumentování a při zpracování zpráv a hlášení o těchto hodnoceních. Dle Směrnice správné klinické praxe (směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sblížování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, článek č. 2) je klinické hodnocení jakýkoli výzkum na lidských subjektech, jehož účelem je zjistit nebo ověřit farmakologické a/nebo jiné farmakodynamické účinky jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků a/nebo identifikovat jakékoli nežádoucí účinky jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků a/nebo studium absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem zjistit jeho bezpečnost a/nebo účinnost. Tato výstižná definice klinického hodnocení je totožná s definicí, která

je zmíněna v etickém kodexu, ze kterého směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 vychází. Tímto etickým kodexem je Směrnice správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996) vydané v červnu roku 1996 v rámci Mezinárodní konference o technických požadavcích pro registraci léčiv pro lidské užití⁸). Liší se pouze tímto dovětkem: Pojmy klinické hodnocení a klinická studie jsou synonyma. Toto sdělení nalezneme pouze ve Směrnici správné klinické praxe (ICH GCP 1996), ale nenalezneme jej ve směrnici Evropského parlamentu a Rady č. 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001. Pojem „klinická studie“ nebo „studie“ („clinical study“ nebo „study“) se nejen v praxi, ale i ve znění zákonů (výše zmiňovaný Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, Vyhláška č. 226 / 2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 2001/20/ES o sblížování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků i směrnice Komise č. 2005/28/ES, kterou jsou stanoveny podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků) běžně používá. V Mezinárodní etické směrnici pro biomedicínský výzkum na člověku (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 2002) vydané Radou pro mezinárodní organizace lékařských věd (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)⁹ ve spolupráci se Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization, WHO) nalezneme v předmluvě tohoto dokumentu následující informaci o klinickém hodnocení zahrnujícím lidské subjekty:

⁸ Ve 20. století dlouho přetrvávala potřeba harmonizace pravidel, kterými se klinické hodnocení řídí. Tento tlak vyvrcholil v roce 1990 v Bruselu, kde se setkaly regulační autority a experti z farmaceutického průmyslu z USA, Evropy a Japonska. Cílem tohoto setkání bylo vytvořit doporučení k dosažení jednotného přístupu v interpretaci a aplikaci pravidel, směrnic a požadavků pro registraci léčivých přípravků za účelem zkvalitnění a zefektivnění procesu vývoje a testování léčivých přípravků. V roce 1996 byla finalizována pravidla Správné klinické praxe. V roce 1997 bylo účastnicemi se státy (USA, Evropa, Japonsko) odsouhlaseno začlenění tohoto dokumentu do národních legislativ.

⁹ Rada pro mezinárodní organizace lékařských věd (CIOMS) je mezinárodní nevládní organizace, která je v oficiálním vztahu se Světovou zdravotnickou organizací (SZO, WHO). Rada pro mezinárodní organizace lékařských věd byla založena pod záštitou Světové zdravotnické organizace a Organizace OSN pro výchovu, vědu a kulturu (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, UNESCO) v roce 1949. V sedmdesátých letech minulého století se Rada pro mezinárodní organizace lékařských věd zaměřila na téma etiky biomedicínského výzkumu.

Výzkum na člověku zahrnuje:

- výzkum fyziologických, biochemických a patologických dějů nebo reakce na konkrétní intervenci – buď fyzikální, chemickou nebo psychologickou – na zdravých subjektech nebo subjektech;
- kontrolovaná hodnocení diagnostických, preventivních nebo terapeutických zásahů na větších skupinách osob, která jsou designovaná tak, aby prokázala určitou obecně platnou reakci na tyto zásahy v porovnání s pozadím individuální biologické variace;
- studie designované tak, aby určily důsledky specifických preventivních nebo terapeutických zásahů na jednotlivcích i komunitách;

a

- studie zabývající se lidským chováním, které se týká zdraví, za různých okolností a v různých prostředích. (62)

Výzkum na lidských subjektech může zahrnovat buď sledování nebo fyzickou, chemickou nebo psychologickou intervenci; nebo může také generovat záznamy nebo může používat již existující záznamy, které obsahují biomedicínské nebo jiné informace o osobách, které mohou nebo nemusí být identifikovatelné z těchto záznamů či informací. (62)

Definice klinického hodnocení Národního ústavu zdraví Spojených států amerických (The National Institutes of Health, NIH) zní takto:

Klinická hodnocení jsou jednou z forem klinického výzkumu, na kterém se podílí výzkumník nebo výzkumníci sledující jednoho člověka nebo skupinu lidí, a/nebo kteří shromažďují informace k zodpovězení vědeckých nebo lékařských otázek o bezpečnosti nebo případné prospěšnosti intervence jakou je léčba, použití prostředku, výukový koncept, tréninková metoda nebo změna chování. Klinické hodnocení je prospektivní biomedicínská nebo behaviorální studie lidských subjektů, která je designovaná k zodpovězení specifických otázek o biomedicínské nebo behaviorální intervenci (jakou jsou aplikace nových léčiv, léčby, prostředků, nebo použití známých léčiv, léčby nebo prostředků novými způsoby). (63)

- Klinická hodnocení jsou používána pro zjištění, zda biomedicínské nebo behaviorální intervence jsou bezpečné, účinné a efektivní.

- Za klinické hodnocení považujeme také behaviorální výzkum lidských subjektů zahrnující intervenci, která změní chování (například dieta, fyzická aktivita, kognitivní terapie atd.).
- Výzkum na lidských subjektech, který slouží k vývoji nebo k ohodnocení klinických laboratorních testů (zobrazovací nebo molekulární diagnostické testy) může být považován za klinické hodnocení v případě, že test bude použit pro lékařské rozhodování a nebude pro subjekty představovat větší než minimální risk. (63)

Odbor zdravotnictví a sociálních služeb (Department of Health and Human Services, DHHS) Spojených států amerických definuje klinické hodnocení jako kontrolovanou studii na lidských subjektech, která je navržena prospektivně ohodnotit bezpečnost a účinnost nového léčiva nebo prostředku nebo behaviorální intervence. (63)

Ve Sbírce zákonů Spojených států amerických, hlavě 45, části 46.102 (Code of Federal Regulations, Title 45, Part 46.102) nalezneme následující informace o výzkumu na lidských subjektech:

- Výzkum je definován jako systematická studie, zahrnující vývojový výzkum, testování a ohodnocení, která je designovaná tak, aby došlo k vývoji nebo k přispění ke generalizaci znalostí.
- Lidský subjekt je žijící osobou, o které zkoušející (buď profesionál, nebo student) prováděním výzkumu získá:
 - 1) informace prostřednictvím intervence nebo interakcí s touto osobou;
 - 2) identifikovatelné osobní informace.
- Intervence zahrnuje jak fyzické procedury, kterými jsou shromažďovány údaje (například odběry krve) a manipulace subjektu nebo životní prostředí subjektu, které jsou prováděny pro výzkumné účely.
- Interakce je definovaná jako komunikace nebo interpersonální kontakt mezi zkoušejícím a subjektem výzkumu. Tento kontakt zahrnuje osobní údaje: informace o chování, které nastane v době, kdy jednotlivec očekává, že se žádná sledování či záznamy neprovádějí; údaje, které jsou jednotlivcem poskytnuty pro specifické účely; údaje, které se dle očekávání jednotlivce, nezveřejní (například lékařské záznamy). (63) (64)

5. Důvody pro provádění klinického hodnocení

Kontrolní úřady (například Státní ústav pro kontrolu léčiv a úřady zastávající obdobné funkce) začaly v průběhu druhé poloviny 20. století pracovat specifičtěji, opatrněji, rozvázněji, klinická hodnocení začala být organizována nejen v místě vývoje léčivého přípravku, ale mezinárodně. Tyto významné kroky vedly k získání mnohem kvalitnějších informací o hodnoceném léčivém přípravku (léčivé přípravky se staly bezpečnějšími a účinnějšími), než bylo na začátku 20. století možné. Na druhé straně přispěly také ke vzniku mnoha etických otázek a sporných témat. Příkladem je provádění klinického výzkumu na snadno ovlivnitelné (vulnerabilní, zranitelné) nebo nedostatečně informované populaci, či provádění výzkumu nekompetentními zkoušejícími s velmi nízkou etickou, morální a vědeckou zodpovědností. Dále také například provádění klinického hodnocení v zemích, ve kterých nedochází ze strany odpovědných úřadů k řádné kontrole (nebo kontrolní úřad dokonce neexistuje) nebo zneužívání možnosti kompenzace nákladů spojených s účastí v klinickém hodnocení. (65) (66)

Získání kvalitnějších a validnějších informací o léčivech nemusí být jediným důvodem pro provádění klinického hodnocení. Důvody pro organizování mezinárodních klinických hodnocení mohou být následující:

- přístup k většímu počtu subjektů, které se klinického hodnocení účastní
- přístup k většímu počtu neléčených subjektů
- možnost spolupráce s větším počtem kompetentních zkoušejících
- shromažďování informací a dokumentace pro úspěšné marketingové uvedení léčivého přípravku na trh dané země
- nižší náklady na provádění klinického hodnocení v některých zemích
- rychlejší získání souhlasného stanoviska kontrolního úřadu pro léčiva (obdobného jako je například Státní ústav pro kontrolu léčiv v České republice)
- v některých zemích mají subjekty vyšší motivaci účastnit se klinických hodnocení (například z důvodu kvalitnější dostupné zdravotní péče) – početnější účast subjektů

- překonání rozdílů v dostupnosti určitých léčivých přípravků nebo postupů, které jsou pro úspěšné provedení klinického hodnocení potřebné
- upevnění vztahu zadavatele a instituce/lékaře
- zavedení hodnoceného léčivého přípravku do povědomí lékaře
- předat informace o hodnoceném přípravku lékaři v průběhu provádění klinického hodnocení (65) (66)

6. Co je informovaný souhlas?

Dle v současné době platného zákona o léčivech (Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů - § 51) se pro účely klinického hodnocení humánních léčivých přípravků se rozumí informovaným souhlasem projev vůle k účasti v klinickém hodnocení, který

- má písemnou formu, je opatřen datem a vlastnoručním podpisem subjektu hodnocení, je příslušně zdokumentován,
- je učiněn svobodně po obdržení podrobných informací o povaze, významu, dopadech a rizicích klinického hodnocení,
- je učiněn osobou způsobilou k jeho udělení, nebo pokud tato osoba není k udělení informovaného souhlasu způsobilá, jejím zákonným zástupcem; pokud zmíněná osoba není schopna psát, je přípustný ústní souhlas učiněný za přítomnosti alespoň jednoho svědka; o udělení takového ústního souhlasu musí být pořízen písemný záznam;
- text informovaného souhlasu musí být srozumitelný a v jazyce, kterému subjekt hodnocení dobře rozumí; prováděcí právní předpis stanoví rozsah údajů uváděných v informovaném souhlasu a způsob jeho poskytnutí.

Dle Směrnice správné klinické praxe (směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, článek č. 2) se informovaným souhlasem s účastí v klinickém hodnocení rozumí rozhodnutí, které musí mít písemnou formu, musí být datováno a podepsáno, musí být uděleno svobodně po obdržení podrobných informací o podstatě, významu, důsledcích a rizicích a musí být řádně zdokumentováno osobou, která je schopna souhlas udělit, v případě, že tato osoba není schopna udělit souhlas, zákonným zástupcem; v případě, že tato osoba není schopna udělit písemný souhlas, může ve výjimečných případech být udělen ústní souhlas za přítomnosti minimálně jednoho svědka, jak je stanoveno v legislativě jednotlivých států. Dle Směrnice správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996) vydané v červnu roku 1996 v rámci Mezinárodní konference o technických požadavcích pro registraci léčiv pro

lidské užití, odstavec č. 1.28) je informovaný souhlas proces, kterým subjekt dobrovolně stvrzuje svoji vůli k účasti v určitém klinickém hodnocení. Subjekt dobrovolně stvrzuje svoji vůli k účasti v určitém klinickém hodnocení po obdržení informací o všech aspektech klinického hodnocení, které jsou pro to, aby se subjekt rozhodl, důležité. Informovaný souhlas je písemně dokumentován (formulář informovaného souhlasu je opatřen podpisem a datem). V Mezinárodní etické směrnici pro biomedicínský výzkum na člověku (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 2002) vydané Radou pro mezinárodní organizace lékařských věd (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) ve spolupráci se Světovou lékařskou organizací (World Health Organization, WHO) nalezneme tuto definici informovaného souhlasu subjektu: Informovaný souhlas je rozhodnutí k účasti v klinickém hodnocení, které bylo učiněno kompetentní osobou, která obdržela nezbytné informace, která dostatečně porozuměla těmto informacím a která, s ohledem na tyto informace, dospěla k rozhodnutí bez donucování, nepatřičného ovlivňování, přesvědčování, nebo zastrahování. V Norimberském kodexu (Nuremberg code, 1947) se o informovaném souhlasu píše následující: Dobrovolný souhlas lidského subjektu je absolutně nezbytný. To znamená, že osoba, které se účast v klinickém hodnocení týká, by měla být právně způsobilá k udělení souhlasu; měla by být schopna se svobodně rozhodnout bez jakéhokoli násilí, podvodu, lži, pohrůzek, přehánění, nebo jiné formy omezení nebo nátlaku; a měla by mít dostatečné znalosti a schopnost pochopit tuto záležitost (účast v klinickém hodnocení), aby mohla porozumět této záležitosti a osvěceně se rozhodnout. Aby k porozumění a osvěcenému rozhodnutí pokusným subjektem mohlo dojít, musí být informován o podstatě, trvání a účelu pokusu, o metodách a prostředcích, kterými bude pokus prováděn, o jakémkoli odůvodnitelně očekávanému nepohodlí a rizicích; a o účincích které na její zdraví nebo osobu mohou během pokusu vyvstat. Povinnost a zodpovědnost za zajištění kvality souhlasu leží na každé osobě, která zahajuje, řídí nebo vykonává experiment. Je to osobní povinnost a odpovědnost, která nesmí být beztrestně delegována na jiné. (67)

7. Význam používání informovaného souhlasu v klinickém výzkumu

Jak dochází k tomu, že je výzkum na lidské bytosti právně, sociologicky a eticky ospravedlnitelný? Klíčem k účasti lidského subjektu ve studii a k zahájení klinického hodnocení je informovaný souhlas lidského subjektu. Udělení informovaného souhlasu je vlastně právní postup, který má za cíl zajistit, aby byly naplněny tři nutné roviny: etická, socio-právní a osobní. (68) (4)

Rovina osobní: Subjekt či zdravý subjekt výzkumné studie uděluje svobodný a informovaný souhlas

Socio-právní rovina: Účast subjektu v klinickém hodnocení a provádění výzkumu na tomto subjektu je právně a sociálně přijatelné.

Etická rovina: Výzkum musí být eticky ospravedlnitelný.

Otázkou je, zda jsou vždy tyto roviny v souladu. Pro příklad popíši následující situaci:

v případě, že subjekt či zdravý člověk souhlasí s účastí v klinickém hodnocení, ale z výsledků klinického hodnocení nebude mít pravděpodobně nikdy prospěch ani on a dokonce ani nikdo ve státě, ve kterém žije, etická rovina není naplněna, a tudíž by toto klinické hodnocení nemělo být prováděno. (68) (4) Dalším příkladem je situace, kdy v rozvojovém státě je klinické hodnocení prováděno, avšak v zemi vyspělé, ze které zadavatel pochází, je z různých důvodů (například z nedostku informací pro ohodnocení bezpečnosti hodnoceného léku) zahájení provádění klinického hodnocení kontrolními úřady zamítnuto. Za zmínku stojí například i výrazný nepoměr v počtu zařazených subjektů v rozvojových zemích v porovnání se zeměmi vyspělejšími, ve kterých je například cena provádění klinického hodnocení o několik řádů vyšší.

8. Příznivci a odpůrci informovaného souhlasu

Větší či menší zmínky o informovaném souhlasu subjektu hodnocení obsahují všechny novodobé etické kodexy i legislativy vyspělých zemí. (4)

Názor, který obhajuje používání písemného informovaného souhlasu nejen v oblasti klinického hodnocení je, že nebylo vynalezeno nic lepšího, žádný jiný postup, který by zabránil porušování autonomie a rizikovému experimentování na člověku. Tím není řečeno, že používání písemného informovaného souhlasu nemá svá úskalí. Používáním písemného informovaného souhlasu a všech postupů, které musí být dodrženy, se zvyšuje kvalita provedení klinického hodnocení a dochází tak ke snížení počtu tzv. odchylek od protokolu. Písemný informovaný souhlas slouží lékařům mimo jiné i pro přesnější a důkladnější definování rizik pro konkrétní subjekt. Může také zvyšovat důvěryhodnost výzkumné studie. Záměrně je psáno, že může důvěryhodnost zvyšovat, protože délka a komplikovanost tohoto dokumentu může mít za následek i opak. (4)

Odpůrci a kritici používání písemného informovaného souhlasu argumentují těžkopádností, komplikovaností a časovou náročností, která podle nich nemá valného významu, zbytečně obtěžuje nejen subjekt, ale i lékaře. Ti, kteří odmítají informovaný souhlas a vše, co s tímto dokumentem souvisí, také uvádějí, že pro spravedlnost a principy je v jejich vidění této problematiky mnohem větší prostor, protože by mnohem více záleželo na osobnostních kvalitách lékařů a jejich pochopení subjektu (nepoužívání písemného informovaného souhlasu, ponechání zodpovědnosti za etické provedení klinického hodnocení na zkoušejících). (4)

9. Principy informovaného souhlasu od subjektu hodnocení

Jak je uvedeno výše, všechny současné etické kodexy i legislativy všech vyspělých zemí obsahují pravidla pro získání informovaného souhlasu od subjektu hodnocení.

Mezi nejvýznamější etické kodexy jsou považovány Norimberský kodex (1947), který je prvním poválečným kodexem, týkajícím se biomedicínské etiky a dále Helsinská deklarace, která byla v minulých desetiletích mnohokrát aktualizována a jedna z jejích posledních aktualizací se stala základním stavebním kamenem pro vznik Směrnice správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996) a legislativy vztahující se k biomedicínskému výzkumu v mnoha vyspělých zemích.

Principy helsinské deklarace, které jsou zíměny v aktualizaci z roku 1996, tvoří základní páteř všeobecně uznávané Směrnice správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996). Tato směrnice byla inspirací pro vznik mnoha národních legislativ, které se klinickým výzkumem zabývají. Pozdější aktualizace Helsinské deklarace nejsou všeobecně přijímány. Za kontroverzní témata jsou například považovány otázky použití placeba či nárok na léčbu i po ukončení účasti subjektu v klinickém hodnocení.

V příloze č. 1 této disertační práce jsou uvedeny základní principy Norimberského kodexu a Helsinské deklarace v souvislosti s informovaným souhlasem. V Helsinské deklaraci z roku 1964 je patrný benevolentnější přístup k nutnosti obdržet informovaný souhlas, který se rozhodně neinspiroval striktními principy, které jsou zaneseny v Norimberském kodexu. Pozdější aktualizace Helsinské deklarace se stávají striktnějšími a propracovanějšími.

10. Principy klinického hodnocení v souvislosti s informovaným souhlasem v celosvětovém pojetí

Základními principy, kterými se provádění klinického výzkumu v současném západním světě řídí, jsou respekt k autonomii, konání dobra, spravedlnost a efektivita (ve smyslu porovnání přínosů a rizik či nepohodlí, které mohou subjektu či zdravému člověku v průběhu účasti vznikat). Nejsilnějším a nejvíce diskutovaným principem je právě respekt k autonomii¹⁰. To, co chce subjekt či zdravý, dobrovolně se účastnící člověk (subjekt hodnocení), co si subjekt hodnocení o účasti ve výzkumu myslí, je důležitější než to, co si myslí lékař, rodina, či ostatní. (46)

Je podstatné zmínit, že v některých zemích (zvláště východních, rozvojových) je pro nás tak samozřejmý princip autonomie i v dnešní době odsunut do pozadí a o subjektu hodnocení je rozhodováno více kolektivně. Rodina, lékaři či specifické kulturní zvyky určují postup léčby a nakládání se subjektem hodnocení. Hodnoty, které mohou v různých částech světa ovlivňovat rozhodování o subjektu hodnocení či informování o skutečnosti jsou pro nás, kteří jsme vyrostli v kultuře západního světa, překvapující. V Japonsku se ještě dnes může běžně objevit převaha kolektivního zájmu rodiny nad zájmem jednotlivce. Ti, kteří vyznávají Šintoismus, věří, že zmínkami o nemoci či smrti jsou nemoc či smrt přivolávány a proto se o nich nemá mluvit – subjekt tedy není o svém stavu pravdivě informován. V oblastech Vietnamu či Filipín je vyjádření jakéhokoli nesouhlasu lékaři vnímáno negativně a vyvolává disharmonii či je vyjádřením pohrdání, což může neblaze ovlivnit proces získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení. V jiných ostrovních oblastech je západní medicína vnímána jako autokratická. Celostní přístup k nemoci a kolektivní odpovědnost za léčbu jsou principy vyznávané na Havaji. Na Samoi například dochází k určení tzv. rozhodčího při léčbě, subjekt nechce být tázán na názor a raději podléhá direktivním radám lékaře. Ženy v muslimských zemích nemohou být do výzkumného projektu zařazeny bez souhlasu manžela. Jak k tomu došlo, že ve světě existují v tak významné záležitosti, takové odlišnosti? Mezi jasné příčiny jsou řazeny rozdílná socio-kulturní úroveň,

¹⁰ Pojem „autonomie“ pochází z řeckého *autos* (já, sám, sebe) a řeckého *nomos* (vládnout, řídit).

dlouhodobě odlišná ekonomická úroveň a rozvoj společnosti, naprosto odlišné postavení a úloha rodiny či skupiny ve smyslu přežití jedince, vliv náboženství, celkový rozvoj společnosti. (46)

Při porovnání různých názorů na proces získání informovaného souhlasu subjektu se nabízejí následující otázky: Je jisté potlačení autonomie opravdu tak nepochopitelné, jak by se nám, kteří jsme vyrostli v „západním“ světě, mohlo zdát? Je autonomie člověka, který je například ve velmi špatném fyzickém i psychickém stavu převezen do nemocnice, skutečně tak pevná a neotřesitelná? Jak je na tom autonomie lékaře, odborníka, který je náhle hospitalizován a je mu diagnostikována závažná choroba neurologické podstaty? Je tento otřesený lékař sto se autonomně o své léčbě rozhodnout nebo by možná i přes to, že je sám lékařem, rád promluvil o možnostech léčby se svými blízkými? Jsou nám principy „cizích“ kultur, které autonomii potlačují skutečně tak vzdáleny? (69)

Lékař Tata navrhuje, že by byl každý subjekt tázán na existenci osoby blízké, která by mu s rozhodováním o léčbě mohla pomoci a která bude zároveň informována o všech rozhodnutích subjektu, která se léčby týkají. Dokument informovaného souhlasu by mohl obsahovat informace, ve kterých by subjekt potvrdil nebo odmítl možnost konzultace s touto osobou blízkou. (69)

Byli by lidé, kteří mají sklony být více vulnerabilní, ochránění od rozhodování, které by je později mrzelo, nebo by si je vyčítali?

Důraz odborné i laické veřejnosti na skutečně odpovídajícím získání informovaného souhlasu je skutečně silný. V některých částech světa (např. USA) dochází například k natáčení procesu získání informovaného souhlasu nejen proto, aby došlo k ochraně subjektu, ale také proto, aby byl ochráněn lékař, který může být lehce nařčen z nedostatečně provedeného získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení. Dalším důvodem, proč k natáčení celého procesu dochází, je, že subjekt zpravidla velmi, velmi rychle zapomene, o čem s lékařem hovořil. Informace, které byly během procesu získání souhlasu zmíněny a které byly také natočeny, si může doma opakovaně pustit, informace si ujasnit, připomenout si je a případně se také znovu ptát či je diskutovat s nejbližšími členy rodiny dle potřeby. Rozdíl mezi účastí blízkých na rozhodování o účasti v klinickém hodnocení ve smyslu, ve kterém tuto možnost

prezentuje lékař Tata a mezi tím, jak je tato možnost využívána v asijských kulturách, je v dobrovolnosti. (69)

Například na Taiwanu je účast rodiny při rozhodování o zdravotním stavu pacienta nutná. Pacient si nemůže vybrat, zda tuto skutečnost konzultovat chce, nebo nechce, tato podmínka je dokonce zanesena v místní legislativě: lékař je povinen informovat pacienta, jeho zákonného zástupce, partnera či ostatní příbuzné o plánované léčbě, rizicích, očekávané úspěšnosti léčby. V Hongkongu jsou například o diagnóze nejdříve informováni rodinní příslušníci, pacient je informován až následně. Společně potom rozhodují o léčbě. Existují vědci, kteří tvrdí, že by západní model, který je založen na vztahu lékař-pacient měl být nahrazen vztahem lékař-rodina-pacient. Vliv rodiny na rozhodování o účasti subjektu v klinickém hodnocení či jiných rozhodutích, které se týkají léčby, a zdravotního stavu subjektu nebyl doposud dostatečně vědecky zkoumán. V Taiwanské studii Mei Ling-Lin a jeho spolupracovníci zkoumají představy a očekávání subjektu v souvislosti s vlivem rodiny na proces získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení. (70) Většina subjektů (75%) studie uvedla, že obdrželi informace o studii v rámci procesu získávání informovaného souhlasu spolu s jejich rodinnými příslušníky. Více než polovina subjektů (52,5%) uvedla, že jejich účast v procesu získávání informovaného souhlasu byla větší než účast jejich rodinných příslušníků. Třetina subjektů (30%) tohoto výzkumu uvedla, že jejich participace při získávání informovaného souhlasu byla stejná, jako jejich rodinných příslušníků. A 17% dotazovaných uvedlo, že jejich vliv v procesu získání informovaného souhlasu byl menší, než vliv jejich rodinných příslušníků. 40% subjektů si přálo, aby se v procesu získání informovaného souhlasu a rozhodování o jejich zdravotním stavu více podílela rodina. Pouze 10% subjektů uvedlo, že je míra vlivu jejich rodinných příslušníků na proces informovaného souhlasu překvapila. (70)

Je jisté, že proces získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení nemusí být vždy vhodný pro ten a ten konkrétní subjekt. Lze tento proces zlepšit? Jak? Měli bychom se inspirovat jinými kulturami? Přál by si typický subjekt v Evropě, aby byli procesu informovaného souhlasu přítomni jeho manželka a děti? Cítil by se lépe nebo naopak v ohrožení? Jsou subjekty v Evropě či Americe zvyklí otevřeně o svém zdravotním stavu hovořit s rodinou? Je rodina

ve „vyspělém“ západním světě natolik silná, aby tuto tíhu zvládla? Existuje vůbec ještě rodina v klasickém modelu, jak ji známe z minulosti? Jak lze proces získávání informovaného souhlasu zlepšit? To jsou otázky, které bude nutno v blízké budoucnosti zodpovědět, náležitě zkoumat a aktivně o nich diskutovat. Helsinská deklarace (2008) v odstavci č. 22 připouští, že v případě účasti subjektu v klinickém hodnocení mohou být konzultváni rodinní příslušníci či vedoucí určitých komunit. Je zde ale řečeno, že v i v tomto případě musí subjekt s účastí dobrovolně souhlasit. Vědecké objevy zvláště v biomedicíně kráčí každým dnem mílovými kroky kupředu. Etické otázky spojené s účastí subjektů ve studiích zkoumajících tyto nové objevy musí být odpovědně diskutovány.

Mezi další významnou odlišnost můžeme řadit například neochotu subjektů žijících na Středním Východě podepsat dokument informovaného souhlasu. Dle Silvermana těmto subjektům naprosto stačí udělit ústní souhlas a přijde jim naprosto nepodstatné něco podepsovat. (71) V Burkina Faso například subjekty neudělí souhlas, pokud je ve studii odebírání krevních vzorků. V asijských zemích je lékař v takové úctě, že se subjekty nejsou zvyklé ptát, natož účast ve studii odmítnout. Subjekty svému lékaři bezmezně důvěřují. Jak tedy může být proces získání informovaného souhlasu adekvátně proveden, když se zkoušející neujistí, zda subjekt informacím rozumí? (72)

Procesy získání informovaného souhlasu s ohledem na místní kulturní a sociální odlišnosti musí být studovány v globálním měřítku tak, aby docházelo ke zlepšení efektivnosti tohoto procesu a zvýšení bezpečnosti prováděných klinických hodnocení.

11. Motivace subjektu k účasti ve výzkumné studii

Zamysleme se nad tím, proč se lidé účastní výzkumné studie. Jaké mají nebo mohou mít důvody, jaké pohnutky je mohou vést k tomu, že se rozhodnou studie účastnit nebo naopak do ní nevstupovat? Jaké prostředky musí subjekt účastníci se výzkumné studie vynaložit, aby splnil podmínky účasti? Co pozitivního přinese účast ve studii samotné účastníci se osobě?

Jiná situace je v tzv. intervenčním klinickém hodnocení, jiná pak v neintervenční studii. Rozdílně nahlížíme na pouhý sběr informací ze zdravotnické dokumentace (např. retrospektivně), jinak posuzujeme komplikované, několikaleté, mezinárodní, intervenční klinické hodnocení ojediněle se vyskytující choroby. Odlišně také přistupujeme v porovnání se subjekty ke zdravým dobrovolníkům účastnícím se studie.

V odstavci k) a l) přílohy č. 2 k Vyhlášce č. 226/2008 Sb. je uvedeno, že v průběhu poučení subjektu klinického hodnocení a v písemném informovaném souhlasu by mělo být uvedeno, jaké výdaje a výše odměny může subjekt v průběhu účasti klinického hodnocení očekávat. Významným motivačním prvkem mohou být právě odměny za účast nebo kompenzace výdajů v průběhu výzkumu.

Platby či kompenzace subjektům klinických hodnocení není jev nový. Známe je od samotných počátků testování léčiv a lékařských postupů. V minulosti byla kontroverze provádění naprosto nekontrolovaného hodnocení léčiv a provádění plateb či kompenzací účastnícím se subjektům mnohem vyšší než dnes. Příkladem může být studie léčby žluté zimnice z roku 1900, během které americký lékař platil subjektům 100 dolarů ve zlatě za to, že se nechají „kousnout“ nakaženými komáry a dalších 100 dolarů ve zlatě v případě, že u nich choroba propukla. V roce 1820 požádal americký lékař absolutně neléčeného subjektu trpícího postřelením do žaludku o příležitost studovat jeho zranění po dobu jednoho roku. Za tuto možnost mu nabídl 150 dolarů. Provádění plateb a kompenzací subjektům klinického hodnocení je rozšířenější, než se na první pohled může zdát. K nim dochází během všech fází a typů klinických hodnocení bez ohledu na rozdíly v analýze rizik a přínosů (risk / benefit analysis). (73) (74) (75) (76)

Co vlastně pojem „kompenzace výdajů subjektů klinického hodnocení“ znamená? Je to způsob vyrovnání za výdaje a nepohodlí, které jsou spojeny s účastí ve výzkumu? Měly by být do těchto plateb zahrnuty nejen přímé náklady, ale i náklady nepřímé? Je kompenzace výdajů subjektům výzkumu také nástroj, jak zjevně (nebo i skrytě) motivovat další subjekty výzkumu k účasti v klinickém hodnocení? Jak stanovit, kdy se jedná o přiměřenou kompenzaci výdajů subjektům klinického hodnocení a kdy se o přiměřenou kompenzaci nejedná? (77)

Měli by být placeni nemocní subjekty nebo jen zdraví dobrovolníci účastníci se klinického hodnocení? Lze v případě multicentrických klinických hodnocení uplatnit princip kompenzací nebo/a plateb subjektům pouze v některých 'centrech' (místech provádění hodnocení) a v jiných ne? V odborných kruzích se objevují velmi rozdílné názory na uvedené otázky. Můžeme také s jistotou říci, že pro stanovování výše plateb či kompenzací neexistuje jednotný postup, ani jednotná kritéria. (74)

Základními principy, kterými je třeba se při stanovení přiměřenosti jakýchkoli plateb v klinickém hodnocení řídit, je individuální přístup ke všem zúčastněným osobám či právním subjektům a přísně specifická analýza daného klinického hodnocení a lokality, ve které bude hodnocení prováděno. (74) (77)

V tabulce č. 1 níže (strana 47) je uveden podrobný rozpis důvodů, které vedou k provádění plateb subjektům, kteří se účastnili klinického hodnocení.

Informace (více či méně podrobné) o kompenzacích výdajů subjektů klinického hodnocení bývají uvedeny v písemném informovaném souhlasu a také ve smlouvě o klinickém hodnocení (smlouva mezi zadavatelem a zdravotnickým zařízením/zkoušejícím). Oba tyto dokumenty (a také další dokumenty, jejichž seznam a obsah je zmíněn ve Vyhlášce o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků 226/2008 Sb.) jsou předkládány etickým komisím k posouzení.

Tabulka č. 1: Důvody, proč jsou poskytovány platby subjektům klinického hodnocení.

Důvod, proč jsou platby poskytovány	Komentář
Nutná pobídka k zařazení odpovídajícího množství subjektů.	Existují pouze velmi obecné informace o tom, jak velkou úlohu hrají monetární kompenzace na zvyšování počtu zařazených subjektů v porovnání s jinými výhodami, jako jsou dostupnost kvalitní zdravotní péče a úspěšná léčba nemoci.
Stimul k překonání výše nákladů, které jsou s účastí spojeny, netečnosti, a nedůvěry subjektů nebo v případě velmi vzácně se vyskytujícího typu subjektů.	Peníze nejsou prostředkem k překonání všech bariér, které brání k docílení požadovaného počtu zařazených subjektů. Naopak, mohou vyvolávat nedůvěru, podezíravost.
Kompenzace výdajů (a případně i ušlé mzdy, nákladů nepřímých), které jsou s účastí spojeny přímo i nepřímo, odstranění finanční bariéry, která může v případě určitých sociálních skupin, existovat.	Ne u všech subjektů dochází ke kompenzaci výdajů. Míra kompenzace závisí na individuální situaci subjektu.
Spravedlivá kompenzace nákladů a nepohodlí, které jsou s účastí v klinickém hodnocení přímo spojeny .	Je velmi obtížné monetizovat (vyčíslit penězi) určité náklady (nepohodlí, čas strávený účastí v klinickém hodnocení)

(74)

Etické komise by měly mimo jiné také zajistit, aby nedocházelo k nežádoucí motivaci subjektů k účasti v klinickém hodnocení a k případnému znehodnocení informací získávaných v průběhu klinického hodnocení a dalším negativním jevům, ke kterým při nepřiměřené kompenzaci nákladů subjektům dochází.

V případě, že není dodržen individuální přístup k subjektům při stanovování výše kompenzace pro jednotlivé subjekty a také pokud životní úroveň v lokalitách, ve kterých je klinické hodnocení prováděno není vzata při plánování klinického hodnocení v potaz a není-li dostatečně a věrohodně zaznamenáno, jaké jsou skutečné náklady subjektu, může docházet k nadměrným, nepřiměřeným platbám subjektům účastnícím se klinického hodnocení a tudíž k nepřiměřené motivaci k účasti v klinickém hodnocení.

Příkladem může být uplatňování paušálních výpočtů při kompenzaci náhrad nákladů za účelem zjednodušení procesu provádění kompenzace nákladů subjektům. V určitých typech klinických hodnocení je otázkou, zda vůbec kompenzaci nákladů subjektům provádět v jakékoli podobě. (77)

Subjekt či skupina subjektů, kteří jsou jakkoli nevhodně motivováni k účasti v klinickém hodnocení, mohou poskytovat velmi zkreslené informace o svém zdravotním stavu nejen při pravidelných návštěvách (návštěvy v rámci klinického hodnocení) u zkoušejícího, ale i při vyplňování dokumentace klinického hodnocení (deníky subjektu, dotazníky subjektu a další obdobné dokumenty). Zdraví subjektu může být v důsledku poskytování úplně nebo částečně nepravdivých informací ohroženo stejně jako zdraví ostatních již zařazených nebo následně zařazených subjektů. Důsledkem také je, že se kvalita získávaných informací snižuje, celkový obraz hodnoceného přípravku je nepravdivý. Nejen finančně velmi nákladný projekt klinického hodnocení ztrácí na validitě. Při platbách, které mohou subjekt nepřiměřeně motivovat k účasti, dochází k narušení a ovlivnění autonomního postavení subjektu, samostatného a svobodného rozhodnutí pro účast v klinickém hodnocení. Obecně je kompenzace přímých nákladů subjektům velmi rozšířena a nesetkává se s negativními reakcemi zkoušejících ani zadavatelů. (73)

Kompenzace nákladů nepřímých se ovšem s negativními reakcemi setkává. Důvodem je obtížnost kvantifikace a monetizace (vyčíslení) nepřímých nákladů. (77)

Zvláštní částí problematiky kompenzace nákladů spojených s účastí ve studii je kompenzace nákladů a nepohodlí pro nezletilé subjekty.

Pro ilustraci tématu kompenzace nákladů spojených s účastí v klinickém hodnocení uvádím případovou studii (73), kterou provedli Margaret L. Russell, Donna G. Moralejo and Ellen D. Burgess (Univerzita Calgary, Kanada). Margaret L. Russell, Donna G. Moralejo and Ellen D. Burgess se zajímali o názory zdravých dobrovolníků na tuto problematiku. Podle nich mají platby významnou úlohu při motivaci k účasti, ale zdůrazňují negativní postoje odpovědných autorit (authority, které jsou například obdobné našemu Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a etickým komisím). Cílem jejich studie bylo zjistit názory zdravých lidí účastnících se klinického hodnocení na problematiku plateb subjektům klinického hodnocení. Zajímali se též o nepohodlí subjektů a o rizika spojená s účastí v klinickém hodnocení. Zdraví dobrovolníci byli tázáni během účasti ve studii dvakrát: při první návštěvě zdravého dobrovolníka tedy při zařazení do klinického hodnocení a při jeho poslední návštěvě (2 měsíce po zařazení do klinického hodnocení).

Zdraví dobrovolníci (věkové rozmezí 22-52 let, 41% byly ženy, 40% s univerzitním vzděláním, 41% se zkušeností s profesí ve zdravotnickém prostředí, 10% se již v minulosti účastnilo klinického hodnocení, 80% ohodnotilo své zdraví jako výborné nebo velmi dobré) vyjádřili své názory následujícím způsobem:

- 67 z celkového počtu 72 dotazovaných zdravých dobrovolníků odevzdalo dotazník při první návštěvě (při zařazení). 54 dobrovolníků (z celkového počtu 67, kteří vyplnili a odevzdali dotazník při zařazení) odevzdalo dotazník při ukončení klinického hodnocení.
- 43,3% dotazovaných zdravých dobrovolníků odpovědělo, že souhlasí s platbami během klinického hodnocení.
- 33,8% dotazovaných zdravých dobrovolníků odpovědělo, že souhlasí s platbami za čas strávený účastí v klinickém hodnocení.
- 23,8% dotazovaných zdravých dobrovolníků odpovědělo, že souhlasí s platbami pouze v případě, že se jedná o účast zdravých dobrovolníků (a ne subjektů, kteří jsou zařazeni v důsledku své nemoci).

- 26,6% dotazovaných zdravých dobrovolníků odpovědělo, že souhlasí s platbami pouze v případě, že se jedná o subjekty, kteří se klinického hodnocení účastní z důvodu jejich nemoci.
- Komentáře dotazovaných ukázaly, že dotazovaní rozumí přínosům a problémům, které jsou spojeny s prováděním plateb subjektům či zdravým dobrovolníkům (témata, která se v komentářích objevovala, nalezneme podrobně rozepsány v tabulkách č. 2 a 3, které jsem vytvořila podle uvedené studie).

Tabulka č. 2: Obecné názory v komentářích zdravých dobrovolníků účastnících se randomizovaného klinického hodnocení očkovacího přípravku a studie názorů na provádění plateb v klinických hodnoceních.

Téma	Obecné názory v komentářích subjektů této studie
Benefity	Prospěch pro společnost
	Pocit, že koná dobrou věc
	Prospěšný vliv účasti na subjektovo zdraví
Nevýhody	Časová náročnost účasti
	Finanční náročnost účasti
	Nepohodlí
	Riziko poškození zdraví

(73)

Tabulka č. 3: Názory týkající se plateb během klinických hodnocení v komentářích zdravých dobrovolníků účastnících se randomizovaného klinického hodnocení očkovacího přípravku a studie názorů na provádění plateb v klinických hodnoceních.

Téma	Názory týkající se plateb v komentářích subjektů této studie
Benefity	Zvýšení náboru subjektů
	Motivace a ocenění subjektů
Nevýhody / problémy	Zkreslení výsledků
	Podnět k neetickému jednání
	Zvýšení nákladů na výzkum
	Zvýšení ceny přípravku
Podmínky, za kterých jsou platby akceptovatelné	Zlepšení problematického náboru subjektů
	Zajištění rovnoměrného a spravedlivě rozloženého náboru subjektů
	Kompenzace nákladů subjektů
	Kompenzace při poškození zdraví v souvislosti s účastí v klinickém hodnocení
Povaha ocenění	Penězi
	Jinak než penězi

(73)

Aktuální situace

Ve Směrnici správné klinické praxe (ICH GCP 1996) je uvedeno:

- Etické komise posuzují výši plateb a způsob plateb subjektům tak, aby bylo zajištěno, že nedojde k nátlaku nebo nepřiměřenému ovlivňování subjektů klinického hodnocení. Platby by měly být rozděleny poměrně a neměly by být propláceny až při ukončení klinického hodnocení (ICH GCP 1996, sekce 3.1.8).
- Etické komise musí zajistit, že informace týkající se plateb subjektům (včetně způsobu provádění plateb, výše plateb a specifikace poměrného rozdělení plateb) budou každému subjektu klinického hodnocení jasně sděleny

a budou též součástí textu příslušného informovaného souhlasu - a to jak v písemné, tak ústní formě (ICH GCP 1996, sekce 3.1.9).

Z Vyhlášky o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (Sbírka zákonů České republiky č. 226 / 2008), jejíž obsah vychází ze Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 a Směrnice Komise 2005/28/ES ze dne 9. dubna 2005 (implementující a odkazující na pravidla a principy Směrnice správné klinické praxe) vyplývá, že musí platit následující principy vztahující se k problematice náhrad nákladů subjektům:

- Etické komisi jsou předkládány podrobné informace o kompenzacích výdajů a odměnách pro subjekty hodnocení.
- Kompenzace by neměly přesahovat výdaje vynaložené subjektem hodnocení.
- Výše odměny pro subjekty hodnocení odpovídají povaze klinického hodnocení, a to zejména ve vztahu k těm výzkumným úkonům, z nichž nemá subjekt hodnocení přímý prospěch.

Pokyn Státního ústavu pro kontrolu léčiv (KLH 11 platný od 1. srpna 1998, odstavce 3.1.8 a 3.1.9) vyjadřuje obdobná pravidla, jako vyhláška 226/2008 Sb. a totožné jako Směrnice správné klinické praxe (jedná se o překlad textu kapitoly 3 ze Směrnice správné klinické praxe vydané 1. května 1996 Mezinárodní konferencí pro harmonizaci).

Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech, 378/2007 Sb.) ze dne 6. prosince 2007 stanovuje povinnost posuzovat výši a případně zajištění odměn či kompenzace subjektům hodnocení etickým komisím pro multicentrická klinická hodnocení. Tato povinnost (dle paragrafu 54 odstavce 2 a 3) nepřipadá místním etickým komisím (etické komise, které byly ustaveny zdravotnickými zařízeními).

V případě, že se rozhodneme zkoumat způsob plateb a kompenzací subjektům klinických hodnocení, zjistíme, že skutečně podrobné praktické studie týkající tohoto tématu neexistují. Podrobnými praktickými studiemi myslím například studii výše kompenzace v závislosti na typu klinického hodnocení a zvolených lokalit, ve kterých se studie realizují. Zjistíme také, že z dostupných databází klinických hodnocení nevyplývá k jakým platbám či kompenzacím dochází v

jednotlivých hodnoceních a fázích klinických hodnocení a ani nejsou dohledatelné rozdíly v těchto způsobech mezi jednotlivými centry (místa provádění klinického hodnocení).

Osobní odpovědnost pracovníků, kteří se profesně zabývají klinickým hodnocením, je nasnadě. Jakémukoli provádění plateb subjektům a zdravým dobrovolníkům, kteří se účastní klinického hodnocení, by měla předcházet důkladná analýza klinického hodnocení, lokality, ve které je klinické hodnocení prováděno (sociální, kulturní a ekonomická úroveň dané lokality) a skutečných nákladů jednotlivých subjektů. Etické komise pro multicentrická hodnocení by neměly zapomínat na nutnost objasnění procesu plateb či kompenzací subjektům v případě, že z obsahu předložené dokumentace nevyplývá jasný postup stanovení výše plateb a kompenzací subjektům. Etické komise pro multicentrická hodnocení by měly být informovány v případě jakékoli změny v procesu kompenzací a/nebo plateb subjektům hodnocení. Střet zájmů, nepřiměřená motivace subjektů a zdravých dobrovolníků k účasti v klinickém hodnocení, negativní ovlivňování jejich autonomie, jsou jevy, které by se v průběhu provádění klinického hodnocení neměly objevit.

12. Manipulace, nátlak a přesvědčování při získávání informovaného souhlasu

O manipulaci, nátlaku, či násilí při získávání informovaného souhlasu čteme téměř ve všech etických kodexech a legislativě, která se výzkumu s účastí subjektů či zdravých dobrovolníků týká. Příkladem je Vyhláška o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (226/2008 Sb.), ve které můžeme číst následující: „při získávání informovaného souhlasu nesmí být subjekt hodnocení nepatříčně ovlivňován k účasti nebo pokračování v klinickém hodnocení“. Ve Směrnici správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996) vydané v červnu roku 1996, která má kořeny v Helsinské deklaraci je psáno: „zkoušející ani jiní pracovníci podílející se na provádění výzkumu by neměli nutit nebo nepřipustně ovlivňovat subjekt k účasti či pokračování účasti v klinickém hodnocení“.

Důležité je si také uvědomit, kdo jsou snadno ovlivnitelné či zranitelné (vulnerabilní) osoby. Tyto osoby by neměly být do klinického hodnocení zařazeny a mělo by být vynaloženo nemalé úsilí takové osoby rozpoznat. Dle Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) jsou to tyto osoby:

- Osoby, jejichž ochota dobrovolně se účastnit klinického hodnocení může být nepřiměřeně ovlivněna očekáváním, ať už oprávněným či nikoli, výhod spojených s účastí.
- Osoby, jejichž ochota dobrovolně se účastnit v klinickém hodnocení může být nepřiměřeně ovlivněna očekáváním, ať už oprávněným či nikoli, odvetné reakce v jakékoli hierarchii výše postavených osob, která by následovala v případě odmítnutí účasti. Příkladem osob patřících do takových hierarchálních skupin jsou: zdravotníci, farmaceuti, studenti, pracovníci ve farmaceutickém průmyslu, vojáci, vězni.
- Osoba trpící nevyléčitelnou chorobou
- Osoba žijící v pečovatelském domě
- Osoba nezaměstnaná
- Osoba velmi chudá
- Osoba v nouzové, krajní situaci
- Osoba patřící do minoritního etnika

- Osoba bez domova
- Kočovníci
- Uprchlíci
- Nezletilí
- Osoby, které nejsou neschopny souhlas udělit

Zamysleme se nad tím, zda je tento výčet snadno ovlivnitelných, snadno zranitelných resp. vulnerabilních osob dle Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) kompletní a zda třeba neexistují ještě jiné skupiny osob, které by mohly být obětí neetického zacházení při získávání informovaného souhlasu.

Je přípustné získat souhlas k účasti v klinickém hodnocení od tzv. premedikované osoby, která užívá například sedativa nebo léky tlumící bolest, které mohou ovlivnit její úsudek? Odpověď, která se nabízí, je, že tento postup není správný. Je ale na druhou stranu správné tuto medikaci před získáním souhlasu vysadit proto, aby se subjekt mohl rozhodnout skutečně svobodně a bez účinků farmak? Nemůže být už takové vysazení medikace jakýmsi nátlakem na subjekt, aby například medikaci tišící bolest získal co nejdříve a souhlas poskytnul i přes to, že má z účasti ve studii obavy? Jaký by tedy měl být správný postup?

V některých případech může ale naopak premedikace zvýšit schopnost subjektu rozhodovat se. Premedikace může poskytnout úlevu od bolesti, úlevu od emocionálního strádání a subjekty se potom mohou plně soustředit na své rozhodnutí. Pokud ale premedikace ovlivňuje schopnost subjektu se soustředit, poslouchat, pochopit informace o rizicích, přínosech či významu studie, nebo ovlivňuje schopnost subjektu komunikovat, je získání informovaného souhlasu sporné a takto získaný informovaný souhlas není platný. Léky, které zmírňují utrpení subjektu (například léky proti bolesti), by neměly být nikdy za účelem získání informovaného souhlasu, vysazeny. (5)

Jsou všichni lidé (i ti s nejnižším vzděláním), schopni dostatečně pochopit předávané informace? Mnoho subjektů si po určité době ani nepamatuje, že vůbec informovaný souhlas poskytli. Mnoho studií prokázalo, že všichni lidé způsobilí k právním úkonům, i přes nižší vzdělání, jsou při citlivém a odpovídajícím podání relevantních informací o klinickém hodnocení schopni

počítat rizika, účel, přínos a náklady spojené s účastí ve výzkumu a autonomně se rozhodnout. Je evidentní, že lidé, kteří jsou pod vlivem stresu, nemusí být na sto procent schopni zcela splnit podmínky pro udělení informovaného souhlasu. Tato situace vyžaduje citlivé posouzení zkoušejícího, který je za odpovídající postup získání informovaného souhlasu subjektu zodpovědný. (5)

Za velmi diskutabilní je považováno sdělování detailních informací o rizicích účasti ve studii. Odpůrci hovoří o stresu a strachu, který je vyvolán sdělováním informací o rizicích účasti ve studii, které mohou zahrnovat také úmrtí, alergické reakce či vyvolání rakovinného bujení. Bylo provedeno mnoho studií, které se snažily dokázat, že účastníci studie, kteří obdrželi kompletní informace o rizicích účasti, trpí v jejím průběhu větším stresem než ti, kteří byli o rizicích informováni minimálně, nebo nebyli informováni vůbec. Tyto studie ale žádný významný rozdíl mezi oběma skupinami subjektů nezaznamenaly. (5)

Jisté ale je, že vědomí, že se se subjektem v průběhu účasti v klinickém hodnocení děje něco nestandardního, způsobuje u subjektů negativní pocity, strach, stres. Tato situace samozřejmě není příhodnou situací pro rozhodování subjektu, zda se klinického hodnocení účastnit chce, nebo nechce.

Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) osvětluje v bodě 4. 8. 15 zařazení subjektu, který nemůže souhlas udělit. V případě, že subjekt nemůže souhlas udělit (například je ve stavu bezvědomí a jeho zákonný zástupce neexistuje nebo není dostupný), je pamatováno na možnost, jak ho do studie zařadit. Tato možnost musí být popsána v protokolu nebo jiných dokumentech, které podléhají schválení příslušné etické komise. K možnosti zařazení subjektu do klinického hodnocení musí příslušná etická komise vyjádřit pozitivní stanovisko proto, aby byla zajištěna práva, bezpečnost a blaho subjektu a aby bylo vyhověno v současné době platným právním předpisům. O všech krocích spojených se zařazením subjektu, který nemůže udělit souhlas s účastí, musí být vedena podrobná dokumentace. Zákonný zástupce subjektu nebo subjekt sám by měli být informováni okamžitě, jakmile je to možné a měl by být získán souhlas subjektu s pokračováním účasti ve výzkumné studii.

V průběhu získávání informovaného souhlasu subjektu může z různých důvodů docházet k donucování (nátlaku), manipulaci nebo přesvědčování subjektu k

účasti. Donucování, resp. jakýkoli nátlak, jsou v průběhu získávání souhlasu naprosto nepřijatelné. U přesvědčování toto s jistotou říci nemůžeme. Přesvědčování zahrnuje racionální prezentaci skutečných rizik, výhod, pozitiv a dalších relevantních informací subjektu. Jak tedy dochází k tomu, že autonomní osoba udělí souhlas, který nebyl udělen autonomně? Jedním způsobem je záměrné a úspěšné vytváření nátlaku na jinou osobu důvěryhodnou hrozbou ublížení, újmy, která je natolik závažná, že tato osoba se nátlaku nedokáže bránit a tomuto nátlaku podlehně. Při vytváření nátlaku dochází k potlačování autonomie člověka. V případě, že vytváření nátlaku minulo svůj cíl, byl přinejmenším vyjádřen nedostatek respektu, úcty k danému člověku. Už samotný záměr znevážení autonomie člověka při získávání informovaného souhlasu, je neetický, a tudíž neslučitelný s právně ustanovenými postupy získávání informovaného souhlasu. Platí také, že ne všechna ohrožení a nátlakové akce jsou skutečně účinné. Aby akce, která ohrožuje, byla skutečně účinná, musí ji osoba, na kterou je nátlak namířen, akci pochopit a být neschopna ji čelit. Mezi tyto „ohrožovací“ akce patří třeba reálná či smyšlená hrozba fyzické, psychologické, sociální, právní či finanční újmy. Zároveň samozřejmě platí, že hrozby, které jsou účinné pro jednoho, nemusí být nátlakové pro jiného. V souvislosti s nátlakem je nutné zmínit, že pokud okolnosti omezují volbu člověka, nemůžeme hovořit o vytváření nátlaku, protože neexistuje osoba, která by nátlak vytvářela. (5)

V klinickém výzkumu má ošetřující lékař - tedy zkoušející se subjektem určitý vztah. Lékař, který je zároveň také zkoušejícím, je subjektem vnímán jako osoba, která vždy jednala v subjektově nejlepším zájmu. Jak tedy subjekt přijme přeměnu role lékaře ve zkoušejícího? Jsou všichni subjekty připraveni a schopni zaznamenat tuto změnu? Považuje subjekt i v průběhu získávání informovaného souhlasu lékaře za osobu, která mu předává informace o klinickém hodnocení v jeho nejlepším zájmu? Co když si subjekt není ohledně účasti v klinickém hodnocení jist, má otázky a pochybnosti, ale skutečnost, že jsou mu informace o klinickém hodnocení předávány osobou, které věří, tou, která vždy jednala v jeho nejlepším zájmu, ovlivní jeho rozhodnutí? Při získávání informovaného souhlasu se subjekt může obávat, že při odmítnutí účasti mu nebude poskytována lékařská péče na takové úrovni, jako doposud

nebo že jeho odmítavý postoj k účasti negativně ovlivní jeho vztah s lékařem. Zkoušející může, aby alespoň částečně odvrátil tyto myšlenky, subjektu nabídnout, aby se o účasti v klinickém hodnocení poradil s jiným odborníkem a teprve pak se o účasti v klinickém výzkumu rozhodl. Klinické hodnocení může být vytvořeno tak, že informovaný souhlas získává osoba jiná, než je subjektův ošetřující lékař, který je zároveň také zkoušejícím klinického výzkumu. Tato skutečnost může být klasifikována jako střet zájmů. Lékaři nyní záleží jak na subjektově blahu a zdraví, tak na provedení klinického hodnocení, za což získává nemalé platby nejen lékař, ale i instituce, ve které působí. V textu informovaného souhlasu subjektu může být tedy napsáno, že lékař je nyní také výzkumníkem a jeho zájmem je jak subjektovo blaho, tak také provedení klinického hodnocení a že se subjekt kdykoli může na názor o účasti či pokračování účasti v klinickém hodnocení zeptat jiného odborníka.

Dalším způsobem, jak by bylo možno v určitých případech minimalizovat nežádoucí vliv autority ošetřujícího lékaře na rozhodnutí subjektu, je použití písemného informovaného souhlasu v elektronické podobě. (6)

Použití interaktivního elektronického dokumentu by mohl také zmírnit ne-li úplně odstranit vliv „syndromu bílého pláště“, mohlo by dojít k předání všech relevantních informací subjektu, který by mohl být také touto elektronickou cestou tážán na porozumění informacím. Na druhou stranu nelze opomenout úlohu lékaře, který se v rozhovoru ujistí, že subjekt předávaným informacím porozuměl správně, že nedochází k tomu, že informace jsou sice formulovány odpovídajícím způsobem, ale subjekt na základě mylných domněnek o studii s účastí souhlasí. Úloha lékaře, který se ujistí, že informovaný souhlas subjektu byl získán s ohledem na v současné době uznávané etické a právní principy, které se klinického výzkum týkají, je stále nezaměnitelná a nepostradatelná. Nelze také zaměnit vztah subjektu a lékaře za vztah subjektu a jakéhokoli elektronického nástroje. Elektronická forma informovaného souhlasu, která bude podpořena vhodnými hardwarovými komponenty, může být pouze vítaným doplňkem v procesu získávání informovaného souhlasu subjektu, který pomůže odstranit nedostatky stávajícího procesu získávání informovaného souhlasu. Příkladem takových nedostatků je: nedostatečné porozumění informacím, nepřehlednost textu informovaného souhlasu, velký prostor pro

manipulaci při pouze slovním předávání informací, či byť nechtěný nátlak osoby lékaře (zkoušejícího). Použití elektronické formy informovaného souhlasu může také zlepšit kvalitu a efektivitu zařazování subjektů do klinického výzkumu, snížit náklady, které jsou pro zařazení určitého počtu subjektů nutné. Je známo, že text informovaného souhlasu není, i přes veškeré snahy, příliš „čtivý“ a subjekt musí často vynaložit nemalé úsilí, aby dlouhý a nesrozumitelný dokument i přes rozhovor o účasti, který by měl předání písemného informovaného souhlasu předcházet, přečetl a pochopil. (78)

Přesvědčování je forma vlivu, které lze při nesouhlasu s předávanými informacemi odolat. Přesvědčování je nedílná součást procesu získávání informovaného souhlasu. V průběhu přesvědčování je třeba použít vyvážené, pravdivé informace o kterých si může přesvědčovaný utvořit svůj vlastní názor a případně se rozhodnout nenásledovat doporučení. V případě, že je lékař přesvědčen o prospěšnosti léčby, která je v rámci účasti subjektu v klinickém hodnocení poskytována, může lékař cítit morální dilema či pocit viny v případě, že se subjekt nerozhodne dle jeho doporučení, které vychází z lékařovy racionální úvahy. Přesvědčování je zcela etické, nesmí být ale zaměněno s manipulací, při které jsou předávány nepřesné a nevyvážené informace. Manipulativní chování je takové, při kterém jsou zkoušejícím předávány subjektu informace prostřednictvím: poučování, svádění, klamu, opomenutí informací či dochází k předávání lživých informací. Úroveň manipulativního chování, které interferuje s autonomií subjektu, kolísá od naprosto bezvýznamného až po mez, při které je subjekt plně ovlivňován manipulátorem. Ne všechny manipulativní strategie jsou úspěšné, hodně manipulativních strategií, ne-li všechny, zahrnují klam, lež, předávání nepravdivých nebo zavádějících informací či opomíjení důležitých informací. Manipulace (ať už úspěšná nebo neúspěšná) je vysoce neetická a pro klinický výzkum naprosto nepřijatelná. Při manipulativním chování nedochází k předávání pravdivých informací, nýbrž dochází k narušení autonomie subjektu. (5)

13. Kvalitativní výzkum vs. kvantitativní výzkum

Kvantitativní a kvalitativní metody výzkumu vycházejí z odlišných epistemologických předpokladů. Tyto přístupy zkoumají jiné problémy, používají jiné analytické metody a výsledkem těchto výzkumných přístupů jsou odlišné závěry. Nemůžeme však říci, které závěry jsou lepší, nebo horší. Nelze je takto srovnávat. Při použití kvalitativní metodologie a následně kvantitativní metodologie, je možné vytvořit dostatečně hlubokou teorii, je-li je potvrzena na rozsáhlém vzorku. (79)

Odlišnosti kvalitativního a kvantitativního výzkumu ve smyslu porovnání metod sběru informací

Značně zjednodušená definice kvalitativního a kvantitativního výzkumu s ohledem na metodu sběru informací je tato: „Nástrojem kvantitativního výzkumu je dotazník, zatímco nástrojem kvalitativního výzkumu je rozhovor.“ Rozhovor ale může být použit jak v případě kvalitativního výzkumu, tak v případě kvantitativního výzkumu. Záleží však na zpracování rozhovoru, na jeho účelu i podobě. V průběhu kvalitativního výzkumu je cílem získat detailní a komplexní informace o studovaném jevu, zatímco v průběhu kvantitativního výzkumu je účelem standardizovaného strukturovaného rozhovoru položit všem respondentům několik identických otázek ve stejném pořadí. Dále můžeme o kvantitativním výzkumu říci následující: „V případě, že použijeme statisticky reprezentativní vzorek v kvantitativní metodologii, můžeme tvrdit, že poměry a vztahy, které jsme v tomto vzorku objevili, jsou zobecnitelné na celou studovanou populaci. Toto ale nelze tvrdit v případě kvalitativní metodologie. Kvantitativním výzkumem nelze vlastně zjistit nic více než to, co jsme „kvalitativně“ předem věděli, ale o čem jsme pouze nevěděli, jak je „to“ v populaci rozloženo, distribuováno.“ Definice, které jsou založeny na základě metody sběru dat, jsou velmi obecné, v literatuře bývají označovány jako nedostatečné. (79)

Odlíšnosti kvalitativního a kvantitativního výzkum ve smyslu porovnání metod usuzování

Základem kvalitativní metodologie je indukce, zatímco základem kvantitativní metodologie je dedukce. Indukce je obecná metoda usuzování, v níž závěr obsahuje informaci, která přesahuje informace známé již dříve. Jelikož induktivní závěry překračují informace již známé, dokážeme prostřednictvím indukce vytvářet obecné zákony. Oproti tomu deduktivní závěr obsahuje informace menší nebo shodné s již známými informacemi, které tvořily předpoklady pro provedení výzkumu. Principem indukce je opakování. Opakované případy vedou k přijetí určitého obecného pravidla či zákona. (79)

Odlíšnosti kvalitativního a kvantitativního výzkum ve smyslu porovnání typů dat

V průběhu kvalitativního výzkumu jsou používány tyto tři typy informací: informace získané z rozhovorů, informace z pozorování a informace získané z dokumentů. Kvalitativní výzkumníci pracují se slovy a textem. Tento znak je považován za hlavní rozlišující rys kvalitativního a kvantitativního přístupu. Můžeme říci, že kvalitativní přístup „je nenumerické šetření“, kdy pracujeme se slovy. (79)

Odlíšnosti kvalitativního a kvantitativního výzkum podle způsobu analýzy dat

Pomocí kvalitativního přístupu můžeme získat odlišná data (terénní poznámky, dlouhé výpovědi respondentů), než v případě výzkumu kvantitativního. Získaná data dále musíme analyzovat a interpretovat jinými postupy, než využívá kvantitativní přístup, a díky tomu získáme zcela jiné typy závěrů. Termínem kvalitativní výzkum je označován jakýkoli výzkum, během kterého se výsledků nedosahuje pomocí statistických procedur nebo jiných způsobů kvantifikace. (79)

Podstata kvalitativního výzkumu

Podstatou kvalitativního výzkumu je do široka rozprostřený sběr informací aniž bychom na počátku stanovili základní proměnné. Předem také nejsou stanoveny hypotézy, výzkumný projekt není závislý na předem vybudované teorii. Cílem takového výzkumu je prozkoumat určitý široce definovaný jev a nashromáždit o něm co největší množství informací. „Výstupem kvalitativního výzkumu je formulování nové hypotézy či teorie. Kvalitativní výzkum je používán k odhalení a porozumění toho, co je podstatou jevů, o nichž je doposud známo nedostatečné množství informací. Mohou být také použity k získání nových a neotřelých názorů na jevy, o nichž už něco víme.“ Hypotézy či teorie, které vznikly na základě kvalitativního výzkumu, není možné zobecňovat. Jsou platné pouze pro vzorek, na kterém byla data získána. (79)

Podstata kvantitativního výzkumu

Podstata kvantitativního výzkumu je tvořena výběrem jasně definovaných proměnných. Je měřeno rozložení těchto proměnných, a měření vztahů mezi nimi. V průběhu kvalitativního výzkumu je využita dedukce: na počátku existuje teoretické tvrzení. To je na základě operacionalizace převedeno do hypotéz a následně dochází k jeho ověřování. Výsledkem kvantitativního výzkumu je ověření určité hypotézy nebo teorie. Kvantitativní výzkum umožňuje zobecnění výsledků a formulování obecně platných pravidel. V případě, že provedeme náhodný výběr a otestujeme hypotézu na náhodném reprezentativním vzorku, můžeme použít statistické testy významnosti. (79)

Kvalitativní výzkum

V dnešní době tvoří kvalitativní přístup nedílnou součást moderního výzkumu. Česká republika zaujala díky rychlému vývoji této oblasti v průběhu 90. let minulého století dobré postavení mezi novými členskými zeměmi EU a v objemu výzkumné činnosti také předstihla mnohé členské země. Bez kvalitativních metod se dnes prakticky není možné obejít a to ani z lokální, ani z mezinárodní perspektivy. (80) (81) (82)

V průběhu provádění kvalitativního výzkumu týkajícího se vysoce eticky exponované a citlivé oblasti klinického výzkumu, je nezbytné dodržovat veškeré v dnešní době uznávané etické principy. (80) (83) (84) (85) (86) (87)

Při plánování výzkumu však nikdy nelze dopředu ošetřit všechny situace, které mohou případně nastat. Maximální snaha o citlivé, empatické posuzování jakékoli, byť jen mírně neobvyklé a neočekávané situace, je v průběhu prováděného výzkumu absolutní nutností. (80)

Jedním z nejdůležitějších aspektů kvalitativního výzkumu je **důvěryhodnost výzkumníka**. Například podezření, že výzkumník poskytuje informace etické komisi, může znamenat, že získá jen zcela povrchní a nepoužitelné informace či nezíská informace žádné. V horším případě takové podezření zvyšuje třeba i riziko slovního či fyzického napadení. Snadno se tedy stane, že dva různí výzkumníci mohou i při využití stejného výzkumného nástroje dosáhnout rozdílné kvality výsledků. Přitom to, co je v terénu navzájem odlišuje, může být "jen" jejich chování a způsob komunikace se subjekty výzkumu. (80)

Podceňovaným tématem se může zdát **střet zájmů**, ke kterému při výzkumu může snadno dojít. (80)

Příkladem střetu zájmů může být situace, při které je výzkumník v jakémkoli pracovně-právním vztahu k subjektu. Subjekt v tomto případě může záměrně poskytované informace zkreslovat či měnit, aby se například ukázal „v lepším světle“ nebo aby dostal větší odměnu apod.

Snadno se stane, že je výzkumník žádán o radu nebo pomoc. Nebo vznikne opačná situace, kdy se výzkumník domnívá, že by určitou radu či informaci měl poskytnout. To je samo o sobě v pořádku. Je eticky správné poskytnout potřebnou informaci, disponujeme-li jí, či pomocí, máme-li v dané situaci tu možnost. Je to nejen naše profesní povinnost, ale je to také v souladu s principy akčního a kritického výzkumu, v jehož rámci často podobné terénní výzkumy probíhají. (88)

Důležitá je dostatečná reflexe celé situace a stálé vědomí role, v jaké jsme jako výzkumníci do interakce vstoupili, tj. dodržovat dohodnutá základní pravidla kontaktu. Je například jistě v pořádku, je-li výzkumník vybaven potřebnými znalostmi a dovednostmi, poskytnout při terénním výzkumu v případě nutnosti krizovou či krátkou poradenskou intervenci. Není ale v

pořádku, pokud v průběhu výzkumného kontaktu dojde k proměně v terapeutické či tréninkové sezení. (89)

Dalším důležitým pravidlem je také tzv. **empatická neutralita**. Empatická neutralita znamená, že výzkumník vůči subjektům výzkumu projevuje zájem, účast a porozumění, ale ke zjištěným skutečnostem je neutrální. (90)

Dále výzkumník přijímá a zaznamenává údaje, je ale opatrný při jakémkoli jejich hodnocení a pokud možno se mu v průběhu získávání dat vyhýbá. Kritériem adekvátnosti v konkrétní situaci je schopnost chovat se empaticky a v rovnováze s tím se snažit získávat validní výzkumná data. (80)

Etická pravidla chránící subjekty terénního výzkumu (80)

Souhlas s účastí ve výzkumu

Nejmodernější etické principy, které se k informovanému souhlasu vztahují nelze v žádném případě obcházet. O informovaném souhlasu subjektu hodnocení je podrobně psáno v kapitolách č. 6, 7, 8, 9, 10, 11 a 12 této disertační práce.

Informovaný souhlas pro zkoušející lékaře je uveden jako příloha č. 2 této disertační práce.

Informovaný souhlas pro účastníky se subjekty je uveden jako příloha č. 3 této disertační práce.

Ochrana soukromí a osobních údajů subjektů výzkumu

Výzkum musí být proveden v souladu s platným zákonem o ochraně osobních údajů (101/200 Sb. ze dne 4 dubna 2000). Účastníci výzkumu musí být před zahájením práce jasně informováni o tom, kdo a za jakým účelem bude mít přístup k získaným informacím. Je třeba zajistit, aby k datům neměly přístup neoprávněné osoby, aby data byla využita pouze k účelu, k jakému byla získána (podřízeno definovaným cílům výzkumu). Tyto informace byly sdělovány nejen ústně při zahájení samotného kontaktu se subjekty, ale také písemně v informovaného souhlasu subjektu. (viz příloha č. 1 a 2). Při jakékoli formě prezentace (písemné, ústní, elektronické či jiné) musí být zaručena ochrana soukromí a osobních údajů subjektů výzkumu. Ochrana soukromí a osobních údajů subjektů výzkumu musí být zaručena tak, aby nemohlo v

důsledku nedodržení etických zásad dojít k jejich újmě. Stejně tak je důležité, aby byla v průběhu výzkumu získávána jen taková data, která jsou nezbytně nutná (tj. v souladu s definovanými cíli a výzkumnými otázkami), a nedocházelo k většímu narušení soukromí, nežli je nezbytně nutné.

Veškeré získávané informace by měly být v rámci výzkumu získávány anonymně, osobní údaje dotazovaných osob by neměly být uchovávány, což je také zdůrazňováno ústně při zahájení jakékoli komunikace s dotazovanými osobami a písemně v rámci informovaného souhlasu (příloha č. 2 a 3).

Povaha dat získaných výzkumem totiž může naplňovat znaky důkazu o spáchání trestného činu. Znamená to, že pokud by se určité údaje dostaly mimo výzkumný tým, mohou přímo ohrožovat subjekty výzkumu tím, že je vystaví riziku trestního stíhání zejména pro podezření ze spáchání správního deliktu dle ustanovení § 167 trestního zákona (nepřekažení trestného činu). Je naprosto nemyslitelné, aby výzkumník poskytl výzkumné údaje v jiných situacích, než v jakých mu ukládá zákon. Pokud mezi těmito dvěma oblastmi vzájemně jasně nevytyčíme hranici, porušujeme jedno ze základních etických pravidel pro výzkum, takto prováděný terénní výzkum by nebyl v žádném případě eticky obhajitelný.

Po celou dobu provádění výzkumu je důležité striktní dodržování základního pravidla - přidržovat se cílů a účelu konkrétního výzkumu a nezvyšovat tak jakákoli rizika pro subjekty výzkumu. Cílem výzkumu není nalézt, jaké trestné činy jsou v průběhu klinických hodnocení prováděny, kdo a jakým způsobem nedodrжуje zákon, ale naopak zjistit, jaká je realita při získávání informovaných souhlasů, jaké jevy, situace, okolnosti nutí vzdělané a erudované zkoušející lékaře k takovému jednání a jak se k celé situaci staví subjekt. Současně je také nutné dbát o to, aby nebylo cokoli prováděno bez souhlasu a zájmu subjektů, především pak v těch případech, kdy by jim takovéto jednání (byť sebelépe zamýšlené) mohlo v konečném důsledku jakýmkoli způsobem ublížit či způsobit újmu. Nelze například sdělit subjektu, že informovaný souhlas byl právě od něho získán v rozporu s pravidly. Takové sdělení by mohlo zhoršit jeho zdravotní stav, například stresem.

Praktickým vyústěním dříve zmíněných pravidel týkajících se ochrany údajů je existence dobře chráněného místa, kde jsou veškeré citlivé dokumenty či

nahrávky uloženy. Informace o průběhu výzkumu, záznamy o kontaktu s dotazovanými zkoušejícími lékaři i subjekty byly a jsou uloženy buď na místě, ke kterému nemají jiné osoby než výzkumníci přístup nebo v bankovním sejf. Do zmíněného bankovního sejfu opět nemá přístupové údaje nikdo jiný, než výzkumníci. Dle Miovského (80) je po uplynutí doby nezbytně nutné pro zpracování a analýzu veškeré citlivé údaje (zaznamenané např. na magnetofonové pásce) zničit (91). Zabráníme tak jejich možnému zneužití, k němuž může s odstupem času dojít snadněji - třeba při stěhování pracoviště, změně zaměstnavatele atd. V těchto situacích může do kontaktu se záznamy z výzkumu přijít nepovolaná osoba a bez našeho vědomí a kontroly s nimi manipulovat.

Odměna subjektům výzkumu

Účast v terénním výzkumu může, ale nemusí, být odměňována. U zahraničních výzkumů, zejména americké provenience, se často setkáváme s tím, že účastníci terénního výzkumu jsou honorováni. V Evropě se s tím setkáváme méně. Jakákoli forma odměny však nemá vliv na dodržení všech platných základních etických zásad. Odměna by neměla mít formu, která je v rozporu s terapeutickými či výchovnými principy (tj. neměla by např. být ve formě alkoholu, cigaret atd.). Vedle možnosti zajistit odměnu ve formě některých typů potravin, vitamínů, oblečení či například tréningu či účasti na různých vzdělávacích akcích je nejpříjemnější a pravděpodobně také nejoblíbenější formou finanční odměna. Zde se však objevuje administrativní problém, spojený s vyplněním smlouvy, což v praxi znamená získání osobních údajů o účastnících výzkumu. To je v reálné situaci většinou prakticky neproveditelné. Dle Miovského (80) by forma odměny subjektům výzkumu měla být pečlivě zvážena se všemi důsledky. Je vhodné především uvážit celkový kontext prostředí a životního stylu subjektů výzkumu a pokusit se nalézt kompromis mezi etickými pravidly a zájmem co nejlépe motivovat subjekty výzkumu k účasti na něm, k tomu, aby poskytli kvalitní data. Právě zde se objevují největší kritiky finančních odměn, neboť ty často vedou ke vzniku tzv. "profesionálních subjektů výzkumu", tedy osob, které si prostě vydělávají tím, že se zapojují do

množství různých výzkumů, a které jsou po krátkém zorientování schopny fabulovat na jakékoli téma tak, jak vycítí, že je výzkumníky očekáváno. (80)

Nesmí dojít k poškození či újmě subjektů výzkumu

V důsledku výzkumné činnosti nesmí dojít k jakékoli hmotné, duševní či jiné újmě subjektů výzkumu. Není přípustné vystavovat výzkumníka ani ostatní subjekty výzkumu jakémukoli nepřiměřenému riziku, případně situacím, jež by mohly vést k porušení etických zásad. Je tedy nutné zvážit důsledky výzkumu, pokud by zapojení do něj mělo znamenat nepřiměřené zvýšení rizika pro jakéhokoli subjektu. Příkladem pro výše uvedené by mohla být situace, ve které se subjekt obává říci cokoli, co by mohlo zdiskreditovat zkoušejícího, protože subjekt sám si uvědomoval možnost jakési msty ze strany lékaře (například ve formě nedostatečné péče apod.). Tato situace nastávala v průběhu výzkumu této disertační práce často i přes to, že byl subjekt, několikrát ujištěn, že žádné informace, které budou výzkumníkovi sděleny, nebudou identifikovatelné a že ani osobní údaje dotazovaného subjektu nejsou žádným způsobem získávány a zaznamenávány.

Etická pravidla chránící výzkumníka

Etická pravidla neslouží pouze k ochraně těch subjektů výzkumu, od nichž získáváme data. Chrání také výzkumníky. Při hodnocení výzkumných studií (v grantové agentuře, při obhajobě disertačních prací...) by běžnou součástí mělo být i zhodnocení etické stránky. Není v pořádku, když někteří výzkumníci velmi dobře ošetří ochranu subjektů výzkumu, avšak vůbec nedbají na svoji vlastní ochranu a vystavují se nepřiměřenému riziku. V tomto směru je třeba působit na začínající výzkumníky. Je nutné stále zdůrazňovat, že ochrana výzkumníka patří mezi splnění minima etických zásad a je součástí hodnocení kvality studie. Výzkumník, který není schopen reflektovat rizika, která z jeho práce vyplývají pro něj samotného, je rizikovým výzkumníkem, neboť máme jen malou jistotu, že bude u subjektů výzkumu přiměřeně reflektovat např. rizika, která se objeví nečekaně. Takový výzkumník je rizikový i z toho hlediska, že může svým nezodpovědným jednáním ohrožovat další kolegy v terénu atd. Některá z etických pravidel terénního výzkumu, která se týkají výzkumníků, jsou zrcadlová

k pravidlům platícím pro ostatní subjekty. Jiná jsou však zcela specifická a platí pouze pro členy výzkumného týmu, aniž by měla obdobu u etických pravidel vztahujících se na zkoumané subjekty.

Ochrana výzkumníka

Stejně tak, jako má každý subjekt výzkumu právo odmítnout účast na výzkumu nebo odmítnout odpovídat na některou z otázek či něco udělat, má takové právo i výzkumník. Cítí-li se v určité situaci příliš nejistý nebo z ní má nepřiměřenou obavu, je eticky správným jednáním v daném tématu dále nepokračovat. Stejně tak je možné přiměřeně ukončit kontakt se subjektem přímo v terénu. Směrodatný je i způsob, jakým výzkumník při provádění studie realizuje opatření minimalizující rizika jejího negativního dopadu na subjekty. Existují situace, kdy je lepší razantně ukončit kontakt, aby se zabránilo konfliktu. Výzkumník by měl být schopen odhadnout svoje síly. Mohou však nastat situace, které nedokázal předjímat a které není schopen v dané situaci v terénu zvládnout. V průběhu mého výzkumu došlo například k ukončení dotazování subjektu, který po samotném vysvětlení účelu výzkumu vykazoval velké známky únavy až ospalosti. V případě dotazování zkoušejícího lékaře taková situace nastala při odvolání lékaře k provedení vyšetření zraněného subjektu v ohrožení života.

Ochrana soukromí a osobních údajů výzkumníka

Stejně jako ostatní účastníci výzkumu, má i výzkumník nárok na ochranu osobních údajů. To implikuje nutnost, aby výzkumník byl s příslušnými zákonnými i podzákonnými normami řádně seznámen. Kromě právní stránky, ošetřené zákonem č. 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů, má však věc také jinou stránku a to ochrana soukromí výzkumníka. Je třeba, aby před samotným započítím terénního výzkumu bylo jasně stanoveno, jaké údaje budou ostatním subjektům o osobě výzkumníka sděleny. Je nutné, aby to dodrželi všichni členové výzkumného týmu, mj. proto, aby v případě kontaktu různých členů týmu s týmiž subjekty nebyla zavdána příčina ke spekulacím ze strany těchto subjektů a tým vystupoval jednotně. Toto pravidlo má pro výzkumníka velmi významné konsekvence. Při provádění terénního výzkumu

samozejmě vznikají různé osobní vazby, a to jak pozitivní, tak negativní. Údaj o bydlišti výzkumníka se může stát zdrojem velmi nepříjemných situací, kdy ostatní účastníci mohou výzkumníka obtěžovat tím, že od něho při návštěvě zkoušejí vylákat peníze či informace.

Nesmí dojít k poškození či újmě výzkumníka

Výzkumnou činností by neměl být poškozen nejen kterýkoli subjekt, neměl by jí být poškozen ani žádný z členů výzkumného týmu. Začít můžeme zvláštní situací vyplývající z potřeby utajit smysl a účel studie. Potřebujeme-li využít tento prvek v terénním výzkumu a není-li možnost, jak se mu vyhnout, pak kromě již výše zmíněných opatření chránících subjekty musíme minimalizovat také rizika pro výzkumníky. Mezi tato rizika patří třeba i to, když některý ze subjektů nepřijme dodatečné vysvětlení a celá situace v něm probudí agresi proti výzkumníkovi. K takové situaci může snadno dojít například u nezkušených, neinformovaných zkoušejících lékařů, kteří budou vnímat otázky výzkumníka jako proti sobě nasměrovanou agresi. K této situaci došlo v případě dotazování 3 zkoušejících lékařů, kteří pravděpodobně neunesli svoji neschopnost adekvátně odpovědět na dotazy výzkumníka a začali zvyšovat hlas, mluvit s výzkumníkem, tedy mnou, s pohrdáním a nadřazeností. Slova o nedůležitosti dotazovaného byla pravidlem. Následně jsem byla vždy vykázána z místnosti se slovy, abych se již o další kontakt s dotazovanou osobou nepokoušela. Všichni tito 3 zkoušející lékaři byli na poli klinického hodnocení a principů, které se ke klinickému hodnocení váží, nezkušení, prováděli buď své první klinické hodnocení, nebo se již delší dobu na žádné výzkumné studii nepodíleli.

Ochrana vztahů mezi subjekty výzkumu a výzkumníky

Velmi choulostivým tématem jsou osobní vztahy mezi výzkumníky a ostatními subjekty výzkumu. Bez osobních vztahů je terénní výzkum prakticky nemyslitelný a bez určité míry vzájemné důvěry a pozitivního nastavení prostě není možné získat validní výzkumná data. Osobní vztah mezi subjekty výzkumu je tedy nutnou podmínkou zdárného a bezpečného průběhu terénního výzkumu. Jinou otázkou však jsou hranice tohoto vztahu. Ty musí být ze strany

výzkumníka pečlivě reflektovány a musí být podřízeny základním pravidlům pro výzkumnou práci. Jsou-li přátelské vztahy se subjekty výzkumu nutnou podmínkou, pak sexuální vztahy jsou přesným opakem. Nejenže ohrožují subjekty výzkumu, ohrožují také výzkumníka samotného a poškozují kvalitu dat. Z etického hlediska je nepřijatelná jakákoli forma sexuálního kontaktu mezi výzkumníkem a ostatními subjekty výzkumu.

Pro každou výzkumnou studii je třeba mít připravena specifická opatření redukující riziko na únosnou míru. V případě, že nejsme schopni zajistit přiměřenou ochranu a ošetření etických problémů, je vhodnější od výzkumu raději ustoupit.

Veškerá etická pravidla uvedená výše by měla být respektována při provádění nejen kvalitativního výzkumu, ale i kvantitativního či kombinovaného výzkumu.

14. Metodika rychlého posuzování (Rapid assessment and Response)

Při sledování výzkumného cíle této disertační práce byla pro organizaci pravdivého, platného¹¹, validního¹², důvěryhodného, přenositelného, spolehlivého, potvrditelného a autentického výzkumu použita metodika rychlého posuzování (Rapid Assessment and Response, RAR).

Metodiku Rapid Assessment and Response (RAR) vyvinula Světová zdravotnická organizace (SZO, World Health Organization, WHO). (92) (93)

Metodika RAR byla vyvíjena specificky k provádění rychlých kvalitativních studií menšího rozsahu, zaměřených vždy k určitému problému. Její použití se nachází ve velmi široké aplikační oblasti od drobných lokálních studií sloužících k mapování a orientaci, až ke srovnání různých lokalit mezi sebou a kombinaci s různými dalšími přístupy a metodami. Jedná se o typ studií, za jejichž přednosti lze považovat rychlost, pragmatismus, efektivnost z hlediska nákladů a plastičnost. (92) (93)

Definice metodiky RAR dle SZO je následující: RAR je způsob komplexního ohodnocení určitého problému týkajícího se veřejného zdraví. Tato metodika je zaměřena na charakterizaci takového problému, identifikaci populace, která je problémem postižena, na zjištění klíčových informací a celkového obrazu situace, zdravotního a rizikového chování a sociálních důsledků. RAR identifikuje existující možnosti a příležitosti pro intervenci a pomáhá plánovat, vytvářet a implementovat intervence a plány pro zlepšení. (92) (93)

RAR je souborem několika kvalitativních metod a technik, propojených do společného referenčního rámce. V obecné rovině jej lze rozdělit na tři více či méně samostatné části. První tvoří informační rámec zahrnující postupy vedoucí k identifikaci existujících informačních zdrojů, jejich využití a vytvoření jakési výchozí „informační základny“ před samotným provedením výzkumu. Kromě jiného je tato informační základna využita při analýze a interpretaci dat.

¹¹ Atribut pravdivý znamená, že nálezy reprezentují jevy, ke kterým odkazují, atribut platný znamená, že zjištěné nálezy jsou podepřeny důkazy. (79)

¹² „Validita je rozsah, do jakého případ přesně reprezentuje sociální jevy, o kterých referuje“ (Hammersley, 1999, cit podle Cohen, 2000), „Validita je stupeň, do jakého je závěr správně interpretován“ (Kirk, Miller, 1986, s. 20). (79)

Druhou část tvoří nominační technika Snowball Sampling (překládaná do českého jazyka jako metoda sněhové koule). Třetí část pak tvoří metody získávání dat. Jedná se o strukturované interview (Structured Interview), semistrukturované interview (Semistructured Interview), ohniskové skupiny (Focus Groups), zúčastněné pozorování (Participative Observation) a kvalifikovaný odhad (Estimation Techniques). Nejslabším článkem jsou metody sloužící k analýze a interpretaci dat, které metodika nemá adekvátně zpracovány a specificky upraveny. Dle SZO jsou základní rysy metodiky RAR:

- 1) rychlost (v porovnání s jinými metodikami, které jsou v sociologických výzkumech používány),
- 2) nenákladnost (hodnota získaných informací převyšuje náklady, které je nutné pro získání takových informací vynaložit),
- 3) významnost získaných informací pro uplatnění v praxi a pro vytvoření plánu nápravné intervence,
- 4) specifičnost a konkrétnost,
- 5) výzkum metodikou RAR lze provést v případě, že existují alespoň minimální vstupní informace,
- 6) metodika RAR kombinuje různé metody a postupy tak, aby mohla postihnout všechny aspekty zkoumaného problému, speciálně ty, které mohou být skryty,
- 7) metodika RAR necílí pouze na otázky, které jsou před výzkumem zadány, nýbrž objevuje nové otázky a hypotézy i v průběhu výzkumu a nastiňuje odpovědi a řešení na tyto otázky (induktivní přístup),
- 8) metodika RAR poskytuje možnost tzv. víceúrovňové analýzy (vždy je zapotřebí vidět zkoumaný problém v souvislostech sociálních, náboženských, ekonomických, politických či historických),
- 9) metodika RAR je spolehlivá, validní,
- 10) metodika RAR využívá principu triangulace (porovnávání, využívání a spojování relevantních informací tak, aby si výzkumník mohl být zjištěními a závěry jist),
- 11) metodika RAR získává dostatek informací pro to, aby bylo možno provést adekvátní intervenci. (92)

SZO, která metodiku RAR vytvořila, zdůrazňuje významnost plánování v samotných počátcích provádění metodiky RAR. SZO doporučuje striktní stanovení zahajovacího a konečného data výzkumu, stanovení délky a četnosti plánovaných rozhovorů s dotazovanými, přesné naplánování nejen metody koordinace získávání, provádění a ukončování kontaktů s dotazovanými. (92)

Flexibilní a investigativní podstata metodiky RAR znamená také mimo jiné to, že ne každý výzkumný plán, který je pomocí RAR vytvořen, bude mít stejnou strukturu či průběh. (92)

SZO doporučuje před samotným prováděním výzkumu provést tyto kroky:

- 1) Stanovení cíle výzkumu (identifikaci problému, který se v rámci výzkumu bude prioritně řešit).
- 2) Ustanovení hlavního výzkumného teamu.
- 3) Provést iniciální komunikaci v rámci společnosti (například zajistit podporu vládních organizací, komisí, firem apod.).
- 4) Stanovit parametry metodiky RAR.
- 5) Stanovit pravidla komunikace v rámci společnosti (například s organizacemi, komisemi, firmami apod., které přislíbily podporu či spolupráci).
- 6) Vytvoření výzkumného týmu a jeho vyškolení.
- 7) Provedení SWOT analýzy.¹³
- 8) Formulace relevantních důvodů pro obhájení provádění výzkumu.
- 9) Vytvoření konkrétního RAR plánu.
- 10) Provést výzkum v terénu (například kontaktování dotazovaných apod.)
- 11) Začlenit zjištění z působení v terénu do RAR plánu.
- 12) Definovat a provést intervence, které z RAR výzkumu vyplývají.
- 13) Popsat, sledovat a vyhodnocovat rozdíly, které nastaly po implementaci intervencí. (92)

Rozhovor

V průběhu rozhovoru mohou být použity tyto typy otázek:

- 1) Otázky tzv. faktické (Questions of facts), uzavřené;

¹³ SWOT analýza je metoda, jejíž pomocí je možno identifikovat silné (ang: Strengths) a slabé (ang: Weaknesses) stránky, příležitosti (ang: Opportunities) a hrozby (ang: Threats) spojené s určitým projektem, typem podnikání, podnikatelským záměrem, politikou (ve smyslu opatření) apod. Jedná se o metodu analýzy užívanou především v marketingu, ale také např. při analýze a tvorbě politik (policy analysis). Díky tomu je možné komplexně vyhodnotit fungování firmy či projektu, nalézt problémy nebo nové možnosti růstu. Je součástí strategického (dlouhodobého) plánování.

- 2) Otázky otevřené (Questions of opinion);
- 3) Otázky objasňující (Questions of clarification);
- 4) Otázky, které zjišťují, zda je předmět diskuze či jev typický pro ostatní členy komunity (skupina subjektů, skupina lékařů);
- 5) Otázky s hypotetickým základem (například začínající: představme si, že v případě..., činili byste totéž?);
- 6) srovnávací otázky; pauzy, pobídky, sondy (například pobídka k vysvětlení či rozvedení tématu);
- 7) Výzvy, které otevírají dříve nevyřčené otázky a témata (například, říkal jste, že jinému subjektu se toto stalo, ale co vám? Jak jste na tom Vy?). (92)

V průběhu rozhovoru by měly být uplatňovány veškeré možné a pro účely výzkumu přijatelné metody, které vedou k tomu, aby se dotazovaný zkoušející lékař cítil dobře. Příkladem takovéto metody jsou:

- 1) Vzhled výzkumníka a jeho chování by mělo v dotazovaném navozovat pocit pohody, porozumění, důvěry a klidu.
- 2) Přistupovat k dotazovaným s respektem, klidně a s porozuměním.
- 3) Respektovat časové možnosti dotazovaného (např. omezené časové možnosti zkoušejícího lékaře).
- 4) Znat odpovědající terminologii, která se k dané dotazované skupině a tématu vzájemného rozhovoru váže. Jiným způsobem je nutné hovořit se subjektem účastnícím se klinického hodnocení a se zkoušejícím lékařem.
- 5) Vždy je nutné představit sebe a důvod dotazování či význam prováděného výzkumu.
- 6) Vždy je nutné zdůraznit utajení/důvěrnost veškerých získaných informací, anonymní získání informací.
- 7) Vždy je nutné získat souhlas se získáním informací. (92)

15. Audit

Vstupní informace pro provedení výzkumu této disertační práce byly čerpány z výsledků auditu několika míst provádění klinického hodnocení v České republice. Co to vlastně audit je? Dle Směrnice správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996) je za audit považováno „systematické a nezávislé přezkoumání aktivit a dokumentů, které se ke klinickému hodnocení váží, aby bylo zjištěno, zda byly kontrolované aktivity prováděny a získaná data zaznamenávány, analyzovány a reportovány v souladu s protokolem klinického hodnocení, standardními pracovními postupy zadavatele, správnou klinickou praxí a požadavky kontrolních úřadů“ (úřady obdobné Státnímu úřadu pro kontrolu léčiv). Obdobně je o auditu v klinickém hodnocení hovořeno ve vyhlášce č. 226 / 2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků (§ 22, odstavec 1).

Jiná definice uvádí, že audit klinického hodnocení je proces, který zlepšuje kvalitu, který hledá jak zlepšit péči o subjekt a výsledky péče neustálou a systematickou kontrolou a srovnáváním této péče s explicitními kritérii a také hledá, jak navržené změny implementovat. (94)

Páteří auditu klinického hodnocení je kontrola činností souvisejících s provedením klinického hodnocení, aby bylo zajištěno, že to, co má být provedeno, provedeno skutečně bylo a pokud to provedeno nebylo, nabízí zlepšení, která povedou k tomu, aby to provedeno bylo. (94)

První kinický audit byl proveden známou britskou ošetřovatelkou Florence Nightingale, která si v průběhu Krymské války všimla vysoké úmrtnosti vojáků v nemocnici ve Scutari (1854). Florence Nightingale a její tým 38 ošetřovatelek v této nemocnici zavedly přísné postupy týkající se zavedení a dodržování hygieny. Díky tomuto kroku klesla úmrtnost v této nemocnici ze 40% na 2%. První skutečný zdravotní auditor byl Ernest Codman, který jako první četl a kontroloval lékařské záznamy operovaných subjektů, aby zjistil, zda lékař v průběhu léčby nepochybil. Práce Ernesta Codmana byla velkým přínosem pro moderní monitorování kvality klinické léčby a při stanovování odpovědnosti za léčbu. (95)

V dnešní době rozeznáváme čtyři základní typy auditů:

- 1) Audit založený na zjištění, zda jsou dodržovány platné standardy: v průběhu tohoto typu auditu dochází ke sběru dat za účelem zjištění běžných postupů a srovnání těchto dat s platnými standardy. Na základě těchto zjištění dochází k implementaci jakýchkoli nutných změn, které jsou potřebné pro zajištění dodržování platných standardů.
- 2) Detekce a monitoring nežádoucích a kritických událostí: tento typ auditu je používán pro hodnocení a srovnání kritických a podezřelých případů a případů s neočekávaným výsledkem. V případě tohoto typu auditu se schází multidisciplinární team, který diskutuje jednotlivé případy (tyto případy jsou zaslepené, anonymní), aby byla zjištěna podstata a příčina kritických a podezřelých případů a případů s neočekávaným výsledkem. Dochází k vytvoření závěrů, které jsou v budoucnosti použity pro jejich objasnění a odstranění. Tento audit se také může nazývat auditem signifikantních událostí.
- 3) Peer review: tento typ auditu je posouzením kvality poskytované péče klinickým týmem s cílem zlepšit tuto péči. Případy jsou diskutovány členy klinického týmu, aby bylo zjištěno, zda byla poskytnuta ta nejlepší péče. V případě této metody jsou probírány spíše zajímavé nebo neobvyklé případy než případy kritické či problematické.
- 4) Průzkumy cílových skupin a subjektů: tento typ auditu je metodou pro zjištění názorů subjektů a osob z cílových skupin o kvalitě poskytované péče. (95) (96)

Audit jako proces může mít celkem 6 základních kroků:

Krok první: identifikace problému nebo otázek

Krok druhý: definování kritérií a standardů

Krok třetí: sběr dat

Krok čtvrtý: porovnání získaných dat s platnými standardy a kritérii

Krok pátý: implementace změn

Krok šestý: opakované kontroly a snahy o zlepšení (95) (96)

Ve vyhlášce č. 226 / 2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků je Audit klinického hodnocení

definován jako „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 praxe a souvisejících právních předpisů.“

Audity byly, jsou a budou nástrojem pro zajištění poskytování takové zdravotní péče, která odpovídá nejvyšším platným standardům a kritériím v daném státě. V praxi jsou osobami, jejichž práce podléhá auditu nesprávně vnímány jako proces, který je obtěžující a jehož základním cílem je nalézt chyby v jejich práci a za tyto chyby je různými způsoby potrestat. Je více než nutné si uvědomit, že v průběhu auditu nejde ani tak o auditované osoby, ale o bezpečnost subjektů a ochranu jejich zdraví. Výsledkem auditu tedy není trest pro chybující osoby, ale jasně formulované nedostatky a absolutně nezpochybnitelně a zřetelně formulované nápravné a případně další zjišťující akce s časovými termíny do kdy mají být provedeny.

Praktická část

16. Metodika RAR

Metodice rychlého posuzování (RAR) - původu, účelu a rysům této metodiky - je věnována kapitola č. 14 této disertační práce.

Dle SZO je prvním krokem metodiky RAR **stanovení cíle výzkumu** (identifikaci problému, který je v rámci výzkumu prioritně řešen) a **formulování vstupní hypotézy**.

Cíl této disertační práce byl stanoven na základě výsledků auditu provedeného v první polovině roku 2011 (viz kapitola 15 a 17 této disertační práce).

Stanovení hlavního cíle výzkumu

Hlavní cíl:

Cílem praktické části této disertační práce je zjistit, zda je v praxi získávání informovaných souhlasů a zařazování subjektů do klinického hodnocení prováděno dle platné legislativy a v souladu s etickými principy Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996).

Pro splnění hlavního cíle disertační práce jsou otázky v rozhovorech a dotazníkovém šetření zaměřeny na tato zjištění:

- 1) zda jsou zkoušející informováni o tom, jaká legislativa a etické kodexy se k provádění klinického hodnocení vztahují;
- 2) jak zkoušející běžně postupují v případě, kdy subjekt hodnocení nechce být o klinickém hodnocení informován, ale s účastí souhlasí;
- 3) zda se dle zkoušejících stává, že subjekt s účastí v klinickém hodnocení souhlasí, aniž by obdržel jakékoli informace;
- 4) jak přesně probíhá získávání souhlasu dotazovaných subjektů hodnocení;
- 5) zda zkoušející (dle jejich názoru) mají možnost účast subjektu v klinickém hodnocení dostatečně prodiskutovat;
- 6) zda zkoušející vyplňují písemný informovaný souhlas před získáním souhlasu s účastí subjektu hodnocení a kolik stejnopisů spolu se subjektem vyplňují a podepisují;

- 7) zda zkoušející zajímá, jestli se subjekt již účastní či účastnil jiného klinického hodnocení, a jak tuto informaci zkoušející získávají;
- 8) zda měl subjekt hodnocení možnost se o účasti dobrovolně rozhodnout;
- 9) zda mají subjekty pocit, že na ně v průběhu získávání jejich informovaného souhlasu byl vyvíjen jakýkoli nátlak;
- 10) zda dotazovaný subjekt byl, dle jeho vlastního názoru, informován o rizicích, pozitivěch a negativěch účasti;
- 11) zda dotazovaný subjekt obdržel písemný informovaný souhlas k přečtení před udělením souhlasu;
- 12) zda dotazovaný subjekt obdržel podepsaný, datem opatřený a vyplněný originál dokumentu informovaného souhlasu;
- 13) zda jsou zkoušející informováni o skutečnosti, že je dle platné legislativy nutné informace o účasti subjektu hodnocení v klinické studii předávat příslušným ošetřujícím lékařům;
- 14) jaké jsou dle zkoušejících běžné reakce subjektů hodnocení na nabídku účasti ve studii a zda případní účastníci klinického hodnocení mají zájem o informace o účasti;
- 15) zda si zkoušející myslí, že získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení může být zbytečná a zdržující věc;
- 16) jaký je názor zkoušejících na možnost, že by informovaný souhlas subjektu hodnocení získávala jiná osoba, než ošetřující lékař subjektu hodnocení;
- 17) z jakého důvodu se dotazovaní účastníci klinického hodnocení rozhodli účastnit se studie;
- 18) zda se dotazovaný subjekt obával, že jeho nesouhlas s účastí může negativně ovlivnit poskytovanou zdravotní péči nebo přístup zkoušejícího lékaře k nim.

Hypotéza: *Získávání informovaných souhlasů subjektů hodnocení neodpovídá legislativním požadavkům a principům zmíněných ve Směrnici správné klinické praxe (GCP ICH 1996).*

Druhým doporučeným krokem metodiky RAR je **ustanovení hlavního výzkumného týmu**. Výzkumný tým pro splnění cílů této disertační práce tvoří jedna osoba: Ing. Marie Peterová, MBA (autor disertační práce).

Třetím krokem metodiky RAR je provést **iniciální komunikaci v rámci společnosti** (například zajistit podporu vládních organizací, komisí, firem apod.). O výzkumu nebyly informovány žádné organizace, komise, firmy či jiné subjekty. Důvodem mého počínání je obava z prozrazení prováděného výzkumu a z možné informační přípravy zkoušejících. Došlo by tím k znevěhodnění a znehodnocení získávaných informací, které by neodrážely současnou realitu.

Dalším krokem metodiky RAR je **stanovení parametrů výzkumu**. Pro stanovení parametrů mého výzkumu byly stanoveny tyto kroky:

Stanovení rozsahu výzkumu

Vstupní podnět pro provedení výzkumu vycházel z výsledků auditu (viz kapitola 17). Na základě výsledků tohoto auditu byl formulován cíl výzkumu a vstupní hypotéza (viz výše). Následně byl proveden kvalitativně kvantitativní výzkum, který se skládal ze dvou základních fází:

První fáze výzkumu zahrnuje provedení polostrukturovaných rozhovorů se zkoušejícími a se subjekty hodnocení. Výsledkem první fáze bylo potvrzení či vyvrácení vstupní hypotézy a splnění stanovených cílů výzkumu.

Druhá fáze výzkumu je tvořena provedením dotazníkového šetření. Respondenty byli zkoušející. Druhá fáze, která byla prováděná s účastí širšího okruhu respondentů, měla potvrdit nebo vyvrátit výsledky získané v první fázi výzkumu.

Vzorek respondentů

V rámci *první fáze* výzkumu bylo s prosbou o rozhovor osloveno 328 zkoušejících a 19 subjektů. S rozhovorem souhlasilo 10 zkoušejících a 13 subjektů hodnocení.

328 zkoušejících, kteří byli v rámci první fáze výzkumu osloveni s prosbou o rozhovor, byli v případě nesouhlasu s rozhovorem požádáni o vyplnění

dotazníkového šetření, jehož výsledky byly v rámci *druhé fáze* výzkumu zpracovávány. Dotazníkové šetření vyplnilo 42 zkoušejících.

Výběr 328 oslovených zkoušejících probíhal dle následujícího postupu:

Dle Zákona č. 378/2007 Sb., ze dne 6. prosince 2007 o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů je **zkoušející** definován takto:

Zkoušejícím je lékař, který odpovídá za průběh klinického hodnocení v daném místě hodnocení. Pokud klinické hodnocení v jednom místě hodnocení provádí tým osob, označuje se zkoušející, který vede tým těchto osob, jako hlavní zkoušející.

Tato definice je téměř totožná s definicí zkoušejícího, která je zmíněna ve Směrnici správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996) vydané v červnu roku 1996 v rámci Mezinárodní konference o technických požadavcích pro registraci léčiv pro lidské užití. V tomto dokumentu je zkoušející (Investigator) definován takto:

Zkoušející je zodpovědný za provádění klinického hodnocení v místě provádění klinického hodnocení. Pokud je klinické hodnocení v místě provádění prováděno skupinou lidí, zkoušející je zodpovědný vedoucí této skupiny a může být v tomto případě nazýván hlavním zkoušejícím. Viz také spolu-zkoušející (Subinvestigator).

Dle výše zmíněné směrnice je **spolu-zkoušející** definován takto:

Spolu-zkoušející je člen teamu, který se podílí na provedení klinického hodnocení a který je vytvořen a řízen hlavním zkoušejícím. Spolu-zkoušející (provádí významné úkony nebo činí v rámci klinického hodnocení významná rozhodnutí).

Z popisu povinností zkoušejícího, který je uveden ve vyhlášce **č. 226/2008 Sb.**, ze dne 23. června 2008 o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení (§7), vyplývá, že jednou z povinností zkoušejícího je *získat před zařazením každého subjektu hodnocení do studie písemný informovaný souhlas subjektu hodnocení nebo jeho zákonného zástupce.*

Náhodný výběr zkoušejících pro oslovení s prosbou o rozhovor byl prováděn s využitím databáze www.clinicaltrials.gov. V této databázi mohou být vyhledány aktuální informace o mezinárodně prováděných klinických hodnoceních, které

jsou nebo byly prováděny na území Spojených států amerických. O těchto klinických hodnoceních mohou být vyhledány nejen základní informace (celosvětově všechna místa provádění, indikace, zadavatel, fáze, datum ukončení, datum zahájení a další), ale i výsledky klinických hodnocení. Pomocí této databáze jsem mohla stanovit, ve kterém zdravotnickém zařízení v České republice a případně (dle indikace klinického hodnocení) také na kterém pracovišti bylo dané klinické hodnocení prováděno. Na základě dalšího vyhledávání prostřednictvím internetového vyhledávače Google jsem mohla dohledat telefonní čísla na daná pracoviště, telefonní čísla na konkrétní zkoušející a jejich e-mailové adresy.

328 zkoušejících bylo nejdříve kontaktováno e-mailem. V příloze č. 4 je uveden příklad takového e-mailu. V případě, že zkoušející do dvou pracovních dní na tento email nereagoval, byl kontaktován i telefonicky. V mnoha případech zkoušející nechtěl s výzkumníkem hovořit a zavěsil, nebo v případě, že telefon zvedl někdo jiný, nechal vzkázat, že nemá o spolupráci zájem. Pokud se výzkumníkovi podařilo zkoušejícího telefonem zastihnout, byly sdělovány stejné informace jako ty, které jsou uvedeny v emailu (viz příloha č. 4). Někteří zkoušející také tvrdili, že jim žádný e-mail do e-mailové schránky, jejíž adresu jsme během hovoru odsouhlasili, nepřišel, ale že stejně nemá o spolupráci zájem. V případě souhlasu zkoušejícího byl dohodnut termín a místo setkání pro provedení rozhovoru.

Někteří z 328 oslovených zkoušejících odmítli účast způsobem odeslání slušné a milé odmítavé odpovědi, někteří neodpověděli vůbec. Jiní zkoušející odpověděli s otázkou, zda má výzkumník co dělat, nebo že pravděpodobně nemá co dělat, a proto se zabývá takovou hloupostí, nebo se také vyjádřili ve smyslu, že nevěří vlastními očima, co všechno může na jejich emailovou adresu přijít, nebo se ptali, zda to výzkumník myslí skutečně vážně a podobně. Jiní považovali nabídku účasti v tomto výzkumu přímo za drzost a nehoráznost. Z 328 zkoušejících souhlasilo s rozhovorem pouze 10 zkoušejících. S dotazníkovým šetřením souhlasilo 42 zkoušejících. Vyplnění dotazníku v rámci dotazníkového šetření bylo anonymní.

Rozhovor se zkoušejícími

Základní struktura pro provedení polostrukturovaného rozhovoru se zkoušejícími je uvedena v příloze č. 5 této disertační práce. V případě nejasných odpovědí byly kladeny otázky doplňující (viz níže otázky označené žlutě v tabulkách odpovědí zkoušejících).

10 zkoušejících z 328 oslovených zkoušejících souhlasilo s rozhovorem. Žádný z oslovených zkoušejících nesouhlasil s přítomností nahrávacího zařízení. Odpovědi a reakce zkoušejících byly zdokumentovány zapisováním pomocí notebooku do MS Word v průběhu rozhovoru. Tyto záznamy obsahovaly: aktuální datum a čas provedení rozhovoru, popis místa provedení rozhovoru, pracovní pozice dotazované osoby. Jména, další osobní údaje a jakékoli jiné údaje, které mohou vést k identifikaci, pokud byly získány budou uchovávány v utajení.

Uchovávání a zálohování informací je provedeno v elektronické formě. Nahrávky mini-rekordérem ale i naskenované písemné poznámky či poznámky psané v MS Word na notebooku byly ukládány na externí disk.

Rozhovory se subjekty byly vedeny co nejefektivněji takovým způsobem, aby nepřišla nutnost tyto osoby znovu kontaktovat a nedošlo tak ke zbytečnému psychickému a případně i fyzickému zatížení těchto osob.

Rozhovor se subjekty

Celkem bylo osloveno 19 subjektů. 13 subjektů z 19 oslovených souhlasilo s dotazováním.

Subjekty hodnocení byly kontaktovány těmito způsoby:

- 1) náhodným oslovením osob pohybujících se v blízkosti známých míst provádění klinických hodnocení (3 subjekty souhlasily s rozhovorem);
- 2) dva dotazovaní zkoušející svolili s dotazováním subjektů, které jsou v jejich lékařské péči (7 subjektů souhlasilo s rozhovorem);
- 3) kontaktováním přátel a známých autorky disertační práce s otázkou, zda se účastnili klinického hodnocení a pokud ano, zda by byli ochotni zodpovědět několik otázek týkajících se jejich účasti v klinickém hodnocení (3 subjekty souhlasily s rozhovorem);

Základní otázky polostrukturovaného rozhovoru se subjekty jsou uvedeny v příloze č. 7 této disertační práce. V odůvodněných případech byly kladeny přídatné otázky (viz níže tabulky rozhovorů – otázky označeny žlutě).

Dotazování zkoušejících lékařů – dotazník

Dotazník pro zkoušející lékaře (příloha č. 6) byl určen k vyplnění zkoušejícím a hlavním zkoušejícím lékařům.

Celkový počet oslovených zkoušejících nebo hlavních zkoušejících lékařů je 328. Z celkového počtu oslovených zkoušejících svolilo se zodpovězením 32 otázek Dotazníku 42 zkoušejících, což je pouze 13% z celkového počtu oslovených.

Stanovení nutných prostředků, které jsou pro provedení výzkumu nezbytné

Nutné prostředky, které pro provedení výše zmíněného výzkumu potřebuji, jsou:

- Dostatek času pro kvalitní a dostatečně provedený rozhovor s dotazovanými (lékaři).
- Nahrávací zařízení, které bude v případě souhlasu dotazovaného při rozhovoru použito. Pro účel nahrávání sloužila funkce pro nahrávání mobilního telefonu Samsung Galaxy S II.
- Notebook značky HP, pro získávání, zaznamenávání a zpracovávání informací a dále také pro komunikaci, která se tohoto výzkumu týká.
- Bezpečné a uzamykatelné úložiště dokumentů, nahrávek a dalších informací.
- Tiskárna HP s příslušenstvím.
- Cestovní prostředek (automobil).

Stanovení času, který je pro provedení výzkumu potřebný.

- Výzkum byl prováděn od 1. září 2012 do 31. března 2013

Stanovení složení výzkumného týmu a jeho klíčových partnerů či spolupracovníků.

- Výzkum provádí Ing. Marie Peterová, MBA.

- O konzultace a odbornou podporu zašitovaly prof. PhDr. RNDr. Helena Haškovcova CSc. a také PhDr. Olga Šmídova, Ph.D.

SWOT analýza

Stanovení tzv. silných stránek (Strengths) tohoto výzkumného projektu:

- Mnohaleté zkušenosti a znalosti hlavního výzkumného pracovníka (Ing. Marie Peterová, MBA, autorka této disertační práce) v oblasti klinického výzkumu, které byly uplatněny při provádění výzkumného projektu.
- Počet zkoušejících lékařů i počet účastnících se subjektů je v České republice vysoký. Z tohoto důvodu jsem usoudila, že se získáním rozhovorů a vyplněných dotazníků by neměl být problém.

Stanovení tzv. slabých stránek (Weaknesses) tohoto výzkumného projektu:

- Odmítání nahrávání rozhovorů jako důsledku citlivosti diskutovaného tématu.

Stanovení tzv. příležitostí (Opportunities):

- Objasnění existující nesrovnalosti mezi zněním legislativy vztahující se k získávání informovanému souhlasu subjektu a k jeho praktickému získávání.
- Využití možnosti kontaktovat velké množství zkušených zkoušejících lékařů, kteří v České republice působí (Česká republika je zadavateli stále považována za zemi, ve které je poměr kvality prováděného výzkumu a ceny za prováděný výzkum příznivý. Počet zkoušejících i subjektů je tedy relativně vysoký.)

Stanovení tzv. hrozeb (Threats):

- I přes veškerou snahu o objektivnost a o porozumění zkoušejícím lékařům, může být výzkumník (Ing. Marie Peterová, MBA) při dotazování vystaven slovním hrubostem ze strany takového zkoušejícího lékaře, který na dotazy nebude z jakéhokoli důvodu ochoten či schopen odpovědět nebo který bude z jakéhokoli důvodu mými dotazy pohoršen či rozčilen.

Pátým krokem metodiky RAR je **ustanovení pravidel komunikace s veřejností.**

V průběhu výzkumu nebylo nezbytné s veřejností komunikovat. V případě, že by tato příležitost v průběhu a i po ukončení provádění výzkumných prací nastala, nebyly by sdělovány žádné údaje, které by mohly vést k identifikaci účastníků se osob. Veškerá komunikace o výzkumu by probíhala s respektem k legislativě vztahující se k ochraně osobních údajů.

Šestým krokem metodiky RAR je **odůvodnění provedení výzkumu.**

Výsledky výzkumu mohou významnou měrou obohatit znalosti o problematice získávání informovaného souhlasu subjektu hodnocení a zařazování subjektů do klinických hodnocení a to jak na teoretické, tak na praktické rovině.

Výsledky výzkumu mohou být zdrojem cenných informací pro pracovníky ve zdravotnických zařízeních a také pro zaměstnance společností, které klinická hodnocení zadávají k provádění nebo samy organizují.

Výsledky výzkumu odrážející současnou realitu mohou sloužit jako zdroj informací pro jednotlivce i společnosti, které by chtěli nastalou situaci změnit.

V praxi dochází k neustálému neporozumění ohledně požadavků týkajících se informovaného souhlasu subjektu mezi auditory, monitory klinického hodnocení a dalšími pracovníky, kteří se na provedení a kontrole provedení klinického hodnocení podílejí a zkoušejícími lékaři, popřípadě dalším zdravotnickým personálem, který se na provedení klinického hodnocení podílí. Jako příklad této skutečnosti je v následující kapitole (kapitola č. 17) této disertační práce uveden detailní popis nálezů týkajících se informovaného souhlasu, které byly objeveny v průběhu auditu klinického hodnocení v České republice.

Sedmým krokem metodiky RAR je **vytvoření RAR plánu**.

RAR plán		
Název výzkumného projektu	Etika klinického výzkumu (Informovaný souhlas v klinickém hodnocení)	
Rozsah výzkumu	Místo provádění výzkumu	Česká republika
	Odůvodnění výzkumu	V kapitole 17 této disertační práce jsou uvedeny výsledky auditu míst provádění klinického hodnocení, které byly provedeny na území České republiky zahraničním zadavatelem. Z výsledků tohoto auditu vyplývá podezření, že získání informovaného souhlasu subjektů hodnocení není v praxi prováděno v souladu legislativními požadavky a Směrnicí správné klinické praxe (ICH GCP 1996). Tato disertační práce chce přispět k potvrzení či vyvrácení tohoto podezření.
	Dotazované skupiny	Účastníci se subjekty nebo subjekty, které se účastnili klinického hodnocení. Lékaři, kteří se jako hlavní zkoušející nebo spoluzkoušející podílejí, nebo se podíleli na provádění klinického hodnocení.
	Doba provádění výzkumu	1. září 2012 - 31. březen 2013
Hlavní cíl výzkumu	Hlavním cílem praktické části této disertační práce je zjistit, zda je v praxi získávání informovaných souhlasů subjektů do klinického hodnocení prováděno dle platné legislativy a v souladu s etickými principy Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996).	

Seznam pracovníků provádějících výzkum		Ing. Marie Peterová, MBA	
Metody provádění výzkumu	Metodika RAR (SZO)	Kvalitativní výzkum	Rozhovor se zkoušejícími a rozhovor se subjekty hodnocení
		Kvantitativní výzkum	Dotazník pro zkoušející
Analýza získaných informací		Kvalitativní analýza a interpretace dat získaných při rozhovorech i z dotazníků.	
		Kvantifikace získaných informací z dotazníků pro zkoušející.	
Výsledek		Zařazování subjektů do klinického hodnocení není prováděno dle platné legislativy a v souladu s etickými principy Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996). Hypotéza byla potvrzena.	
Etická dilemata		Žádat o čas pro rozhovor nebo o vyplnění dotazníku pracovní a časově velmi vytížené zkoušející. Žádat o rozhovor subjekty (trpící méně či více závažnými nemocemi), což může být psychicky i fyzicky zatěžující.	

Osmým krokem metodiky RAR je **vyjádření k etickým dilematům**.

V průběhu představení cíle a záměru výzkumu při prosbách o rozhovor zkoušející i subjekty hodnocení bylo vždy využíváno pravdivých a úplných informací tak, aby se jak zkoušející, tak subjekty hodnocení mohli svobodně rozhodnout, zda poskytnutými informacemi a svým časem takový výzkum podpoří či nikoli.

Devátým krokem metodiky RAR je stanovení **etických pravidel uplatňovaných v průběhu výzkumu**.

Výzkum byl prováděn s respektem k těmto etickým pravidlům:

- 1) Poučený souhlas respondenta s účastí ve výzkumu byl vždy před zahájením každého rozhovoru získán vyplněním formuláře (příloha č. 2 a 3).
- 2) Vždy bylo maximálně chráněno soukromí respondentů. Nebyla a nebudou zveřejněna žádná data, která by umožnila identifikovat subjekty výzkumu. Výzkumná data byla a budou uchovávána na neveřejném, utajeném a uzamčeném místě.
- 3) V průběhu výzkumu nesmělo dojít a ani nedošlo k poškození či jakékoli jiné újmě respondentů.
- 4) Výzkum je organizován tak, aby v jeho průběhu nedošlo k jakékoli újmě výzkumníka, a také aby bylo maximálně ochráněno soukromí výzkumníka.

Další skutečnosti dodržované v průběhu výzkumu:

- 1) Vztahy mezi výzkumníkem a respondenty byly plné důvěry, byly nastaveny pozitivně, empaticky neutrálně.
- 2) Respondentům nebyly poskytovány žádné odměny.
- 3) Veškeré citlivé údaje, záznamy, nahrávky budou rok po sběru takovýchto dat zničeny. Tento roční termín byl stanoven pro to, abych měla dostatek času na zpracování v průběhu výzkumu získaných informací.
- 4) V případě výzkumu, který se váže k této disertační práci, nebudou použity žádné formy odměňování a to jak v případě účastnících se zkoušejících lékařů, tak v případě dotazovaných subjektů

- 5) V průběhu výzkumu také bylo nutné mít na paměti, že nelze se subjektem vést rozhovor tak, aby nabyl dojmu, že s ním bylo zacházeno nevhodně, že je jeho léčba tím pádem od počátku nesprávně vedena apod. Nelze uvádět jak zkoušející lékaře, tak subjekty do zbytečného stresu, který je zvláště v případě subjektů krajně nežádoucí. Rozhovory byly vždy vedeny s porozuměním a respektem ke zdravotnímu stavu subjektu či časové vytíženosti zkoušejícího lékaře.
- 6) V rámci výzkumu této disertační práce bylo dotazovaným zkoušejícím lékařům a subjektům sděleno o výzkumníkovi pouze jméno a informace, že se jedná o studenta doktorského studia FHS UK.

Zásady vztahující se **k ochraně osobních údajů a důvěrnosti, k ochraně lidských práv, svobody a zdraví jak jedince, zásady vztahující se k ochraně společnosti** byly respektovány už v samotných začátcích plánování výzkumu, dále v průběhu i po skončení výzkumu. **V průběhu provádění výzkumu byly respektovány také obecné základní etické zásady, jako je např. úcta k subjektům výzkumu (patří sem respekt k možnosti sebeurčení a ochrany proti zneužití), snaha konat dobro (maximalizace možného přínosu a minimalizace možné újmy) nebo nekonat zlo ("neškodit, nepoškozovat").**

Maximálně jsem se v průběhu provádění výzkumu snažila, abych případné nenadálé potíže v průběhu výzkumu řešila s co největší **empatií a zdravým úsudkem**. Byla a jsem si také v průběhu výzkumu vědoma, že musím být schopna dostatečně **citlivě vnímat** individuální normy osob, které se výzkumu účastní, a posuzovat míru toho, co je a co není vhodné a dobré. Bylo velmi důležité, jakou **důvěru, respekt** a od nich se odvíjející celkovou kvalitu kontaktu jsem si u subjektů získala.

Já, jako výzkumník, který se v praxi po několik let pohybuje v oblasti klinického hodnocení na tzv. globální i lokální manažerské úrovni, jsem si byla v průběhu provádění výzkumu vědoma, že **nelze takovýto výzkum provádět se zkoušejícími, kteří pracují na klinických hodnoceních, na jejichž organizaci se jakkoli podílím či jsem se v minulosti podílela**. Mohlo by se velmi snadno stát, že se mi zkoušející lékaři nebo subjekty účastníci se

klinického hodnocení budou cítit zavázání a budou vědomě či nevědomě zkreslovat své výpovědi. Zkoušející lékař se může například cítit zavázán či jakkoli ovlivňován skutečností, že je za svou roli zkoušejícího lékaře placen, nebo se bude chtít „ukázat v lepším světle“,

Bylo také velmi důležité, abych jako výzkumník **měla ve své roli jasno** a také, aby nebylo jakýchkoli pochyb, že moji roli respondenti vnímají správně. V průběhu výzkumu bylo nezbytné být si vědoma existujících **hranic případné intervence** (překračující rámec výzkumné situace). Bylo důležité, aby se z výzkumného rozhovoru nestalo **tréninkové sezení**. V případě, že jsem takovouto ambici měla či při obdobném výzkumu budu mít, je nutné, abych ji v průběhu výzkumu nenechala nereflektovaně ovlivňovat interakci a dala jí prostor tam, kde je to v rámci metod kontroly validity možné a vhodné. V průběhu provádění výzkumu bych měla mít jasno ve vymezení rámce pro situace, v nichž mohu být v průběhu výzkumu žádána o radu či jinou formu pomoci.

Byla jsem například v průběhu provádění výzkumu několikrát tázána zkoušejícími lékaři na dokument Správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996) a jeho obsah, českou legislativu či důvody provádění toho či onoho v průběhu klinických hodnocení. Také evidentní mylné pochopení některých pasáží zmiňované směrnice či legislativy České republiky mne mohlo odvést z cesty výzkumníka. Velmi lehce se mohlo stát, že se z výzkumné činnosti stala činnost lektorská. Vzhledem k organizaci mého výzkumu a povědomí nevhodnosti takového chování jsem se vyvarovala.

V případě rozhovoru s lékařem bylo naprosto nutné **pochopit realitu**, ve které se zkoušející lékaři každodenně ocitají. Bylo nutné předem zjišťovat důvody, které mohou zkoušející lékaře vést k jednání, které se neslučuje s etickými principy a pravidly vztahujícími se k provádění klinického hodnocení. Bylo nutné poznat opodstatněné či neopodstatněné obavy a tlaky, kterými může být vytížený zkoušející lékař každodenně obklopen.

V průběhu mého výzkumu bylo absolutně nezbytné **změnit roli**, na kterou jsem byla po několik let svého pracovního nasazení zvyklá, tedy roli osoby, která klinická hodnocení organizuje, kontroluje, na roli osoby, která se snaží vcítit se do pozice lékaře, který i přes své veškeré úsilí nemusí být z různých důvodů

schopen dodržet veškerá pravidla, principy a příslušné zákony. Tedy osoby, která se snaží v první řadě **pochopit a poznat postoje, pohledy a důvody zkoušejících lékařů, poznat situaci, ve které se s každým subjektem, který svoji účast v klinickém hodnocení zahajuje, ocitají.**

17. Výsledky auditu

V rámci auditovaného klinického hodnocení došlo v České republice k zařazení 186 subjektů v sedmi místech provádění klinického hodnocení. Audit byl proveden ve dvou místech provádění v České republice. Rychlost náboru subjektů (tzv. enrolment rate) do klinického hodnocení byla v České republice v porovnání s ostatními místy provádění jedna z nejvyšších na světě. Právě vysoká rychlost náboru (vysoký počet zařazených subjektů od zahájení klinického hodnocení) byla důvodem výběru českých míst provádění klinického hodnocení pro účely auditu, tedy pro systematické a nezávislé přezkoumání aktivit a dokumentů, které se ke klinickému hodnocení váží, aby bylo zjištěno, zda byly kontrolované aktivity prováděny a získaná data zaznamenávána, analyzována a reportována v souladu s protokolem klinického hodnocení, standardními pracovními postupy zadavatele, správnou klinickou praxí a požadavky kontrolních úřadů (úřady obdobné Státnímu úřadu pro kontrolu léčiv).

V průběhu provádění interního auditu organizovaného zahraničním zadavatelem byla, kromě jiných, objevena tato zjištění týkající se informovaného souhlasu:

Zjištění č. 1: Chybějící písemné informované souhlasy subjektů

Písemné informované souhlasy 4 subjektů nebyly zkoušejícími lékaři nalezeny a pro účel prováděného auditu nebyly předloženy:

Subjekt první

Písemný informovaný souhlas subjektu, u kterého bylo v průběhu posuzování vhodnosti účasti subjektu v klinickém hodnocení (subjekt byl podroben tzv. zjišťovací neboli screeningové návštěvě) *zjištěno, že zdravotní stav subjektu neodpovídá zařazovacím kritériím zmíněným v protokolu studie, nebyl nalezen.* Zkoušející potvrdili, že písemný informovaný souhlas *nebyl subjektu předán k podpisu a ani nebyl založen do složky se zdravotnickou dokumentací subjektu.* Dle zkoušejících bylo důvodem tohoto jednání zjištění, že zdravotní stav subjektu neodpovídá požadavkům studie. Zkoušející také potvrdili, že si nepamatují, zda a jakým způsobem byla studie se subjektem diskutována. *Dle zkoušejícího lékaře byl subjektu pro účely klinického hodnocení pouze odebrán*

krevní vzorek, což také vyplývá z obsahu zdrojové dokumentace. Tento krevní vzorek by ale při neúčasti subjektu odebírán nebyl.

Subjekt druhý

Chybějící písemný informovaný souhlas měl náležet subjektu, který byl podroben nejen první, tzv. zjišťovací návštěvě subjektu, ale byl mu také náhodně přidělen a podáván hodnocený léčivý přípravek. Tímto hodnoceným léčivým přípravkem může být hodnocený léčivý přípravek podávaný ve dvou různých koncentracích účinné látky nebo přípravek pro srovnávací léčbu. Ze zdrojové dokumentace vyplývá, že tento subjekt je léčen na neurologii a také je v psychiatrické péči. V důsledku věku (83 let) nebyl subjekt dle hlavního zkoušejícího lékaře schopen informace o klinickém hodnocení vnímat a porozumět předávaným informacím. Dle zkoušejícího lékaře bylo tedy jakékoli vysvětlování týkající se studie zbytečné.

Subjekt třetí a čtvrtý

Informované souhlasy dvou subjektů, kteří nebyli kvalifikováni jako vhodní pro účast v klinickém hodnocení (nedošlo ke splnění zařazovacích a vyřazovacích kritérií, tzv. zjišťovací neboli screeningová návštěva byla první a poslední návštěvou subjektu v klinickém hodnocení) nebyly přítomny a dle vyjádření zkoušejícího lékaře byly informované souhlasy těmito dvěma subjekty podepsány, ale bohužel neví, kde tyto dokumenty jsou. Zkoušející potvrdil, že pravděpodobně nebyly v těchto případech vyhotoveny 2 stejnopisy písemného informovaného souhlasu, ale pravděpodobně pouze jeden, který byl subjektu předán.

Zkoušející prohlásili, že nevěděli o nutnosti uchovávat písemné informované souhlasy subjektů, kteří se klinického hodnocení již neúčastní, a nebyl jim přidělen hodnocený léčivý přípravek.

Vysvětlující komentáře ke zjištění č. 1 s detailním popisem a odůvodněním správného postupu

Odpovídající získání nejen ústně uděleného informovaného souhlasu subjektu, ale i podepsaného a datovaného informovaného souhlasu subjektu, který „neprošel“ tzv. screeningovou neboli zjišťovací návštěvou a uchování jednoho ze dvou originálů podepsaných a datovaných informovaných souhlasů subjektu

(stejnopisů), nebylo provedeno. Ze zpráv, které v průběhu studie monitor pro zadavatele vypracovával, nebyla tato zjištění zmíněna a ani nebyla sjednaná náprava. Tato skutečnost zřejmě nebyla monitorem klinického hodnocení vůbec objevena.

Odpovídající postup získávání informovaného souhlasu subjektu, předání jednoho ze dvou originálně vyplněných, podepsaných a datovaných dokumentů informovaného souhlasu subjektu a uchování druhého stejnopisu jako součásti zdrojové dokumentace subjektu je absolutní nutností danou zákonem (Vyhláška č. 226 / 2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, § 8, odstavec 4) a všeobecně uznávanou Směrnicí správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996, odstavec 4. 8. 11), která musí být provedena před jakýmkoli úkonem uvedeným v protokolu klinického hodnocení. Úkony, které jsou v předchozí větě zmiňovány, by měly vždy být provedeny v souladu s protokolem klinického hodnocení a s další dokumentací schválenou zadavatelem, Státním ústavem pro kontrolu léčiv a etickými komisemi. *Je hrubým porušením zákona, který se ke klinickému hodnocení váže, provést jakýkoli úkon protokolu klinického hodnocení před udělením informovaného souhlasu subjektu.* Odběr krevního vzorku, podání hodnoceného léčivého přípravku subjektu či provedení jakýchkoli procedur, které jsou v protokolu klinického hodnocení uvedeny, bez odpovídajícího udělení informovaného souhlasu, je velmi závažným nálezem auditu stejně jako *nepřítomnost originálu písemného informovaného souhlasu subjektu, který, dle hlavního zkoušejícího lékaře, nebyl schopen informace o klinickém hodnocení vnímat a porozumět předávaným informacím.* Subjektu, který byl dle informací ve zdrojové dokumentaci v psychiatrické a neurologické péči, byl podáván hodnocený léčivý přípravek. V tomto případě je předně nutné uvést, že zkoušející lékař je ze zákona (Vyhláška č. 226 / 2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků § 7, odstavec 2) a dle Směrnice správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996, odstavec 4. 8. 1) zodpovědný za odpovídající průběh získávání informovaného souhlasu.

Zkoušející měl v případě zařazení subjektu provést následující:

- Zjistit, zda je zařazení takového subjektu do klinického hodnocení nezbytné pro záchranu života či zlepšení život ohrožujícího stavu subjektu
- Zjistit, zda je zařazení subjektů, od nichž není možné získat před zahájením jejich účasti v klinickém hodnocení odpovídajícím způsobem informovaný souhlas, popsáno v protokolu klinického hodnocení a zda je tato skutečnost schválena příslušnou etickou komisí, aby byla chráněna práva, bezpečnost a blaho subjektu.
- Zjistit, zda má subjekt zákonného zástupce. Zákonný zástupce subjektu musí být o zařazení subjektu do klinického hodnocení informován obdobně, jako subjekt sám, který žádného zákonného zástupce nemá. V takovémto případě podepisuje a datuje informovaný souhlas zákonný zástupce subjektu. Subjekt, ať už zákonného zástupce má nebo nemá, musí být o zařazení do klinického hodnocení informován okamžitě, jakmile to umožňuje subjektův zdravotní stav. V případě, že subjektův zdravotní stav umožní rozhovor o klinickém hodnocení, ale subjekt, který nemá zákonného zástupce, nebude moci dokument informovaného souhlasu vyplnit a podepsat, musí být při získávání informovaného souhlasu subjektu přítomen nezávislý svědek, který svým podpisem, datem podpisu a krátkým sdělením s popisem, čeho byl svědkem, stvrdí odpovídající průběh získání informovaného souhlasu subjektu.

Žádný z výše uvedených kroků nebyl zkoušejícím lékařem proveden, což dokazují také chybějící záznamy o této skutečnosti ve zdrojové dokumentaci subjektu.

Zdravotnické zařízení a zkoušející lékař má povinnost (Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, § 56, odstavec 7) uchovávat záznamy o klinickém hodnocení (tedy i písemný informovaný souhlas subjektu) po dobu 5 let. V případě, že stejnopisy informovaných souhlasů nebyly ve zdravotnickém zařízení uchovávány, tato podmínka nebyla dodržena. Tento požadavek je důležitý pro případné dodatečné zjišťování

informací o průběhu klinického hodnocení, pro audity prováděné jak kontrolními úřady, tak zadavatelem.

Zjištění č. 2: Nedostatečný popis získání informovaného souhlasu a zařazení subjektu do klinického hodnocení ve zdrojové dokumentaci subjektu

V tištěné zdrojové dokumentaci všech zařazených subjektů byla vlastní rukou zkoušejícího lékaře dopsána informace o tom, že subjekt podepsal informovaný souhlas a byl zařazen do studie. Identifikační údaje, tedy číslo ani zkratka protokolu klinického hodnocení, pod kterými je klinické hodnocení v seznamech Evropské lékové agentury (European Medicines Agency), Státního ústavu pro kontrolu léčiv a u příslušných etických komisí vedeny, nebyly uvedeny. *Ze zdrojové dokumentace tedy nebylo zřejmé, do kterého klinického hodnocení byl subjekt zařazen a ani jakým způsobem k tomu došlo.* Žádné jiné informace nebyly ve zdrojové dokumentaci o procesu získání informovaného souhlasu nalezeny. *Podpis odpovědného lékaře tohoto ručně psaného prohlášení nechyběl, datum podpisu či vložení této zprávy ale nebyl uveden.* Lékařské zprávy o subjektu byly vedeny strojově napsaným textem vytištěným elektronického systému nemocnice. *Zkoušející lékaři potvrdili, že v elektronickém systému nemocnice, ze kterého jsou lékařské záznamy tištěny, není o účasti subjektu v klinickém hodnocení záznam.* Zkoušející lékaři i hlavní zkoušející lékař také potvrdili, že v elektronickém systému nemocnice není pro vložení jakékoli informace o klinickém hodnocení místo, a *proto tištěná dokumentace neobsahuje žádné informace o klinickém hodnocení. Toto je také důvodem, proč jsou informace o klinickém hodnocení na zvláštních listech.* *Tento postup je dle vyjádření zkoušejících lékařů běžný.*

Vysvětlující komentáře ke zjištění č. 2 s detailním popisem a odůvodněním správného postupu

Neodpovídající záznam o zahájení klinického hodnocení ve zdrojové dokumentaci subjektu byl nalezen v případě 49 zařazených subjektů. V případě jakékoli studie je nezbytně nutné, aby ze záznamů ve zdrojové dokumentaci nezpochybnitelně vyplývalo, že subjekt je zařazen do klinického hodnocení, do jakého klinického hodnocení je zařazen (přesná identifikace hodnocení nesmí

chybět), kdy přesně k zařazení došlo a jak k němu došlo. Je nutné, aby tyto informace byly kdykoli dohledatelné. Dohledatelnost těchto informací je velmi významná z následujícího důvodu:

- Velmi často bývá pravidlem, že účast subjektů ve více klinických hodnoceních, ať už z důvodů hledání určitým přípravkem neléčených subjektů, nebo z důvodů možných kontraindikací, či ovlivnění průběhu klinického hodnocení vědecky doposud neznámým přípravkem a podobně, bývá striktně omezena v rámci zařazovacích a vyřazovacích kritérií.

Je nezbytné, aby bylo evidentní nejen, že subjekt je do studie zařazen, ale také, do jakého klinického hodnocení přesně je subjekt zařazen. Tato informace je velmi významná z následujícího důvodu:

- Ze zdrojové dokumentace by měl vyplývat seznam veškerých léčivých přípravků – tedy i těch hodnocených (včetně přesných údajů o podání léčivého přípravku a ukončení takovéto léčby). Tyto informace jsou nezbytné pro jakékoli lékařské zákroky, pro jakoukoli léčbu subjektu.

Další krok, který nebyl zkoušejícími lékaři proveden, je zaznamenání do zdrojové dokumentace subjektu, jakým způsobem byl subjekt do klinického hodnocení zařazen, neboli jakým způsobem byl získán subjektův informovaný souhlas. Tato informace je velmi významná z následujícího důvodu:

- Musí být jasné a doložitelné, že nedošlo k opomenutí (Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech, § 51, odstavec h)

Z výsledku auditu také vyplývá, že ze zdrojové dokumentace subjektu nebylo jasné, kdy byla účast subjektu v klinickém hodnocení zahájena. Sdělení o zařazení subjektu bylo vepsáno na zvláštním listě, který nenesl žádné identifikační údaje subjektu, ani datum či jméno a adresu pracoviště (Vyhláška 98/2012 Sb., o zdravotnické dokumentaci). Nebylo respektováno pravidlo o konzistenci zdrojové dokumentace, které říká, že jednotlivé úkony by měly být zaznamenávány v chronologickém sledu tak, jak se skutečně děly.

Bez vysvětlení zkoušejícího lékaře nebylo ze zdravotnické dokumentace zjevné, kdy došlo k zahájení klinického hodnocení (tedy k získání informovaného souhlasu subjektu). Tyto informace jsou významné z následujících důvodů:

- Vzhledem k požadavku o evidenci účasti subjektu v jakémkoli klinickém hodnocení je nezbytné, aby byla tato informace logicky dohledatelná, tedy uvedená v rámci návštěvy, během které byla účast v klinickém hodnocení skutečně vyjednávaná. Není žádný důvod, proč by tato informace neměla být uvedena v tištěné lékařské zprávě z určitého dne.
- Je dále nutné, aby veškeré lékařské záznamy odpovídaly požadavkům Vyhlášky 98/2012 Sb., o zdravotnické dokumentaci.

Zjištění č. 3: Byly nalezeny dva originály písemného informovaného souhlasu

Ve složce, která obsahovala zdrojovou dokumentaci účastnícího se subjektu, byly nalezeny 2 *originály informovaného souhlasu*. Zkoušející lékař potvrdil, že subjekt druhý originál dokumentu informovaného souhlasu pravděpodobně omylem neobdržel. Ve zprávách o průběhu klinického hodnocení, které jsou monitorem studie vypracovávány vždy po kontrolních, monitorovacích, návštěvách byla o této skutečnosti informace. Následná akce a řešení ovšem ve zprávě vypracované monitorem zmíněno nebylo.

Vysvětlující komentáře ke zjištění č. 3 s detailním popisem a odůvodněním správného postupu

Subjektu nebyl omylem předán stejnopis informovaného souhlasu subjektu. Dle Vyhlášky č. 226 / 2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků § 8, odstavec 4 by měl každý subjekt obdržet stejnopis písemného informovaného souhlasu. Zkoušející potvrdili, že i přes to, že ve zdrojové dokumentaci subjektu není o předání stejnopisu písemného informovaného souhlasu informace, k předání přesto vždy

s výjimkou jednoho subjektu, došlo. Předání stejnopisu informovaného souhlasu subjektu je nutné z následujícího důvodu:

- Subjekt by měl mít veškeré nutné informace o klinickém hodnocení u sebe, aby do nich mohl kdykoli nahlédnout a aby informace o klinickém hodnocení a účasti v klinickém hodnocení mohl kdykoli a s kýmkoli konzultovat.

Zjištění č. 4: Datum podpisu a jméno subjektu bylo na podpisové straně informovaného souhlasu předepsáno osobou získávající informovaný souhlas

V případě informovaných souhlasů 22 subjektů, *nevyplňoval datum podpisu a ani neuváděl hůlkovým písmem jméno subjekt*, ale zkoušející lékaři, kteří tuto skutečnost také potvrdili.

Vysvětlující komentáře ke zjištění č. 4 s detailním popisem a odůvodněním správného postupu

V zákoně č. 378/2007 Sb., o léčivech, § 51, odstavec h zmíněno, že informovaný souhlas subjektu musí být opatřen podpisem a datem podpisu subjektu. Důvodem tohoto požadavku je:

- Datem zahájení účasti subjektu v klinickém hodnocení je údajem o získání informovaného souhlasu subjektu s účastí v klinickém hodnocení. Datum udělení informovaného souhlasu je stvrzeno písemně subjektem a/nebo nezávislým svědkem a/nebo zákonným zástupcem subjektu. Z tohoto důvodu není možné, aby byla informace o datu udělení informovaného souhlasu subjektem předepsána zkoušejícím lékařem.
- Je běžnou praxí, že na podpisové stránce informovaného souhlasu je specifické místo na jméno subjektu (s požadavkem na to, aby bylo jméno napsáno hůlkovým písmem) a na podpis subjektu a datum podpisu subjektu. V Českém zákoně č. 378/2007 Sb., o léčivech (§ 51, odstavec h) nalezneme požadavek na uvedení data podpisu a podpisu subjektu. Pokud subjektu činí potíže (například z důvodů bolestivých kloubů na ruku a podobně) hůlkovým písmem svoje jméno napsat, může

být jméno subjektu napsáno jinou osobou. O tomto postupu by měl být pořízen zkoušejícím lékařem písemný záznam ve zdrojové dokumentaci subjektu.

Zjištění č. 5: Nedostatečně provedené postupy získání informovaného souhlasu slepého subjektu

Do klinického hodnocení byl zařazen slepý subjekt, jemuž byl náhodně přidělen hodnocený léčivý přípravek nebo srovnávací léčba. Informovaný souhlas subjektu byl založen ve složce s ostatními lékařskými zprávami a záznamy, nebyl ale podepsán a opatřen datem podpisu ani subjektem, ani lékařem. Na podpisové straně informovaného souhlasu chyběly nejen podpisy a data podpisů, ale i jména subjektu a zkoušejícího lékaře (hůlkovým písmem).

Ve zdrojové dokumentaci subjektu bylo téměř nečitelně vlastní rukou zkoušejícího lékaře napsáno, že subjekt souhlasil s účastí ve výzkumné studii. Žádné jiné sdělení vztahující se k této skutečnosti nebylo nalezeno. Toto prohlášení bylo napsáno na zvláštním listě, který nesl údaje o subjektu, byl podepsán, ale chyběl datum podpisu zkoušejícího lékaře či datum vystavení dokumentu. Lékařská zpráva ze dne, kdy byl údajně udělen informovaný souhlas, byla vytištěna z elektronického systému nemocnice, tato zpráva byla podepsána a datována zkoušejícím lékařem, nicméně neobsahovala žádné sdělení o získání informovaného souhlasu a zařazení subjektu do klinického hodnocení.

Žádný svědek se dle vyjádření zkoušejícího lékaře v průběhu procesu získávání informovaného souhlasu výše zmíněného slepého subjektu neúčastnil. Zkoušející lékař potvrdil, že informace o získávání informovaného souhlasu a účasti subjektu není zapsána nikde jinde, tedy v žádných dalších písemných ani elektronických zdrojích oddělení / nemocnice. Zkoušející dále řekl, že účast v klinickém hodnocení byla se subjektem důkladně diskutována, detaily rozhovoru ani čas, kdy k němu během dne zařazení subjektu došlo, nebylo možno se zkoušejícím upřesnit. Zkoušející si již detaily získání informovaného souhlasu subjektu nepamatoval. Zkoušející lékař prohlásil, že se v průběhu všech třech klinických hodnocení, na kterých v minulosti pracoval, nesetkal s tím, aby subjekt svoji účast v klinickém hodnocení odmítl. Proto není, podle

jeho názoru nutné získávat informovaný souhlas. Zkoušející dále upřesnil, že do klinických hodnocení už zařadil desítky, ne-li stovky subjektů.

Vysvětlující komentáře ke zjištění č. 5 s detailním popisem a odůvodněním správného postupu

Způsob zařazení slepého subjektu do klinického hodnocení neodpovídal platné legislativě a etickým principům. Dle Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996, odstavec 4.8.1) bychom měli v průběhu získávání informovaného souhlasu vycházet z místní legislativy a také se opírat o principy, které mají své kořeny v Helsinské deklaraci. V odstavci 4.8.9 Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) se hovoří o získávání Informovaného souhlasu subjektu, který není schopný číst. Tato situace je řešena přítomností nestranného svědka, který by měl podepsáním dokumentu informovaného souhlasu subjektu dosvědčit, že informace uvedené v informovaném souhlasu a jakékoli jiné písemné informace byly odpovídajícím způsobem vysvětleny, subjekt nebo jeho zákonný zástupce těmito informacím porozuměl a že subjekt nebo jeho zákonný zástupce k účasti výzkumné studii svobodně souhlas udělil. Český zákon v případě, zmíněná osoba není schopna psát, připouští udělení ústního souhlasu učiněného za přítomnosti alespoň jednoho svědka. O udělení takového ústního souhlasu musí být dle českého zákona pořízen písemný záznam. Podle vyjádření zkoušejícího lékaře se procesu získávání svobodně uděleného informovaného souhlasu slepého subjektu neúčastnil žádný svědek. O přítomnosti jakéhokoli svědka tudíž není ani žádný záznam ve zdrojové dokumentaci subjektu.

- Přítomnost nestranného svědka, který dosvědčí a písemně potvrdí, že subjekt byl podrobně a dostatečně informován o účasti v klinickém hodnocení a že byly zodpovězeny všechny subjektu otázky, je absolutní nutností v případě, že subjekt není schopen číst či písemně souhlas udělit. Tato podmínka je nezbytná proto, aby byla ochráněna práva a zdraví subjektu.

Významné komentáře hlavního zkoušejícího a ostatních zkoušejících k výše uvedeným nálezům:

Zkoušející lékař prohlásil, že nerozumí tomu, proč auditor tráví tolik času nad informovanými souhlasy subjektů, když subjekt většinou automaticky předpokládá, že lékař jedná v jejich nejlepším zájmu a s účastí souhlasí, aniž by chtěl či vyžadoval cokoli dalšího slyšet. Hlavní zkoušející také potvrdil, že informace o klinickém hodnocení subjektům nejsou násilím vnucovány. Z komentářů zkoušejících lékařů vyplývá to, že podpora výzkumné společnosti, která na základě dohod se zadavatelem měla zajistit odpovídající průběh klinického hodnocení, nebyla dostačující. Z výše uvedených výsledků auditu je také evidentní, že monitor či monitoři klinického hodnocení (osoby, které sledují klinické hodnocení v místě klinického hodnocení před jeho zahájením, v jeho průběhu a při jeho ukončení a zajišťují součinnost zadavatelem se zkoušejícími) neobjevily zásadní nedostatky, které se týkají získávání informovaného souhlasu subjektu a nezaznamenaly je do zpráv, které jsou zadavateli o průběhu klinického hodnocení předkládány. Z dostupné studijní dokumentace (dokumentace klinického hodnocení, tedy jiná, než zdrojová dokumentace subjektu) je evidentní, že k proškolení zkoušejícího lékaře na správnou klinickou praxi a legislativu České Republiky odpovědným monitorem klinického hodnocení došlo před zařazením prvního subjektu do klinického hodnocení a to v průběhu tzv. zahajovací (neboli iniciační) návštěvy monitora v daném místě hodnocení. Jak je ale možné, že v případě proškolení zdravotnického personálu, který se na provedení klinického hodnocení podílí, došlo i přes to k tolika zásadním pochybením, které se informovaného souhlasu týkají?

18. Kvalitativní výzkum

Dotazování zkoušejících lékařů – rozhovory

Rozhovor první

Datum a čas provedení rozhovoru: 3. říjen 2012 v 14:10 hod.

Kdo byl dotazován: přednostka kliniky

Tabulka č. 4: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor první

Otázka	Odpověď
Jakými kodexy či zákony se v průběhu provádění klinického hodnocení řídíte?	Hlavní je GCP.
<i>A jakými zákony se při provádění studie řídíte?</i>	<i>Zákon o léku.</i>
Jak přesně probíhá získání informovaného souhlasu subjektu?	Po zvážení, zda je subjekt k účasti vhodný, ho pozvu na vyšetření a studii nabídnou. Pokud subjekt chce, řeknu mu podstatné informace o studii a podepíšeme souhlas.
Stává se, že subjekty s účastí souhlasí, aniž by obdrželi informace o studii a měli možnost si studii rozmyslet?	Ano, ale oni často nemají sílu moc promýšlet. Mnohdy jsou ve stresu. Často jde o to, jim pomoci nebo zachránit život a ne podepisovat nějaké papíry.
Co byste dělala, pokud subjekt nebude mít o informace o klinickém hodnocení zájem a bude bez rozmyslu s účastí souhlasit?	Co byste řekla... Nic. Podle situace buď randomizují, nebo nerandomizují.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor druhý

Datum a čas provedení rozhovoru: 10. říjen 2012 v 16:00 hod.

Kdo byl dotazován: lékařka

Tabulka č. 5: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor druhý

Otázka	Odpověď
Jakými kodexy či zákony se v průběhu provádění klinického hodnocení řídíte?	Jsou to samozřejmě hlavně požadavky zadavatele.
<i>Ano děkuji, to je velmi důležité. Ještě jinými kodexy, předpisy nebo zákony, které se ke studii vztahují?</i>	<i>Teď rychle nevím, ale spoluzkoušející a koordinátor jsou proškoleni. To víte, já toho mám až nad hlavu...</i>
Jak přesně probíhá získání informovaného souhlasu subjektu?	Informované souhlasy získávají moji dva kolegové.
<i>Kdo jsou ti kolegové? Jak vám ve studii pomáhají?</i>	<i>Kolegové. S monitorem jsme delgovali úkol získávání douhlasů na ně. Byl na to takový papír s úkoly, delegation table log, myslím.</i>
Stává se, že subjekty s účastí souhlasí, aniž by obdrželi informace o studii a měli možnost si studii rozmyslet?	Občas ano.
Co byste dělala, pokud subjekt nebude mít o informace o klinickém hodnocení zájem a bude bez rozmyslu s účastí souhlasit?	Zvážím pečlivě situaci. V případě, že účast bude ku prospěchu, budu názor subjektu respektovat.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor třetí

Datum a čas provedení rozhovoru: 11. říjen 2012 v 12:30 hod.

Kdo byl dotazován: primář

Tabulka č. 6: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor třetí

Otázka	Odpověď
Jakými kodexy či zákony se v průběhu provádění klinického hodnocení řídíte?	Ale určitě to bude GCP.
Jak přesně probíhá získání informovaného souhlasu subjektu?	Dle zadavatele.
<i>Jaké jsou doporučené postupy zadavatelů?</i>	<i>Dotaz při návštěvě subjektu.</i>
Stává se, že subjekty s účastí souhlasí, aniž by obdrželi informace o studii a měli možnost si studii rozmyslet?	Ano.
Co byste dělal, pokud subjekt nebude mít o informace o klinickém hodnocení zájem a bude bez rozmyslu s účastí souhlasit?	Pokud bude souhlasit, je to jeho zodpovědnost. Jsou to dospělí lidé.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor čtvrtý

Datum a čas provedení rozhovoru: 16. říjen 2012 v 15:15 hod.

Kdo byl dotazován: ředitel zdravotnického zařízení (lékař)

Tabulka č. 7: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor třetí

Otázka	Odpověď
Jakými kodexy či zákony se v průběhu provádění klinického hodnocení řídíte?	Vyhláškou o klinickém hodnocení a požadavky zadavatele.
<i>Znáte Směrnici správné klinické praxe (ICH GCP)?</i>	<i>Nevím.</i>
Jak přesně probíhá získání informovaného souhlasu subjektu?	Tak, jak řekne zadavatel. Cílem je získat podepsaný informovaný souhlas.
<i>Jak přesně získání probíhá?</i>	<i>Zeptám se subjektu na základě informací v souhlase, zda s nimi souhlasí.</i>
Stává se, že subjekty s účastí souhlasí, aniž by obdrželi informace o studii a měli možnost si studii rozmyslet?	Ano, řekl bych, že to je až příliš častý jev.
Co byste dělal, pokud subjekt nebude mít o informace o klinickém hodnocení zájem a bude bez rozmyslu s účastí souhlasit?	Pokud subjekt souhlasí a i přes mé pokusy o vysvětlení souhlasí a nechce nic slyšet, zmíním jen kdy je potřeba se dostavit a další nutné informace, které co nejméně zatěžují a podepíšeme dokument souhlasu. Ten nesmí chybět.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor pátý

Datum a čas provedení rozhovoru: 1. listopadu 2012 v 13:30 hod.

Kdo byl dotazován: lékař

Tabulka č. 8: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor pátý

Otázka	Odpověď
Jakými kodexy či zákony se v průběhu provádění klinického hodnocení řídíte?	Je to Helsinky agreement - GCP
<i>A jakými zákony se při provádění studie řídíte?</i>	<i>No přednostně je to vyhláška a také asi různé klhy SUKLu a tak dále.</i>
Jak přesně probíhá získání informovaného souhlasu subjektu?	Podle GCP, proběhne nabídka subjektu, ten dostane dostatek času na rozmyšlenou a prostor na dotazy, následuje podpis souhlasu.
Stává se, že subjekty s účastí souhlasí, aniž by obdržely informace o studii a měli možnost si studii rozmyslet?	Někdy se to stává, samozřejmě ano. Hlavně pacienti si nechtějí nic rozmyslet.
Co byste dělal, pokud subjekt nebude mít o informace o klinickém hodnocení zájem a bude bez rozmyslu s účastí souhlasit?	Dám subjektu dokument souhlasu k přečtení domů, a pokud bude souhlasit a nemít otázky, podepíšeme dokument.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor šestý

Datum a čas provedení rozhovoru: 5. listopadu 2012 v 14:00 hod.

Kdo byl dotazován: lékař

Tabulka č. 9: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor šestý

Otázka	Odpověď
Jakými kodexy či zákony se v průběhu provádění klinického hodnocení řídíte?	Řídíme se všemi zákonnými normami - SUKL, etická komise, informaný souhlas atd.
<i>Jaký je nejvýznamější a nejčastěji zmiňovaný etický kodex, který se k provádění klinického hodnocení váže?</i>	<i>Nechám se poučit, povídejte.</i>
<i>Je to Směrnice správné klinické praxe z roku 1996, která má kořeny v Helsinské deklaraci a vychází z ní evropská i česká legislativa, která se k provádění klinického hodnocení váže.</i>	<i>No vidíte... Máte určitě pravdu...</i>
Jak přesně probíhá získání informovaného souhlasu subjektu?	Osobní pohovor plus písemné poučení, které je obsahem souhlasu plus podpisy.
Stává se, že subjekty s účastí souhlasí, aniž by obdrželi informace o studii a měli možnost si studii rozmyslet?	S takovým nemocným jsem za 32 let práce nesetkal.
Co byste dělal, pokud subjekt nebude mít o informace o klinickém hodnocení zájem a bude bez rozmyslu s účastí souhlasit?	Čistě teoreticky je nutné zajistit zájem nemocného a účast ve studii.
<i>Jak myslíte, že je třeba zajistit zájem a účast nemocného?</i>	<i>Vše vysvětlit tak, aby to bylo pochopeno a subjekt se chtěl účastnit bez jakýchkoli obav.</i>

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor sedmý

Datum a čas provedení rozhovoru: 8. listopadu 2012 v 16:00 hod.

Kdo byl dotazován: lékař

Tabulka č. 10: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor šestý

Otázka	Odpověď
Jakými kodexy či zákony se v průběhu provádění klinického hodnocení řídíte?	Instrukce zadavatele, studijní protokol a diagnostická guideline, vyhláška o klinických studiích.
<i>Ano, to je velmi důležité. Existují ale nějaké zákony či etické kodexy, které se k provádění studií váží?</i>	<i>Asi ano. Co se týče kodexů, tak naše zařízení žádné specifické nemá.</i>
Jak přesně probíhá získání informovaného souhlasu subjektu?	Je to první úkon před zahájením studijních procedur. Subjekt je podrobně informován o své diagnóze, o možnostech terapie včetně možnosti terapie pomocí studijního léku. Následně je podrobně seznámen se studijním protokolem, má dostatečný čas si vše promyslet a prostudovat znění informovaného souhlasu a jsou zodpovězeny všechny jeho dotazy ke studii. Posledním bodem je podpis informovaného souhlasu.
Stává se, že subjekty s účastí souhlasí, aniž by obdrželi informace o studii a měli možnost si studii rozmyslet?	Občas výjimečně se to stát samozřejmě může.
Co byste dělal, pokud subjekt nebude mít o informace o klinickém hodnocení zájem a bude bez rozmyslu s účastí souhlasit?	Veškeré informace o studii musí být v každém případě subjektu předány před podpisem IS a musí všem úkonům vyžadovaným protokolem rozumět a souhlasit s nimi.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor osmý

Datum a čas provedení rozhovoru: 5. prosince 2012 v 14:40 hod.

Kdo byl dotazován: přednosta, lékař

Tabulka č. 11: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor šestý

Otázka	Odpověď
Jakými kodexy či zákony se v průběhu provádění klinického hodnocení řídíte?	Instrukce zadavatele.
<i>Existují ale zákony či etické kodexy, které se přímo k provádění studií váží?</i>	<i>GCP, teď mi to donesl monitor.</i>
Jak přesně probíhá získání informovaného souhlasu subjektu?	Vše, co je popsáno v informovaném souhlasu, to musím sdělit. A dále se zeptám, zda s tím subjekt souhlasí a musím získat podpis.
<i>Opravdu sdělujete všechno to, co je zmíněno v dokumentu informovaného souhlasu subjektu hodnocení?</i>	<i>Ano! To určitě musím.</i>
<i>A jak dlouho takový rozhovor o studii trvá?</i>	<i>Záleží na subjektu, zda má otázky. Někdy 10 minut, někdy 40.</i>
<i>To je výborné, že máte na tak podrobný hovor o studii čas!</i>	<i>Ano, to je.</i>
Stává se, že subjekty s účastí souhlasí, aniž by obdrželi informace o studii a měli možnost si studii rozmyslet?	Občas.
Co byste dělal, pokud subjekt nebude mít o informace o klinickém hodnocení zájem a bude bez rozmyslu s účastí souhlasit?	Podepíšeme souhlas.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor devátý

Datum a čas provedení rozhovoru: 5. prosince 2012 v 15:30 hod.

Kdo byl dotazován: lékařka

Tabulka č. 12: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor devátý

Otázka	Odpověď
Jakými kodexy či zákony se v průběhu provádění klinického hodnocení řídíte?	Pokyny zadavatele a Státního ústavu pro kontrolu léčiv, zákon o léku, vyhláška o klinickém hodnocení, o zdravotnické dokumentaci, o distribuci léčiv.
<i>Znáte Směrnici správné klinické praxe (ICH GCP)?</i>	<i>Nejsem si jistá.</i>
Jak přesně probíhá získání informovaného souhlasu subjektu?	Řeknu pro subjektu důležité informace tak, aby všemu rozuměl, zeptám se, zda rozumí, potom se zeptám, zda má otázky, potom podepíšeme dokument souhlasu, jeden mu dám, jeden si nechám a založím tak, aby k němu hlavně mohl monitor.
Stává se, že subjekty s účastí souhlasí, aniž by obdrželi informace o studii a měli možnost si studii rozmyslet?	Někdy možná se to může stát, ano.
Co byste dělala, pokud subjekt nebude mít o informace o klinickém hodnocení zájem a bude bez rozmyslu s účastí souhlasit?	No nic, podle situace. Pokud bude hodně zesláblý, unavený či v kritickém stavu, nebudu ho obtěžovat tolika podrobnostmi. Jinak se budu snažit s ním studii jakkoli probrat.
<i>Jak to myslíte, probrat? Co konkrétně?</i>	<i>Ano, hlavně podmínky účasti. Aby nemocný například přišel tolikrát, kolikrát má, aby nezapomněl na následné návštěvy a tak dále. Musíme samozřejmě podepsat souhlas.</i>

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor desátý

Datum a čas provedení rozhovoru: 10. prosince 2012 v 10:30 hod.

Kdo byl dotazován: lékař

Tabulka č. 13: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor desátý

Otázka	Odpověď
Jakými kodexy či zákony se v průběhu provádění klinického hodnocení řídíte?	Vyhláška.
<i>Znáte Směrnici správné klinické praxe?</i>	<i>Ne.</i>
Jak přesně probíhá získání informovaného souhlasu subjektu?	Zeptám se na zájem se účastnit, představím základní informace, zmíním potenciální výhody, které může užívání nového preparátu přinést a to vše stvrdíme podpisem informovaného souhlasu.
Stává se, že subjekty s účastí souhlasí, aniž by obdrželi informace o studii a měli možnost si studii rozmyslet?	Ne.
Co byste dělal, pokud subjekt nebude mít o informace o klinickém hodnocení zájem a bude bez rozmyslu s účastí souhlasit?	Bud' bych pacienta přemluvil, aby si informace vyslechl, když ani po zmínění přínosů nesouhlasí, tak netlačím na pilu. Pokud nechce nic slyšet, se prostě neúčastní.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Výsledky vyplývající z rozhovorů se zkoušejícími

CÍL Č. 1: Zjistit, zda jsou zkoušející informováni o tom, jaká legislativa a etické kodexy se k provádění klinického hodnocení vztahují.

VÝSLEDEK:

V průběhu rozhovorů bylo zjištěno, že ne všichni dotazovaní zkoušející, znají Směrnici správné klinické praxe (ICH GCP 1996). Někteří z těch, kteří sdělili, že tuto směrnici neznají, také neuvedli, že při provádění klinických hodnocení postupují dle „vyhlášky“ (Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků), která vychází z příslušných předpisů Evropských společenství vytvořených právě na etických principech Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996). Odpovědi na první otázku polostrukturovaného rozhovoru ukazují, že jsou **klinická hodnocení prováděna osobami, které neznají legislativu vztahující se k provádění klinického hodnocení a ani Směrnici správné klinické praxe (ICH GCP 1996).**

Zkoušející dále uváděli, že se při provádění klinických hodnocení řídí hlavně pokyny zadavatele. Pokyny zadavatele zkoušející uváděli na prvním místě a až následně uváděli „vyhlášku“ či Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996). Znamená to tedy, že zkoušející považují pokyny zadavatele za důležitější než je platná legislativa nebo principy mezinárodně uznávané Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996)?

CÍL Č. 2: Zjistit, jak zkoušející běžně postupují v případě, kdy subjekt hodnocení nechce být o klinickém hodnocení informován, ale s účastí souhlasí.

VÝSLEDEK:

Z provedených rozhovorů jasně vyplývá, že existuje nemalý počet zkoušejících, kteří by do klinického hodnocení **zařadili subjekt, který není dostatečně informovaný a nedošlo tedy k odpovídajícímu postupu získání informovaného souhlasu subjektu.** Dále bylo zjištěno, že by se zkoušející **snažili subjekt přemluvit k tomu,** aby si informace vyslechl. Toto jednání je už nepřiměřeným nátlakem na subjekt, který odmítne jakékoli informace o studii.

Zkoušející současně správně uváděli, že **pokud subjekt nechce slyšet informace o studii, není do takové studie zařazen.**

CÍL Č. 3: Zjistit, zda se dle zkoušejících stává, že subjekt s účastí v klinickém hodnocení souhlasí, aniž by obdržel jakékoli informace.

VÝSLEDEK:

Z odpovědí zkoušejících dále vyplynulo, že subjekty souhlasí s účastí ve studii, aniž by obdrželi informace o účasti v klinickém hodnocení.

Z odpovědí zkoušejících by se dalo usuzovat, že se jedná o poměrně častý jev, který většinou řeší zařazením subjektu hodnocení do klinického hodnocení a spokojí se s pouhým podpisem dokumentu informovaného souhlasu.

CÍL Č. 4: Zjistit, jak přesně probíhalo získávání souhlasu dotazovaných subjektů hodnocení.

VÝSLEDEK:

Dle zkoušejících jsou nejdůležitější informace, které obdrželi od zadavatele, předat subjektu hodnocení a podepsat dokument souhlasu. **Dostatek času a příležitostí pro kladení otázek a rozhodnutí subjektu, zda se účastnit bude nebo nebude, je zkoušejícími uváděn jen zřídka.**

Naopak podpis dokumentu souhlasu nezapomněl uvést téměř žádný z dotazovaných zkoušejících. Přitom právě získání podpisů pod dokument informovaného souhlasu je při rozsáhlém procesu získávání informovaného souhlasu subjektu hodnocení, který vyžaduje velkou míru porozumění a empatie, pouze nutná formalita.

Dotazování subjektů hodnocení - rozhovory

Rozhovor první

Popis subjektu: žena

Věk subjektu: 29 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 5. prosince 2012, 14:00 hod.

Místo provedení: Náhodné oslovení ženy u porodnické kliniky v centru Prahy

Tabulka č. 14: Odpovědi prvního dotazovaného subjektu

Otázka	Odpověď
Měl/a jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	ANO, měl/a jsem možnost se rozhodnout.
<i>Myslíte si, že Vám byl dopřán dostatek času na rozmyšlenou?</i>	<i>Ano, určitě. Byl mi dopřán dostatečný čas.</i>
Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasil/a?	Protože účast nevyžadovala žádné aktivity z mé strany. Bylo to pouze sledování a tím asi větší bezpečnost a péče.
Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	Na příjmu mi byla sestrou nabídnuta možnost získat informace o účasti ve studii. Poslala mne k lékaři, ten mi vše vysvětlil, žádné problémy, jen výhody a informace pro výzkum. Souhlasila jsem, podepsali jsme souhlas.
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Ano
Cítili jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Ano
<i>Ano? Jaký nátlak, jak to myslíte?</i>	<i>No už jen to, že jsem v nemocnici ohledně velmi citlivé záležitosti, trochu se bojím a někdo po Vás něco chce, mi přišlo divné. Ať chcete nebo ne, stejně Vás napadne - a teď řeknu ne a co oni na to. Jak se na mně budou dívat?</i>

<p>Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byl/a informována o pozitivěch, negativěch a rizicích Vaší účasti?</p>	<p>Normálně. Nevím, co bych k tomu řekla.</p>
<p>Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitivita Vaší účasti? Co jste účastí získal/a nebo mohl/a získat?</p>	<p>Kvalitnější sledování</p>
<p>Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?</p>	<p>Žádná</p>
<p>Obával/a jste se, že by Váš NEsouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?</p>	<p>Částečně, tak, jak jsem řekla.</p>
<p>Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?</p>	<p>Ano</p>
<p>Obdržela jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?</p>	<p>Ano.</p>

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor druhý

Popis subjektu: muž

Věk subjektu: 35 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 6. ledna 2013, 17:00 hod.

Místo provedení: známý autorky disertační práce, byt dotazovaného, Praha

Tabulka č. 15: Odpovědi druhého dotazovaného subjektu

Otázka	Odpověď
Měl jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	Rozhodl jsem se účastnit se sám z vlastní vůle.
Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasil/a?	Účastnil jsem se, protože jsem se dozvěděl, že se jedná o velmi kvalitní léčbu. Vyzadal jsem si totiž alternativu ke kortisteroidum.
Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	Lékařka mi navrhla možnost účasti se ve studii, všechno mi to vysvětlila, dala mi souhlas domů na přečtení a já ho příště přinesl podepsaný. O studii a léku jsem si ještě dohledal dodatečné info na internetu.
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Ano
Cítili jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Ne
Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byl/a informována o pozitivěch, negativěch a rizicích Vaší účasti?	Podrobně.Velmi.
Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získal/a nebo mohl/a získat?	Testovany lék měl mít vysokou efektivitu při kontrole onemocnění a snížit rizika vedlejších účinků alternativ.
Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?	Negativa byla zásadní. Nevěděl jsem totiž dva roky, jestli dostávám placebo nebo účinnou látku.

Obával/a jste se, že by Váš NEsouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?	Ne
<i>Jak to myslíte, že nebylo na výběr?</i>	<i>To, co jsem dostával do teď, moc nefungovalo a mělo to nepříjemné vedlejší účinky.</i>
Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?	Ano.
Obdržel jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?	Ano.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor třetí

Popis subjektu: žena

Věk subjektu: 41 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 10. ledna 2013, 10:00 hod.

Místo provedení: náhodné oslovení ženy ve zdravotnickém zařízení se zaměřením na revmatologii, Praha

Tabulka č. 16: Odpovědi třetího dotazovaného subjektu

Otázka	Odpověď
Měla jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	Asi ano, měla jsem tu možnost. Nebylo mi to jen oznámeno.
Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasil/a?	Protože mi to lékař doporučil.
<i>Jak to myslíte, že Vám účast doporučil lékař?</i>	<i>Řekl mi, že je tady něco lepšího a že bych to měla vyzkoušet.</i>

Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	Doktoři, kteří mě léčí, mi sdělili, že se zkouší nový lék a že, bych možná (na jejich doporučení) byla do tohoto programu přijata. Dostala jsem všechny podklady, možná rizika a dotazník. Po zvážení, nebo spíše na jejich doporučení, jsem souhlasila.
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Ano
Cítíte jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Ano
Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byl/a informována o pozitivěch, negativěch a rizicích Vaší účasti?	Podrobně.
Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získal/a nebo mohl/a získat?	Velmi dobré dosavadní výsledky. Mohla jsem získat zdraví. A potom, když jsem chtěla z programu vyřadit kvůli velmi dobrému zdravotnímu stavu, nebylo mi to doporučeno a začalo se mluvit o tom, že dostanu i peníze.
Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?	Negativa žádná nebyla, kromě bolesti, způsobené aplikováním injekcí. A rizika - deformace, ochrnutí, rakovina a spousta vedlejších negativních účinků
Obávala jste se, že by Váš Nesouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?	Částečně
Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?	Ano.
Obdržela jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?	Ano.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor čtvrtý

Popis subjektu: muž

Věk subjektu: 45 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 10. ledna 2013, 10:40 hod.

Místo provedení: oslovení muže ve zdravotnickém zařízení, Praha

Tabulka č. 17: Odpovědi čtvrtého dotazovaného subjektu

Otázka	Odpověď
Měl/a jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	Měl jsem možnost se rozhodnout.
<i>Cítil jste, že máte na rozmyšlenou dostatek času?</i>	<i>Ano, určitě.</i>
Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasil?	Možnost zlepšení zdravotního stavu a možnost vysadit MTX, u kterého jsou známy negativní vedlejší účinky.
Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	Paní doktorka mi účast ve studii nabídla a po konzultaci s rodinou jsem tuto nabídku s díky přijal.
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Ano.
Cítil jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Ne.
Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byl informována o pozitivěch, negativěch a rizicích Vaší účasti?	Velmi podrobně.
Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získal/a nebo mohl/a získat?	Lepší zdravotní stav.

Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?	Nutnost chodit na pravidelné kontroly a vyplňovat dotazníky, zanedbatelná oproti možným přínosům.
Obával/a jste se, že by Váš NEsouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?	Ne.
Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?	Ano
Obdržela jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?	Ano

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor pátý

Popis subjektu: žena

Věk subjektu: 57 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 15. ledna 2013, 11:00 hod.

Místo provedení: oddělení dermatologie, fakultní nemocnice, Praha

Tabulka č. 18: Odpovědi pátého dotazovaného subjektu

Otázka	Odpověď
Měl/a jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	Bylo mi to doporučeno.
<i>Kým Vám byla účast doporučena?</i>	<i>Mým doktorem a sestrou.</i>
Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasil/a?	Chtěla jsem pomoci sobě i dalším subjektům.

Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	Co myslíte konkrétně?
<i>Jak se stalo, že jste začala užívat lék ve studii?</i>	<i>Přišla jsem na normální předem dohodnuté vyšetření, lékař mi sdělil, že má pro mne výhodnou a kvalitní doplňující léčbu ke stávající léčbě. Léky měl v ordinaci, ty mi dal a pozval mne na další vyšetření. Ještě mi dal papír, kam jsem měla zapisovat, kdy si prášek vezmu a jak mi je do doby, než si vezmu druhý.</i>
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Ne.
Cítili jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Ne.
Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byl/a informována o pozitivěch, negativěch a rizicích Vaší účasti?	Účast ve studii se mnou nebyla diskutována vůbec.
<i>Lékař Vám nesdělil informace, které jsou pro subjekty v dokumentu, který se jmenuje informovaný souhlas?</i>	<i>Ale ano, předal mi asi deset svázaných listů s informacemi. To ano. Ty jsem si doma přečetla.</i>
Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získal/a nebo mohl/a získat?	Nepamatuji.
Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?	Nepamatuji.
Obával/a jste se, že by Váš NESouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?	Nad tím jsem nepřemýšlela, protože na to nebyl čas. Nevím.
Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?	Ne.

Obdržela jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?	Ano.
---	------

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor šestý

Popis subjektu: žena

Věk subjektu: 23 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 18. ledna 2013, 17:00 hod.

Místo provedení: známá autorky disertační práce, byt dotazované, Praha

Tabulka 19: Odpovědi šestého dotazovaného subjektu

Otázka	Odpověď
Měl/a jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	Ano, ale jen proto, že jsem se ptala. Byla jsem nesvá ze slova studie a bylo mi divné, že by na mně něco studovali.
<i>Jak to myslíte? Jak to, že jste se měla možnost rozhodnout proto, že jste se ptala?</i>	<i>No pan doktor mi sdělil, že má pro mě výhodnou alternativu k léčbě a že mě do té studie zařadí, když budu chtít. Tak jsem se ptala, co to znamená.</i>
<i>Co přesně Vám bylo po Vašem dotazu řečeno?</i>	<i>Že detaily jsou zbytečné, ale že mi sdělí vše, co budu chtít a že je otevřen nekonečným dotazům. A že nová léčba je opravdu kvalitní, bez nežádoucích účinků, biologická, a že se nemusím ničeho bát. Že budu více sledovaná, ale že mi určitě bude lépe.</i>
Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasil/a?	Kvůli doporučení lékaře.

Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	To, co jsem už řekla.
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Asi ano.
Cítili jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Ne.
Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byl/a informována o pozitivěch, negativěch a rizicích Vaší účasti?	Nevím, krátce. Říkal, že nejsou rizika. A že účast je prospěšná a výhodná, kvalitní.
Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získal/a nebo mohl/a získat?	Ne, ale je to napsáno v tom souhlasu, který jsem dostala.
Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?	Ne.
Obával/a jste se, že by Váš NEsouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?	Nevím, nad tím jsem neuvažovala.
Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?	Ne.
Obdržela jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?	Ano.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor sedmý

Popis subjektu: muž

Věk subjektu: 23 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 21. ledna 2013, 10:30 hod.

Místo provedení: známý autorky disertační práce, byt dotazovaného, Praha

Tabulka č. 20: Odpovědi sedmého dotazovaného subjektu.

Otázka	Odpověď
Měl/a jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	Ano, měl. Samozřejmě. Dostal jsem dokument, pan doktor se mnou o účasti v celku podrobně mluvil.
Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasil/a?	Protože to, co mi řekl doktor, se mi líbilo a i když netrpím závažnou chorobou, souhlasil jsem. Taky ze zvědavosti.
Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	Pan doktor se mnou o studii dlouze a pomalu mluvil. Docela jsem spěchal, ale vše jsem trpělivě vyslechl. To, co říkal, bylo napsáno i v takovém dokumentu, co jsme podepisovali.
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Ano.
Cítili jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Ne.
Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byl/a informována o pozitivěch, negativěch a rizicích Vaší účasti?	Velmi. Říkal například, že můžu dostat rakovinu. Ale to je prý velmi malá pravděpodobnost. Když srovnáme pozitiva a negativa, jednoznačně prý vedou pozitiva.
Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získal/a nebo mohl/a získat?	Tenkrát jsem to věděl. Teď už moc ne.

Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?	Už ne. Anebo ano - častější návštěvy, rentgeny, odběry a zapisování, kdy jsem si injekci pichnul.
Obával/a jste se, že by Váš NESouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?	Ne.
Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?	Ano.
Obdržela jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?	Ano.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor osmý

Popis subjektu: muž

Věk subjektu: 44 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 5. února 2013, 12:30 hod.

Místo provedení: zkoušející svolil s dotazováním subjektů, zdravotnické zařízení se zaměřením na revmatologii, Praha

Tabulka č. 21: Odpovědi osmého dotazovaného subjektu

Otázka	Odpověď
Měl/a jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	Ano měla. Řekl, že splňuji podmínky pro vstup do výjimečné studie a vše mi pověděl. Pak jsem se rozhodla.
Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasil/a?	Bylo to pro mé zdraví výhodné.
Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	Lékař mi vše vysvětlil.

<i>Podepsali jste dokument informovaného souhlasu?</i>	<i>Ano, se sestrou.</i>
<i>Se sestrou? Sestra podepisovala souhlas s Vami? Byl na dokumentu její podpis?</i>	<i>To ne, ten byl podepsan lékařem.</i>
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Ano.
Cítili jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Nevím. Bylo to nepříjemné.
Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byl/a informována o pozitivích, negativích a rizicích Vaší účasti?	Hlavní věci asi zmíněny byly.
Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získal/a nebo mohl/a získat?	Zlepšení zdravotního stavu.
Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?	Různé nemoce. Například otokliny, unava apodobně. Přesně si to nepamatuju.
Obával/a jste se, že by Váš NESouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?	Ano. Samozřejmě. Říct "ne" je vždy těžší, než "ano".
Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?	Ne.
Obdržela jste originál podepsaného a datmem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?	Nevím.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor devátý

Popis subjektu: žena

Věk subjektu: 62 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 5. února 2013, 13:00 hod.

Místo provedení: zdravotnické zařízení se zaměřením na revmatologii, Praha

Tabulka č. 22: Odpovědi devátého dotazovaného subjektu.

Otázka	Odpověď
Měl/a jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	Ano
Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasil/a?	Bylo to dle informací prospěšné.
Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	Detailní představení informovaného souhlasu.
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Ano.
Cítili jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Ne.
Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byl/a informována o pozitivěch, negativěch a rizicích Vaší účasti?	Asi dostatečně.
Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získal/a nebo mohl/a získat?	Nepamatuji si to.

Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?	Nepamatuji si to.
Obával/a jste se, že by Váš NESouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?	Ne.
Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?	Ano
Obdržela jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?	Ano.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor desátý

Popis subjektu: žena

Věk subjektu: 82 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 5. února 2013, 14:00 hod.

Místo provedení: zdravotnické zařízení se zaměřením na revmatologii, Praha

Tabulka č. 23: Odpovědi desátého dotazovaného subjektu.

Otázka	Odpověď
Měl/a jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	To i to.
<i>Jak to přesně myslíte?</i>	<i>Pan doktor přišel, že by mně zařadil do studie. Jestli bych souhlasila.</i>
<i>A Vy jste souhlasila?</i>	<i>Ano.</i>
<i>A co se dělo dál?</i>	<i>Zavolal si mne na určitý čas do ordinace.</i>
<i>A co se dělo v ordinaci?</i>	<i>Tam jsem obdržela souhlas. To je takový papír s informacemi k podpisu.</i>
<i>A co se v ordinaci dělo dál?</i>	<i>Pan doktor mi vše vysvětlil, představil přínosy nové léčby.</i>

Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasil/a?	Těm přínosům se nedalo odolat.
Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	No pan doktor mi předal dokument s informacemi, představil studii, povinnosti, deník o léčbě k vyplnění a podepsali jsme to.
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Asi ano.
Cítili jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Ano.
<i>Ano? Jak přesně to myslíte? Jaký nátlak?</i>	<i>Nevím, nemyslím si, že šlo říci, že se účastnit nebudu. Oni s tím už počítali. Prý přišly i léky a materiál pro mne.</i>
Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byl/a informována o pozitivěch, negativěch a rizicích Vaší účasti?	Podrobně. Dostatečně.
Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získal/a nebo mohl/a získat?	Nepamatuji.
Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?	Ne.
Obával/a jste se, že by Váš NESouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?	Ano.
Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?	Ne.
Obdržela jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?	Ano.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor jedenáctý

Popis subjektu: žena

Věk subjektu: 31 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 12. února 2013, 17:00 hod.

Místo provedení: Fakultní nemocnice, Praha

Tabulka č. 24: Odpovědi jedenáctého dotazovaného subjektu

Otázka	Odpověď
Měl jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	Ano. Rozhodla jsem se pro účast sama.
Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasil/a?	Naděje na uzdravení a vyléčení.
Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	Paní doktorka mi jednou sdělila, že je zde možnost vstoupit do studie s onkologicky nemocnými subjekty.
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Ano.
Cítili jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Ne.
Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byl/a informována o pozitivěch, negativěch a rizicích Vaší účasti?	Velmi podrobně. Říkala, že s muj stav i nemusí zlepšit.
Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získal/a nebo mohl/a získat?	Lepší péče a větší šance na uzdravení či stabilizaci.
Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?	Namáhavé návštěvy, sledování, vyplňování deníku, odběry.
Obával/a jste se, že by Váš NEsouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?	Ne.
Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?	Ano.

Obdržel jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?	Ano.
--	------

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor dvanáctý

Popis subjektu: žena

Věk subjektu: 62 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 13. února 2013, 11:00 hod.

Místo provedení: zkoušející svolil s dotazováním subjektů, dermatologie, fakultní nemocnice, Praha

Tabulka č. 25: Odpovědi dvanáctého dotazovaného subjektu

Otázka	Odpověď
Měla jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	Ano. Dobrovolně jsem se rozhodla se účastnit studie.
Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasila?	Bylo mi řečeno, že budu mít lepší péči a kvalitnější terapii.
Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	Pani doktorka mi rekla kdy mam chodit na na navstevy, co studie obnasi a co mi prinese nebo spise muze prineset.
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Nepamatuji se.
Cítíla jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Možná někdy. Ale to víte, co by člověk neudělal, aby se cítil lépe.
Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byla informována o pozitivěch, negativěch a rizicích Vaší účasti?	Asi normálně. To důležité mi řekli.

Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získala nebo mohla získat?	Zlepšení stavu, lepší průběh nemoci.
Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?	Náročné návštěvy, kontroly, delší a časově náročnější vyšetření.
Obávala jste se, že by Váš NEsouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?	Ano.
Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?	Ano.
Obdržela jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?	Ano.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Rozhovor třináctý

Popis subjektu: žena

Věk subjektu: 62 let

Datum a čas provedení rozhovoru: 13. února 2013, 11:00 hod.

Místo provedení: zkoušející svolil s dotazováním subjektů, fakultní nemocnice, Praha

Tabulka č. 26: Odpovědi třináctého dotazovaného subjektu

Otázka	Odpověď
Měla jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?	Bylo mi to více méně oznámeno, bylo to to nejlepší na trhu, nebylo co řešit.

Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasila?	Dozvěděla jsem se, že je to nejlepší volba.
Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?	Pan doktor přišel do pokoje, zmínil, že má pro mne výbornou zprávu, řekl, že se můžu účastnit velmi kvalitní léčby a v případě jestli chci.
Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?	Ano.
Cítila jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?	Ano.
Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byla informována o pozitivech, negativech a rizicích Vaší účasti?	Nevím. Asi podrobně.
Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získala nebo mohla získat?	Zdraví.
Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?	Odběry. Možnost placebo.
Obávala jste se, že by Váš NEsouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče nebo přístup Vašeho lékaře k Vám?	Ano.
Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?	Ne.
Obdržela jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?	Ano.

Poznámka: kurzívou ve žlutých polích jsou zvýrazněné ty otázky, které byly kladeny mimo předem připravenou strukturu rozhovoru.

Výsledky vyplývající z rozhovorů se subjekty

CÍL Č. 1: Zjistit, zda měl subjekt hodnocení možnost se o účasti dobrovolně rozhodnout.

VÝSLEDEK:

Možnost se **svobodně rozhodnout**, zda se subjekt účastnit studie chce nebo nechce, je základní podmínka pro odpovídající zahájení účasti subjektu v klinickém hodnocení. Absolutní nezbytnost této podmínky vyplývá ze Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) a také ze znění platného zákona (zákon č. 378/2007 Sb, § 51, odstavec 2, písmeno h).

Z odpovědí dotazovaných subjektů vyplývá, že klinické hodnocení bylo prováděno na subjektech, kteří neměli možnost se svobodně rozhodnout, zda se studie účastnit budou či nikoli. Poslední dotazovaný subjekt například sdělil, že jeho účast byla více méně samozřejmostí, protože na trhu údajně není lepší léčivo **a účast mu byla oznámena**. Tento postup je stejně nepřijatelný jako ten, který se odehrál v případě dotazovaného subjektu č. 5, jehož rozhodování bylo ovlivněno tím, že mu účast byla doporučena lékařem a sestrou.

CÍL Č. 2: Zjistit, jak přesně probíhá získávání souhlasu dotazovaných subjektů hodnocení.

VÝSLEDEK:

Z odpovědí subjektů vyplývají tyto významné skutečnosti:

- 1) subjekty neuváděly (až na dva dotazované), že dostaly čas na rozmyšlenou (nebo že například dostaly dokument souhlasu domů na přečtení a diskuzi s rodinou apod.);
- 2) zkoušející vyzdvihují pozitiva a výhody účasti a opomíjejí rizika a negativa;
- 3) podávají nedostatečné informace (opominou negativa) o účasti nebo informace o studii nezmíní vůbec;
- 4) ohledně účasti vyvíjejí na subjekty nátlak, také jsou evidentní manipulace (například výroky typu „mám pro vás výbornou zprávu“, „mám pro Vás velmi kvalitní léčbu“);

5) z odpovědi jednoho subjektu vyplývá, že informovaný souhlas nebyl podepsán v ordinaci lékaře, tudíž lékař nemůže s jistotou tvrdit, že podpis skutečně patří subjektu.

Z výše uvedeného vyplývá, že zkoušející neprovádějí získání informovaného souhlasu odpovídajícím způsobem (způsobem, který odpovídá legislativním požadavkům a principům Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996)).

CÍL Č. 3: Zjistit, zda byl na subjekty dle názoru dotazovaných subjektů vyvíjen jakýkoli nátlak.

VÝSLEDEK:

Subjekty uváděly, že v průběhu účasti ve studiích cítily nátlak. Zajímalo mne, jaký nátlak pociťovaly. Jeden subjekt uvedl, že si nemyslí, že šlo říci „ne“, protože mu bylo sděleno, že již pro něho přišly léky i materiál. Tato situace je alarmující. Jak mohlo přijít léčivo pro nezařazený, neinformovaný subjekt, který doposud nesouhlasil s účastí? Jedná se o jasnou manipulaci, což je pro odpovídající zahájení klinického hodnocení nepřijatelné.

Jiný subjekt uvedl, že „...jsem v nemocnici ohledně velmi citlivé záležitosti, trochu se bojím a někdo po Vás něco chce, mi přišlo divné. Ať chcete nebo ne, stejně Vás napadne - a teď řeknu ne a co oni na to. Jak se na mně budou dívat?“ Můžeme tedy říci, že tento subjekt má „strach z odplaty“ za nesouhlas s účastí.

CÍL Č. 4: Zjistit, zda dotazovaný subjekt byl, dle jeho vlastního názoru, informován o rizicích, pozitivěch a negativěch účasti.

VÝSLEDEK:

Subjekty většinou uváděly, že byly o rizicích a výhodách účasti informovány. Jeden subjekt s jistotou odpověděl, že pozitiva, rizika a negativa účasti s ním prodiskutována nebyla. Několik subjektů si nebylo jisto, zda tyto podstatné informace byly během získávání informovaného souhlasu zmíněny.

Subjekty uváděly jako pozitiva účasti zlepšení zdraví. Otázkou je, jak mohou zkoušející s jistotou tvrdit, že se subjektu zlepší zdraví. V písemných informovaných souhlasech klinických hodnocení (výzkumných studií, jejichž závěry a výsledky nejsou předem známy) nemůže být napsáno, že účast ve

studii zlepšit zdraví. Jak tedy mohou zkoušející subjektům při získávání informovaného souhlasu zmínit, že pozitivum účasti je zlepšení zdraví?

Subjekty uváděly jako negativa:

- 1) náročné odběry a návštěvy ve zdravotnickém zařízení
- 2) dva subjekty uvedly vznik možných nemocí
- 3) dva subjekty uvedl jako negativum placebo
- 4) mnoho subjektů uvedlo, že si negativa nepamatují nebo že žádná nebyla.

CÍL Č. 5: Zjistit, zda dotazovaný subjekt obdržel písemný informovaný souhlas k přečtení před udělením souhlasu.

VÝSLEDEK:

Dle výsledků rozhovorů se subjekty je běžné, že subjekty bývají do klinického hodnocení zařazeny, aniž by před tím obdržely dokument informovaného souhlasu k přečtení.

CÍL Č. 6: Zjistit, zda dotazovaný subjekt obdržel jedno paré podepsaného, datem opatřeného a vyplněného originálu informovaného souhlasu.

VÝSLEDEK:

Všechny dotazované subjekty uvedly, že dokument informovaného souhlasu po udělení souhlasu obdržely.

CÍL Č. 7: Zjistit z jakého důvodu se dotazovaní účastníci klinického hodnocení rozhodli účastnit se studie.

VÝSLEDEK:

Na účelovou manipulaci s informacemi a nemožnost účastnících subjektů se svobodně rozhodnout ukazují odpovědi na otázku, jejímž cílem bylo zjistit důvody účasti subjektů hodnocení. Jednomu dotazovanému subjektu zkoušející například sdělil, že účast ve studii je **nejlepší volbou subjektu hodnocení**. Dva dotazované subjekty uvedly, že se klinického hodnocení účastnili na základě **doporučení zkoušejícího lékaře**. Subjekty v odpovědích uváděly, že se studie účastnili **v očekávání kvalitnější terapie klinického hodnocení**. Jak ale může být účast ve výzkumné studii nejlepší volbou v případě, že nejsou známy

výsledky hodnocení? Z jakého důvodu může zkoušející doporučovat účast ve výzkumné studii, pokud si nejsme vzhledem k fázi výzkumné studie jisti ani výskytem nežádoucích příhod, ani účinkem hodnoceného přípravku či postupu? Jak zkoušející, který studii subjektu představuje, ví, že se jedná o kvalitnější terapii, pokud nejsou známy výsledky klinického hodnocení? Je naprosto nepřijatelné, aby zkoušející jednoznačně tvrdili o hodnoceném léčivém přípravku, že je nejkvalitnější, kvalitnější či obdobně, když doposud nebyly dokončeny všechny testovací fáze.

CÍL Č. 8: Zjistit, zda se dotazovaný subjekt obával, že jeho nesouhlas s účastí může negativně ovlivnit poskytovanou zdravotní péči.

VÝSLEDEK:

Významné je zjištění, že se subjekty v případě jejich nesouhlasu s účastí obávaly, že poskytovaná lékařská péče bude jejich nesouhlasem ovlivněna. Tento velmi významný jev by mohl být vyřešen například tím, že by informovaný souhlas nezískával zkoušející lékař (který je zároveň ošetřujícím lékařem), ale jiná osoba, která není součástí ošetřovatelského teamu subjektu hodnocení nebo dokonce, která není ani zaměstnancem daného zdravotnického zařízení.

19. Kvantitativní výzkum

Dotazování zkoušejících lékařů – dotazník

Výsledky

Účel otázek č. 1, 2, 3 a 4 je zjistit, jak je dotazovaný zkoušející zkušený v oblasti klinického hodnocení zkušný (na kolika klinických hodnocení se zkoušející podílí nebo podílel). V tabulce č. 27 níže například vidíme, že více než 4 klinická hodnocení čtvrté fáze provádělo 10 zkoušejících, více než 4 klinická hodnocení třetí fáze provádělo taktéž 10 oslovených zkoušejících. Dotazník vyplňovali zkoušející, kteří měli s tématem klinického hodnocení velmi bohaté zkušenosti. Z toho tedy vyplývá, že by tito zkoušející měli být obeznámeni s následujícím:

- 1) Směrnice správné klinické praxe (Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP 1996)
- 2) Legislativou České republiky, která se váže k provádění klinického hodnocení (Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů a vyhláška č. 226/2008 Sb., ze dne 23. června 2008 o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků a další).

Tabulka č. 27: Zkušenost dotazovaných lékařů v oblasti klinického hodnocení.

		Počet klinických hodnocení, na kterých zkoušející participoval					
		0	1	2	3	4	více než 4
Fáze klinického hodnocení	1	32	4	2	2	0	2
	2	17	8	4	6	4	3
	3	6	7	9	6	4	10
	4	5	12	11	1	3	10

Na zjištění, zda jsou zkoušející informováni o tom, jaká legislativa a jaké etické kodexy se vztahují k provádění klinického hodnocení, jsou zaměřeny otázky č. 5, 6, 7, 8, 9 a 10.

Otázky č. 5, 6, 7:

Tabulka č. 28: Odpovědi zkoušejících na otázku, zda byli zkoušející proškoleni o obsahu a významu Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996)?

	Byl Vám poskytnut trénink o obsahu a významu Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996)?
Ano	35
Ne	1
Částečně	3
Nevím, co je Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996)	3

Z celkového počtu 42 dotazovaných zkoušejících bylo proškolen o obsahu a významu Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) 35 zkoušejících, proškoleni vůbec nebyli 4 zkoušející (1 zkoušející nebyl proškolen a 3 zkoušející nevěděli, co je Směrnice správné klinické praxe). 3 zkoušející byli proškoleni částečně.

Zkoušející, kteří byli proškoleni, podstoupili trénink v těchto formách: přednáška (investigátorský meeting¹⁴, iniciační návštěva¹⁵), trénink přes internet organizovaný zadavatelem, rozhovor s monitorem. Zkoušející ve většině případů uvedli, že těchto školení absolvovali několik. Jeden zkoušející uvedl,

¹⁴ Investigátorský meeting (Investigator meeting) je setkání zkoušejících, monitorů (Clinical Research Associates), koordinátorů, osob odpovědných za kvalitu, zástupců zadavatele, popřípadě jiných osob, které se na provádění klinického hodnocení podílí (např. zástupců spřátelených společností, kteří jsou odpovědní za distribuci hodnoceného léčivého přípravku po celém světě). Toto setkání je organizované zadavatelem za účelem proškolení osob, které se investigátorského meetingu účastní, o provádění a průběhu klinického hodnocení a také je v rámci tohoto setkání poskytnut trénink Správné klinické praxe. Zkoušející mají možnost se ptát na otázky týkající se provádění a průběhu klinického hodnocení a Správné klinické praxe. Investigátorský meeting je organizován před zahájením klinického hodnocení, v případě, že jsou v průběhu provádění klinického hodnocení přidány do seznamu participujících zemí země další, je zpravidla dle potřeby zadavatelem organizován další Investigátorský meeting.

¹⁵ Iniciační návštěva neboli „iniciace“ je návštěva monitora klinického hodnocení před zařazením prvního pacienta do klinického hodnocení v daném místě hodnocení. Tato návštěva zahrnuje proškolení všech osob, které se na klinickém hodnocení podílí. Během této návštěvy se monitor ujistí, že je místo hodnocení připraveno pro zařazení prvního pacienta do klinického hodnocení, pokud zjistí opak, musí zajistit, aby toto místo připraveno pro zařazení pacienta do klinického hodnocení bylo.

že se účastnil tréninků organizovaného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (tento trénink však nebyl uzavřen testem ani zkouškou). Zkoušející, kteří byli proškoleni, podstoupili, dle výsledků dotazníkového šetření, hned několik těchto tréninků. 29 zkoušejících, kteří kdy byli proškoleni o obsahu a významu Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) muselo na závěr složit test nebo zkoušku.

Otázky č. 8, 9, 10:

25 zkoušejících odpovědělo, že jsou s místní legislativou obeznámeni dobře, 13 zkoušejících odpovědělo, že jsou s místní legislativou obeznámeni velmi dobře, 4 zkoušející potvrdili, že obeznámeni nejsou. V tabulce č. 29 je uvedeno, jaká témata z místní legislativy zkoušející považují za nejvýznamnější.

16 zkoušejících, kteří odpověděli, že jsou s místní legislativou obeznámeni (dobře i velmi dobře) nevedlo žádnou odpověď.

22 zkoušejících, kteří odpověděli, že jsou s místní legislativou obeznámeni (dobře i velmi dobře), uvedlo buď jednu, nebo více odpovědí (viz. tabulka č. 16). Zkoušející byli dále tázáni na to, co z místní legislativy považují za nedůležité. 5 zkoušejících nevědělo, co může být nedůležité, 10 zkoušejících uvedlo, že významné je všechno z místní legislativy, 24 zkoušejících neodpovědělo na tuto otázku vůbec.

Tabulka č. 29: Odpovědi zkoušejících, které části legislativy považují za nejvýznamnější

Odpovědi zkoušejících na otázku, co z místní legislativy považují za nejdůležitější.	Počet zkoušejících
Vyhláška 226/2008 Sb.	7
Vyhláška č. 84/2008 Sb.	1
Vyhláška č. 229/2008 Sb.	1
Zákon č. 378/2007 Sb.	6
Etické komise	3
Povinnosti zadavatele	2
Povinnosti zkoušejících	2
Ochrana subjektu	1
Vše, co souvisí se zahájením a průběhem studie	1
Vše, co souvisí se zahájením studie	1
Legislativa vztahující se k distribuci HLP	3
Všechno, co je v legislativě ČR zmíněno, je důležité	6
Nevím	2
Žádná odpověď	16
Žádná odpověď zkoušejících, kteří uvedli, že jsou obeznámeni s místní legislativou	13

Z výsledků prvních 10 otázek dotazníkového šetření vyplývají tyto skutečnosti:

- 1) Dle počtu různých fází klinických hodnocení (otázky č. 1-4) je zřejmé, že dotazník vyplňovali zkušení zkoušející, kteří by měli být obeznámeni s místní legislativou, která se k provádění klinického hodnocení váže, ale i s mezinárodně uznávanou Směrnicí správné klinické praxe (ICH GCP

1996). Dotazník nevyplňoval žádný lékař, který by nikdy neplnil roli zkoušejícího nebo hlavního zkoušejícího.

- 2) Z výsledků vyplývá, že 7 % zkoušejících nevědělo, co je Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996). 2 % zkoušejících uvedlo, že k žádnému proškolení nedošlo. 7% zkoušejících uvedlo, že byli proškoleni pouze částečně. 16 % zkoušejících tedy mělo v průběhu provádění klinických hodnocení naprosto nedostatečnou znalost obsahu základní, mezinárodně uznávané Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) vážící se k provádění klinického hodnocení.
- 3) Z výsledků otázky č. 7 vyplývá, že pouze 82 % zkoušejících, kteří byli proškoleni o obsahu a významu Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) museli na závěr školení složit znalostní zkoušku nebo test. Znamená to, že pouze 69 % zkoušejících z celkového počtu dotazovaných podstoupilo test nebo zkoušku ze znalostí obsahu a významu Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996).
- 4) Z otázky č. 8 vyplývá, že 10 % zkoušejících nebylo obeznámeno s legislativou České republiky, která se k provádění klinického hodnocení váže. Zde je nutné si uvědomit, že všichni zkoušející, kteří na tuto otázku v rámci dotazníkového šetření odpovídali, se podíleli na provádění nejdříve klinického hodnocení jako zkoušející.
- 5) Z odpovědí zkoušejících na otázky č. 8 a 5 vyplývá, že 5 % zkoušejících nebylo obeznámeno ani s místní legislativou, ani se Směrnicí správné klinické praxe (ICH GCP 1996).
- 6) Pouze 57 % zkoušejících, kteří v otázce č. 8 odpověděli, že jsou s místní legislativou obeznámeni, na otázku směřovanou na zjištění znalostí místní legislativy bylo schopno uvést, co z legislativy považují za nejdůležitější. (viz tabulka č. 16).

Vložením odpovědi na otázku č. 11 dotazníkového šetření měli zkoušející popsat, **jak probíhá získávání informovaného souhlasu**. Zkoušející měli získávání informovaného souhlasu popsat jako příběh, což se ve velké většině případů nepodařilo. V ideálním případě by mělo z odpovědí zkoušejících vyplývat přibližně následující:

- 1) Zkoušející plně informoval subjekt hodnocení o všech podstatných aspektech klinického hodnocení jazykem, kterým je subjekt schopen porozumět (jazykem ne odborného charakteru, který je subjektu hodnocení plně srozumitelný). (Směrnice správné klinické praxe, ICH GCP 1996, par. 4. 8. 5; § 51 odst. 2 písm. h) zákona o léčivech; § 52 odst. 3 zákona o léčivech).
- 2) Zkoušející předal písemný informovaný souhlas subjektu k přečtení. (Směrnice správné klinické praxe, ICH GCP 1996, odst. 4.8, § 8 Vyhlášky 226/2008 Sb.)
- 3) Zkoušející poskytl subjektu příležitost klást otázky, informovat se o studii. (Směrnice správné klinické praxe, ICH GCP 1996, odst. 4.8.7; § 8, odst. 3 Vyhlášky 226/2008 Sb.)
- 4) Zkoušející odpověděl všechny otázky k plné spokojenosti subjektu hodnocení. (§ 8, odst. 3 Vyhlášky 226/2008 Sb., Směrnice správné klinické praxe, ICH GCP 1996, odst. 4.8.7)
- 5) Zkoušející poskytl subjektu dostatek času se rozhodnout. (§ 8, odst. 3 Vyhlášky 226/2008 Sb.; Směrnice správné klinické praxe, ICH GCP 1996, odst. 4.8.7)
- 6) Informovaný souhlas byl subjektem hodnocení vlastnoručně podepsán, opatřen datem podpisu a doplněn o napsané jméno subjektu hodnocení. Informovaný souhlas byl zkoušejícím vlastnoručně podepsán, opatřen datem podpisu a doplněn o vlastnoručně napsané jméno zkoušejícího. (§ 8, odst. 4 Vyhlášky 226/2008 Sb.; Směrnice správné klinické praxe, ICH GCP 1996, odst. 4.8.8)
- 7) Zkoušející předal subjektu hodnocení jeden stejnopis informovaného souhlasu. (§ 8, odst. 4 Vyhlášky 226/2008 Sb.; Směrnice správné klinické praxe, ICH GCP 1996, odst. 4. 8. 11)

- 8) Zkoušející a ani žádný jiný pracovník zdravotnického personálu, který se podílí na provedení klinického hodnocení, nenutí nebo nevyvíjí ohledně účasti hodnocení nepřiměřený nátlak na subjekt. (§ 8, odst. 1 Vyhlášky 226/2008 Sb.; Směrnice správné klinické praxe, ICH GCP 1996, odst. 4.8.3)
- 9) Zkoušející provedl o tom, zda subjekt udělil nebo neudělil souhlas s účastí v klinickém, záznam do zdravotnické dokumentace v souladu s vyhláškou o zdravotnické dokumentaci (98 / 2012 Sb.) a v souladu s § 9 zákona o léčivech.
- 10) Zkoušející o účasti subjektu v klinickém hodnocení informuje zkoušející ošetřujícího lékaře. (§ 8, odst. e) Vyhlášky 226/2008 Sb.)

Žádný zkoušející z celkového počtu 42 neuvedl popis získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení takový, který odpovídá požadavkům Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) a legislativě České republiky.

Z celkového počtu 42 zkoušejících 16 zkoušejících představilo subjektu hodnocení studii, 7 zkoušejících pohovořilo se subjektem a pouze 13 zkoušejících uvedlo, že subjekt byl plně informován o studii. Se subjektem hodnocení není dostačující o studii pouze „pohovořit“ či studii „představit“. Zkoušející je povinen plně informovat subjekt o všech podstatných aspektech klinického hodnocení jazykem, kterým je subjekt schopen porozumět (jazykem „neodborného“ charakteru, který je subjektu hodnocení plně srozumitelný). Zkoušející by měl přistupovat k subjektu hodnocení zcela individuálně.

Z odpovědí zkoušejících vyplývá, že pouze 3 zkoušející by nezapomněli subjektu předat v průběhu získávání informovaného souhlasu písemný informovaný souhlas k přečtení.

Z dotazníkového šetření také vyplývá, že pouze 6 zkoušejících si je vědomo, že je nutné poskytnout subjektu příležitost klást otázky. Pouze 4 zkoušející odpověděli na otázky subjektu k jeho plné spokojenosti.

Pouze 2 zkoušející uvedli, že informovaný souhlas je standardně vlastnoručně podepsán a opatřen datem podpisu a pokud to dovoluje zdravotní stav subjektu také vlastnoručně napsaným jménem (subjektu i zkoušejícího).

Dle záznamů v dotazníkovém šetření 0 zkoušejících předalo stejnopis podepsaného a datem opatřeného informovaného souhlasu subjektu hodnocení.

8 zkoušejících z celkového počtu 42 dotazovaných uvádí záznam do zdravotnické dokumentace. 2 zkoušející tento čin popsalo podrobněji a dá se tedy usuzovat, že tyto 2 zkoušející uvádějí odpovídající informaci o průběhu získávání souhlasu do zdrojové dokumentace (včetně data a času udělení, popisu přesného průběhu). 6 zkoušejících uvedlo, že při získávání souhlasu postupují dle legislativy České republiky. Stejný počet uvedl, že při získávání souhlasu postupují dle Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996). Vzhledem k častým překlepům a krátkým odpovědím je zjevné, že zkoušející byli při vyplňování dotazníkového šetření ve spěchu, neměli zájem dotazníkové šetření řádně vyplnit, nebo ho nepovažovali za významné. Tato skutečnost může být důvodem, proč z odpovědí na otázku č. 11 vyplývají výše uvedené skutečnosti. Na druhou stranu je zjevné, že si zkoušející plně neuvědomují významnost udělení informovaného souhlasu subjektu hodnocení.

Z odpovědí zkoušejících tedy vyplývá, že pravděpodobně žádný zkoušející si není plně vědom, jak přesně v případě získávání informovaného souhlasu postupovat. Nabízí se otázka, zda ve všech zmíněných případech nedochází k vytváření nepřiměřeného nátlaku na subjekt hodnocení. V případě, že zkoušející plně neinformoval subjekt hodnocení o všech podstatných aspektech klinického hodnocení jazykem, kterým je subjekt schopen porozumět, že zkoušející nepředal písemný informovaný souhlas subjektu k přečtení, že zkoušející neposkytl subjektu příležitosti klást otázky, informovat se o studii, že zkoušející neodpověděl všechny otázky k plné spokojenosti subjektu, že zkoušející neposkytl subjektu dostatek času se rozhodnout a že informovaný souhlas nebyl subjektem vlastnoručně podepsán, opatřen datem podpisu a doplněn o vlastnoručně napsané jméno subjektu a informovaný souhlas nebyl zkoušejícím vlastnoručně podepsán, opatřen datem podpisu a doplněn o vlastnoručně napsané jméno zkoušejícího a že zkoušející nepředal subjektu jeden stejnopis informovaného souhlasu, můžeme říci, že došlo k vyvíjení nepřiměřeného nátlaku na subjekt hodnocení a/nebo nepřípustné nucení subjektu k účasti.

Otázky č. 12 a 13 dotazníkového šetření byly zaměřeny na zjištění, **zda zkoušející v případě udělení souhlasu informuje ošetřujícího lékaře subjektu**. Kladně odpověděli pouze 3 zkoušející. Povinnost informovat ošetřujícího lékaře o účasti subjektu v klinickém hodnocení je stanovena legislativně (§ 8, odst. e) Vyhlášky 226/2008 Sb.).

S tématem otázek č. 12 a 13 dotazníkového šetření souvisí jeho poslední tři otázky (otázky č. 31, 32, 33) které byly zaměřeny na zjištění, **zda a kde zkoušející hledají informaci o účastech subjektu hodnocení v jiných klinických hodnoceních**. 32 dotazovaných zkoušejících odpovědělo, že je zajímavá, zda se subjekt jiného klinického hodnocení účastní či účastnil, 7 zkoušejících odpovědělo, že je účast subjektu zajímavá pouze někdy a 3 zkoušející odpověděli, že je tato informace nezajímavá. Ti zkoušející lékaři, kteří odpověděli, že je zajímavá, zda se subjekt účastní či účastnil klinického hodnocení, uvedli, že informace o této skutečnosti získávají buď přímo od subjektu nebo/a v dostupných záznamech o zdravotním stavu.

Zkoušející lékař by měl být při rozhodování, zda je účast subjektu hodnocení v daném klinickém hodnocení žádoucí, pátrat i po případných dřívějších či paralelních účastech subjektu v jiných klinických hodnoceních. Důvodem této skutečnosti je nejen ochrana zdraví subjektu hodnocení, ale i ochrana zdraví všech ostatních účastníků se subjektů. Ani jeden zkoušející neuvedl, že by při zařazení pro zjištění informace o zdravotním stavu subjektu kontaktoval jeho praktického lékaře.

Informace o vstupu subjektu hodnocení do studie a jeho účasti v ní musí být dle platné legislativy (Vyhláška č. 226 / 2008 Sb., § 9, odstavec 2) zaznamenány v záznamech subjektu hodnocení o jeho zdravotním stavu. Zkoušející byli dotazováni, zda je běžné, aby informace o účasti subjektu byly součástí zdrojové dokumentace. 34 zkoušejících uvedlo, že to běžné je, 8 odpovědělo, že to běžné není. Pokud to není běžné, nabízí se otázka, jak lze klinické hodnocení provádět v souladu s legislativou, v současné době platnými etickými principy a standardními operačními postupy zadavatele, který vyžaduje, aby obsah dokumentace o studii, který je pro účely zadavatele zkoušejícími,

koordinátorem, všeobecnými sestrami či jiným personálem podílejícím se na provádění klinického hodnocení (farmaceut) vytvářen, byl v souladu s informacemi uvedenými ve zdrojové dokumentaci subjektu hodnocení. Dohledatelnost informací je v případě, že zkoušející informaci o účasti sbujektu ve studii do zdrojové dokumentace nezařadí, minimální, ne-li nulová.

Zkoušející lékaři byli **otázkou č. 14** tázáni na to, jak se jim jeví **běžné reakce subjektů hodnocení na nabídku účasti v klinickém hodnocení**. 9 zkoušejících uvedlo, že subjekt hodnocení je často nejistý, 6 zkoušejících uvedlo, že vidí v subjektu hodnocení obavy, 2 zkoušející uvedli strach, 9 zkoušejících také uvedlo, že vidí v subjektech zájem, 2 zkoušející uvedli, že případní účastníci hodnocení jsou překvapeni nabídkou účasti, 6 zkoušejících uvedlo, že subjektu je nabízená účast lhostejná, že subjekt informace o účasti nezajímají, 3 zkoušející uvedli, že nevědí, jak se subjekt cítí, 1 zkoušející uvedl, že se subjekt ptá na názor o účasti jeho samého.

Odpovědi zkoušejících nebyly příliš „bohaté“ na informace, přitom právě schopnost vcítit se do subjektu by měla být právě při získávání informovaného souhlasu zásadním faktorem ovlivňující jeho průběh.

Zkoušející často uvádějí (viz kapitola č. 17) že subjekt hodnocení nemá o informace o klinickém hodnocení zájem a někdy také bez jakéhokoli rozmyslu souhlasí. **Otázka č. 15** dotazníkového šetření byla zaměřena právě na to, zda dle zkušenosti zkoušejících **mají případní účastníci klinického hodnocení o informace zájem**. 16 zkoušejících odpovědělo, že subjekt hodnocení má o informace o klinickém hodnocení zájem, 25 zkoušejících uvedlo, že subjekt hodnocení má o informace zájem pouze částečně, 1 zkoušející uvedl, že subjekt hodnocení zájem o informace nemá. V odpovědích na **otázku č. 16** dotazníkového šetření je zkoušejícími uvedeno, že subjekt hodnocení většinou zajímá bezpečnost (9 odpovědí), účinek (12 odpovědí), odměny za účast (2 odpovědi), rizika účasti (2 odpovědi), názor lékaře (2 odpovědi). Žádnou odpověď neuvedli 4 zkoušející. Zkoušející uváděli i několik možností v jedné odpovědi (například bezpečnost i účinek atd.).

S tématem zájmu subjektů hodnocení o to být o studii informován souvisí také **otázka č. 18** dotazníkového šetření, která je zaměřena na zjištění, **jak zkoušející běžně postupuje v případě, že subjekt hodnocení si nepřeje být informován o klinickém hodnocení, ale s účastí bez rozmyslu souhlasí.**

Počet získaných odpovědí, ve kterých je uvedeno, že v případě nezájmu subjektu hodnocení o informace o studii je subjekt zařazen do klinického hodnocení podpisem dokumentu informovaného souhlasu, je zářející. 16 zkoušejících odpovědělo (viz tabulka č. 30), že je subjekt v případě nezájmu o informace, ale ochoty do hodnocení vstoupit, běžně požádán o podpis informovaného souhlasu a je mu tedy i podán hodnocený léčivý přípravek. Děje se tedy běžně, že je případný subjekt hodnocení vysílen, nemocí či v důsledku vysokého věku unaven, nemá sílu poslouchat a hodnotit nabízené informace o studii, tak tak že má sílu udržet propisku v ruce a informovaný souhlas podepsat a je do studie zařazen, aniž by se měl příležitost rozhodnout.

Tabulka č. 30: Jak se, dle vyjádření zkoušejících lékařů, běžně postupuje v případě, že subjekt hodnocení nechce být informován o klinickém hodnocení, ale přesto s účastí souhlasí.

Jak se, dle zkoušejících, běžně postupuje v případě, že subjekt nechce být informován o informacích vztahujících se ke klinickému hodnocení a s účastí bez rozmyslu souhlasí?	Počet odpovědí.
Podepíše dokument informovaného souhlasu.	16
Subjekt hodnocení není zařazen.	17
Neodpověděli	9

V otázce č. 19 byli zkoušející znovu tázáni na otázku související s tématem souhlasu subjektu hodnocení. Konkrétně, zda se stává, **že subjekt hodnocení souhlasí s účastí ve studii, aniž by subjekt obdržel jakékoli informace.** 41 zkoušejících uvedlo, že se stává, že případný subjekt hodnocení s účastí

souhlasí, aniž by obdržel jakékoli informace. Zkoušející dále uvedli, v kolika procentech případů se stává, že subjekt hodnocení s účastí souhlasí, aniž by obdržel jakékoli informace. V tabulce č. 31 níže vidíme, odhad zkoušejících. 16 z nich uvedlo, že subjekt bez obdržení informací o hodnocení s účastí souhlasí v 10 – 19 procentech, 9 uvedlo, že se tak děje v 20-29 procentech, 5 z nich si myslí, že se tato situace vyskytuje v 30-39 procentech.

Tabulka č. 31: Odhad zkoušejících týkající se souhlasu subjektu s účastí bez obdržení informací o klinickém hodnocení.

V kolika procentech se stává, že subjekt hodnocení s účastí souhlasí, aniž by obdržel jakékoli informace.	Počet odpovědí.
0-9	2
10-19	16
20-29	9
30-39	5
40-49	2
50-59	3
60-69	2
70-79	1
80-89	1
90-100	1

Vzhledem k platné legislativě obsahu Směrnice správné klinické praxe ICH GCP 1996 je výsledek uvedený v tabulce č. 31 alarmující. Je samozřejmě pochopitelné, že téma klinického hodnocení není ve zdravotnictví stěžejním tématem a že zkoušející lékař, je současně přetěžován různými na něho vyvíjenými tlaky z mnoha směrů. Proto by ale osoby zodpovědné za provádění, kontrolu a design klinického hodnocení měli dbát na řádnou informovanost a proškolení zkoušejících a ostatních osob, které se na provádění na studii v místě podílejí.

Zkoušející v dnešní době podléhá mnoha tlakům, například obrovským množstvím administrativy, nedostatkem času, velkým množstvím povinností,

nízkým ohodnocením apod. **Otázka č. 21** dotazníkového šetření je zaměřena na subjektivní **dojem zkoušejícího o dostatku času na diskuzi o klinickém hodnocení se subjektem**. Je otázkou, zda zkoušející podílející se na provedení klinických hodnocení mají dostatek času a vhodné podmínky pro rozhovor se subjektem o účasti ve studii. 28 zkoušejících uvedlo, že dostatek času a vhodné podmínky pro rozhovor se subjektem o klinickém hodnocení má, 11 zkoušejících uvedlo, že pro rozhovor má dostatek času a vhodné podmínky pouze částečně, 3 zkoušející uvedli, že čas a podmínky pro diskuzi se subjektem hodnocení nemají. Při hodnocení těchto odpovědí je také nutné si uvědomit, zda zkoušející mají skutečně přesnou představu o tom, co by měl rozhovor se subjektem hodnocení zahrnovat. Zajímavé téma také je, zda lze pracovníky, kteří se na přípravě a designu klinické studie podílejí, předem odhalit, že zkoušející na řádné provedení kromě své dobré vůle či nadšení se na klinickém hodnocení podílet, vlastně nemá podmínky (čas, vědomosti, dostatek kvalifikovaných kolegů apod.).

Prostřednictvím položením **otázky č. 22** bylo zjištěno, zda se, **dle názoru dotazovaných zkoušejících, stává, že z důvodu pracovního vytížení zdravotnického personálu, není možné získat informovaný souhlas subjektu hodnocení a subjektu hodnocení je podán hodnocený léčivý přípravek**. 4 zkoušející odpověděli, že se tato situace stává, 7 odpovědělo, že se tato situace možná stane, 3 uvedli, že se tato situace někdy děje, 20 zkoušejících (tedy většina) potvrdilo, že se toto nestává.

Otázka č. 17 byla zaměřena na zjištění, **proč se dle názoru zkoušejících subjekt hodnocení rozhodne klinického hodnocení účastnit**.

Nejčteněji zkoušející uváděli jako důvod pro souhlas subjektu hodnocení s účastí naději na uzdravení či zlepšení stavu, velmi často zmiňovali možnost získat kvalitnější zdravotní péči a také pravděpodobnost, že subjekt bude léčen kvalitnějším přípravkem. Pocit důležitosti nebo snaha subjektu hodnocení pomoci jsou jistě, významné faktory, které ovlivní počet do studie zařazených subjektů stejně jako snaha subjektu hodnocení se lékaři zavděčit. Jeden

zkoušející ze 42 dotazovaných také uvedl jako důvod účasti doporučení zkoušejícího lékaře. Velmi diskutovaným tématem v odborných kruzích jsou také náhrady nákladů nebo dokonce poskytování plateb subjektům hodnocení. Právě náhrady nákladů či kompenzace za účast uvedli jako důvod účasti 3 zkoušející, poskytování plateb subjektu hodnocení za účast v klinickém hodnocení uvedli 2 zkoušející.

Tabulka č. 32: Odpovědi zkoušejících na otázku, proč se subjekt dle názoru zkoušejícího rozhodne k účasti v klinickém hodnocení.

Důvod účasti subjektu.	Počet odpovědí.
Naděje být léčen kvalitnějším přípravkem.	11
Možnost intenzivnější a kvalitnější zdravotní péče.	13
Naděje na uzdravení / zlepšení stavu.	16
Pocit důležitosti.	7
Snaha pomoci.	5
Snaha se zavděčit lékaři.	2
Náhrady za náklady účasti.	3
Platby za účast.	2
Doporučení zkoušejícího lékaře.	1
Zkoušející, kteří neodpověděli.	13
Zkoušející, kteří uvedli, že odpověď na otázku neví.	2

Otázka číslo 23 měla za cíl zjistit, zda se zkoušející vyplňují údaje jako datum podpisu, jména či jejich podpis na formulář dokumentu informovaného souhlasu před samotným začátkem rozhovoru se subjektem hodnocení, kdy ještě není jasné, zda subjekt hodnocení bude s účastí souhlasit. 5 zkoušejících potvrdilo, že „předvyplňují“ informovaný

souhlas vždy, 19 zkoušejících uvedlo, že někdy, 17 odpovědělo správně a to tak, že dokument vyplňují vždy až při udělení souhlasu subjektem hodnocení, tedy že formulář souhlasu není nikdy „předvyplněn“. Informovaný souhlas nesmí být nikdy vyplněn před samotným průběhem získávání a získání souhlasu subjektu hodnocení z těchto důvodů:

- 1) Vždy může nastat okolnost, že dojde ke změně data udělení souhlasu, které již bylo v dokumentu napsáno předem. Subjekt se může z různých důvodů omluvit a na vyšetření či zákrok k lékaři nedorazit. V případě, že je předem vyplněný dokument použit později, nejsou v něm zaneseny pravdivé informace a může tak dojít například k ohrožení zdraví subjektu hodnocení, ostatních subjektů hodnocení, znehodnocení získávaných informací v rámci klinického hodnocení. Dochází také k znehodnocení zdravotnické dokumentace. Ještě významnější chybou se tento čin stává v případě, že je nezbytné zaznamenat také přesný čas udělení souhlasu subjektu hodnocení, což může být podmínkami jistých klinických hodnocení striktně vyžadováno.
- 2) V případě, že subjekt hodnocení souhlas neudělí, může dojít k záměně dokumentů souhlasu a jeden z nich může být omylem použit pro jiný subjekt. Vzhledem k právní závaznosti a legislativně stanovené významnosti podpisu dokumentu informovaného souhlasu se jedná o chybu neslučitelnou se správným a odpovědným prováděním klinického hodnocení.
- 3) V případě, že je to možné (resp., že to zdravotní stav subjektu hodnocení dovoluje), je naprosto klíčové, aby i jméno subjektu bylo hůlkovým písmem napsáno vlastní rukou subjektu hodnocení. Z informovaného souhlasu musí být co nejvíce patrné, že jej vyplňovala osoba, které se souhlas týká.
- 4) V případě, že se na provedení klinického hodnocení podílí více zkoušejících, může nastat situace, že na informovaném souhlasu podepsaný zkoušející nebude v průběhu získávání a udělování souhlasu přítomen a opět dojde ke znehodnocení zdravotnické dokumentace, k zmaření možnosti dohledání, kdo se subjektem hodnocení skutečně hovořil a také ke znehodnocení získávaných informací zadavatele.

Kolik stejnopisů informovaného souhlasu zkoušející se subjektem hodnocení podepisuje? Na tuto otázku byli zkoušející tázáni **otázkou č. 24**. Dle současné legislativy by si zkoušející i subjekt hodnocení měli každý ponechat jeden stejnopis dokumentu informovaného souhlasu. To znamená, že informované souhlasy by měly být podepsány minimálně dva. Jména zkoušejícího a subjektu hodnocení napsaná hůlkovým písmem, podpis zkoušejícího i subjektu hodnocení a datum popřípadě čas udělení souhlasu a také, pokud je to vyžadováno, jiné náležitosti jako například doplnění přiděleného čísla subjektu hodnocení, či doplnění podpisů na všechny stránky dokumentu – to vše by měl v případě udělení souhlasu informovaný souhlas obsahovat. Jak zkoušející odpovídali? 29 zkoušejících uvedlo, že podepisují dva informované souhlasy. 7 zkoušejících uvedlo, že podepisují více než dva stejnopisy informovaných souhlasů. Možnost podepisovat více než 2 stejnopisy dokumentů informovaných souhlasů je také správná. K tomuto chování dochází z těchto důvodů:

- 1) Etická komise vyžaduje písemný informovaný souhlas k založení.
- 2) V SOP zadavatele je uveden požadavek na uchovávání více stejnopisů.
- 3) V SOP zdravotnického zařízení je uveden požadavek na uchovávání více stejnopisů informovaného souhlasu.

Uchovávání více stejnopisů není v rozporu se zákonem, vyplňování kolonek na formuláři informovaného souhlasu ale může subjekt hodnocení nepřiměřeně zatěžovat (například subjekty trpící revmatoidní artritidou, roztroušenou sklerózou apod.).

6 zkoušejících uvedlo, že podepisují jeden písemný informovaný souhlas. Otázkou je, zda tento stejnopis zůstane založen ve zdravotní dokumentaci subjektu hodnocení nebo bývá předán subjektu hodnocení. Tato možnost je v rozporu s legislativními i etickými požadavky vztahujícími se k provádění klinického hodnocení. Ve zdravotní dokumentaci bude tento podstatný dokument chybět a subjekt hodnocení nebude mít dokument informovaného souhlasu k dispozici pro vlastní potřebu.

Zajistit dostatek subjektů hodnocení a tudíž dostatek vstupních informací pro ohodnocení kvality a efektivity hodnoceného léčivého přípravku je alfou a omegou průběhu klinického hodnocení. Bez účastníků se subjektů nejsou data a bez těch zase nejsou dostupné dostatečně ohodnocené léčivé přípravky. **Stalo se někdy zkoušejícím, že se jim z různého důvodu (například z důvodu příliš přísných vstupních a výstupních kritérií studie, nebo z důvodu velkého počtu subjektů, kteří například z časové náročnosti účasti nesouhlasili se vstupem do studie apod.) nezařadili dostatečný počet subjektů hodnocení, který byl zadavatelem požadován?** Tato otázka byla **označena číslem 25**. 15 zkoušejících takovou zkušenost má, 27 se nikdy nestalo, že by do studie nezařadili dostatečný počet subjektů hodnocení.

V průběhu praxe se autorka této disertační praxe běžně setkává s názorem, že získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení bývá zbytečná a zdržující věc. 9 zkoušejících v odpovědi na **otázku č. 26** vyjádřilo názor, že získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení při zahájení studie může být zbytečná a zdržující věc. 18 zkoušejících si to naopak nemyslí. 15 dotazovaných zkoušejících si nebylo s odpovědí jisto.

Získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení v případě výzkumných studií rozhodně není zbytečná záležitost. V případě, že by tomu tak nebylo, dotýkáme se provádění výzkumu s účastí neinformovaných subjektů hodnocení takových zvěstev, které se děli například v průběhu lékařských výzkumů prováděných během 2. světové války (viz kapitola 2 této disertační práce).

Otázka č. 27 byla zaměřena na zjištění, **na koho jsou zkoušející ochotni delegovat úkol získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení.** 4 zkoušející by tento úkol byli ochotni delegovat na kteréhokoli jiného lékaře, 32 zkoušejících by získání souhlasu delegovalo na spoluzkoušející lékaře, 1 zkoušející není tento úkol ochoten delegovat na nikoho jiného, 2 zkoušející by tento úkol přenechali studijní koordinátorce / koordinátorovi/, 3 zkoušející by neváhali nechat získat souhlas všeobecnou sestru.

Získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení lze delegovat pouze spoluzkoušejícímu, tedy osobě, která je pro provádění daného klinického hodnocení řádně proškolená, má odpovídající vzdělání a vyhovuje všem

legislativním požadavkům, které jsou na roli zkoušejícího kladeny. Je legislativně i eticky nepřijatelné přenechat tento úkol kterékoli jiné osobě, byť je to osoba, která se na provádění klinického hodnocení jakkoli podílí a je součástí tzv. „studijního týmu v místě hodnocení“.

Otázka č. 28 dotazníkového šetření pro zkoušející lékaře se týká **vlivu osoby zkoušejícího lékaře, tedy ošetřujícího lékaře subjektu hodnocení na rozhodnutí subjektu, zda se účastnit studie bude či ne**. Je si zkoušející vědom vlivu, který může mít na subjekt jako jeho ošetřující lékař (tedy osoba, které subjekt plně důvěřuje a předpokládá, že zkoušející lékař rozhoduje plně v prospěch subjektu)? Pouze 5 zkoušejících uvedlo, že by zájem subjektu účastnit se byl větší, 5 zkoušejících si nebylo s odpovědí jisto, 32 zkoušejících odpovědělo, že by zájem subjektu nebyl v tomto případě větší. Těchto 32 zkoušejících je si tedy vědomo svého vlivu. Otázkou je, zda tento vliv při získávání souhlasu využívají, či nikoli.

Znovu byli zkoušející na toto téma tázáni jinak položenou otázkou – **otázkou č. 29. Názor zkoušejících lékařů na to, jak velkou úlohu při rozhodování subjektu o účasti má skutečnost, že o studii se subjektem hovoří ošetřující lékař, byl získán z odpovědí na tuto otázku.**

8 zkoušejících odpovědělo, že je jedno, kdo se subjektem hodnocení hovoří. Z těchto 8 zkoušejících si 2 v předchozí otázce (otázka č. 28) nebyli s odpovědí jisti a 6 na předchozí otázku odpovědělo „ne“. To znamená, že 2 zkoušející tvrdí, že by zájem subjektu účastnit se v případě, že by se zkoušejícím hovořila jiná osoba, byl možná větší, v další otázce ale říkají, že je jedno, kdo se subjektem hovoří. 6 zkoušejících je přesvědčeno o tom, že by zájem subjektu účastnit se větší nebyl, v následující otázce ale odpoví, že je jedno, kdo se subjektem o studii hovoří.

32 zkoušejících uvedlo, že se subjekt hodnocení odhodlá k účasti s větší pravděpodobností, než kdyby s ním o účasti hovořil jeho ošetřující lékař. Z těchto 32 zkoušejících 26 v předchozí otázce odpovědělo, že by zájem subjektů účastnit se nebyl větší, než kdyby s nimi hovořila jiná osoba, než jejich ošetřující lékař. Odpovědi zkoušejících na otázky 28 a 29 jsou tedy naprosto

protichůdné. 5 z těchto 32 zkoušejících odpovědělo stejně na obě otázky. 1 zkoušející si v předchozí otázce nebyl jist. Pouze 2 zkoušející uvedli, že se subjekt hodnocení studie zúčastní s menší pravděpodobností, než kdyby s ním hovořil jeho ošetřující lékař. Oba tyto zkoušející si s odpovědí na předchozí otázku nebyli jisti.

20. Závěr

Každý člověk podílející se na provádění klinického hodnocení ovlivňuje, zda je klinické hodnocení prováděno způsobem, který je pro výzkumné projekty s účastí lidské bytosti odpovídající. Do jaké míry a jak často dochází k porušení autonomie či poškození zdraví subjektu, tedy člověka, závisí opět na člověku. Na studiích, které jsou prováděny na lidech, by se měli podílet ti (ať už zkoušející, monitoři, studijní sestry, manažeři zadavatelů, zadavatelé, kontrolní úředníci, auditoři a další), kteří v sobě mají přirozené i cíleně pěstované etické citění a myšlení, kteří si uvědomují závažnost a významnost klinického hodnocení a také, kteří si plně a do důsledků uvědomují, jaké dopady může mít opomenutí etických souvislostí v kterékoli fázi klinické studie.

Na obrovský mimořádný význam etiky ve výzkumu s účastí člověka ukazují četné, několik staletí až tisíciletí opakující se pokusy o zavedení určitých etických principů, určitého řádu, pravidel, které by stanovovaly mantinely výzkumu.

Studie odhalující jejich porušování (ať už záměrné, účelné nebo náhodné a založené na omylu) jsou a budou významější a významější. Čím bude lidské vědění na stále vyšší a vyšší úrovni, tím důležitější bude sledování a dodržování platných etických standardů.

Cílem předložené disertační práce bylo zjistit, zda je v praxi získávání informovaných souhlasů a zařazování subjektů do klinického hodnocení prováděno dle platné legislativy a v souladu s etickými principy Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996). Cíl byl stanoven na základě výsledků auditu klinické studie. Na základě několikaleté praxe mohu potvrdit, že nálezy auditu (které jsou uvedené v kapitole 17), rozhodně nejsou v praxi ojedinělé. Chybějící písemné informované souhlasy, nedostatečné záznamy o udělení informovaného souhlasu subjekty hodnocení ve zdrojové dokumentaci, předem vyplněné informace o doposud neudělených souhlasech v dokumentu informovaného souhlasu nebo nalezení několika originálů informovaných souhlasů ve složce dokumentace subjektu – to vše jsou závažné nálezy auditu, které by běžně neměly existovat.

Z výsledků rozhovorů se zkoušejícími a se subjekty hodnocení a z dotazníkového šetření se zkoušejícími vyplývají závěry, které jsou uvedeny

v tabulkách č. 33, 34 a 35 níže. Z těchto závěrů lze říci, že **zařazování subjektů do klinického hodnocení není v praxi prováděno dle platné legislativy a v souladu s etickými principy Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996).**

Tabulka č. 33: Závěry výzkumu – rozhovor se zkoušejícími

Závěry - rozhovor se zkoušejícími	
Závěr č. 1	Klinická hodnocení prováděna zkoušejícími, kteří neznají legislativu vztahující se k provádění klinického hodnocení a ani Směrnici správné klinické praxe (ICH GCP 1996)
Závěr č. 2	Zkoušející by zařadili subjekt, který není dostatečně informovaný a nedošlo tedy k odpovídajícímu postupu získání informovaného souhlasu subjektu.
Závěr č. 3	Zkoušející uvádějí, že se běžně snaží subjekt přemluvit k tomu, aby si informace o účasti ve studii vyslechl. Toto jednání může být nepřiměřeným nátlakem na subjekt, který odmítne jakékoli informace o studii.
Závěr č. 4	Z odpovědí zkoušejících dále vyplynulo, že subjekty běžně souhlasí s účastí ve studii, aniž by obdrželi informace o účasti v klinickém hodnocení.

Tabulka č. 344: Závěry výzkumu – dotazníkové šetření pro zkoušející

Závěry - dotazníkové šetření pro zkoušející	
Závěr č. 1	Dotazník byl vyplňován zkoušejícími, kteří by měli být v oblasti klinického hodnocení velmi zkušení (jako zkoušející se podílejí nebo se podíleli na několik klinických hodnocení).
Závěr č. 2	Na klinických hodnoceních se podíleli neproškolení nebo pouze částečně proškolení zkoušející, kteří uváděli, že nepodstoupili žádný trénink, seminář o obsahu a významu Směrnice správné klinické praxe.
Závěr č. 3	Na klinických hodnoceních se podílejí neproškolení zkoušející, kteří uvádějí, že nejsou seznámeni s legislativou, která se k provádění klinického hodnocení váže.

Závěr č. 4	Zkoušející (ani ti s bohatou zkušeností s rolí zkoušejícího v klinickém hodnocení) neprovádějí získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení dle legislativních požadavků a Směrnice správné klinické praxe (zkoušející nepředávají v průběhu získávání informovaného souhlasu dokument souhlasu subjektu k přečtení; zkoušející neposkytují subjektu příležitost klást otázky, nedochází k předání stejnopisu podepsaného a datem opatřeného dokumentu souhlasu subjektu, zkoušející ne zaznamenávají informace o získání souhlasu do zdrojové dokumentace apod.).
Závěr č. 5	Zkoušející neinformují o účasti v klinickém hodnocení ošetřujícího lékaře subjektu (a jak vyplývá z odpovědí zkoušejících, zkoušející také nezajímá, zda se subjekt nějakého jiného klinického hodnocení účastní).
Závěr č. 6	Zkoušející uvedli, že vidí při prvotních informacích o klinickém hodnocení u subjektu nejistotu, obavy, strach, zájem, částečný zájem, překvapení, ale také nezájem, účast je, dle zkoušejících, některým subjektu jedno. Někteří zkoušející nevědí, jak se subjekt cítí a jeden zkoušející uvedl, že se subjekt ptá na názor jeho samého.
Závěr č. 7	Zkoušející v případě nezájmu subjektu o informace o klinickém hodnocení je požádán o podpis dokumentu souhlasu (a je mu tedy i podán hodnocený léčivý přípravek).
Závěr č. 8	Zkoušející potvrdili, že subjekt s účastí souhlasí, aniž by obdržel jakékoli informace.
Závěr č. 9	Na klinických hodnoceních se podílí zkoušející, kteří nemají dostatek času na odpovídající diskuzi o klinickém hodnocení se subjektem.
Závěr č. 10	Dle vyjádření zkoušejících se stává, že z důvodu pracovního vytížení zdravotnického personálu, není možné získat informovaný souhlas subjektu hodnocení a subjektu hodnocení je podán hodnocený léčivý přípravek bez něho.
Závěr č. 11	Zkoušející vyplňují údaje jako datum podpisu, jména či jejich podpis na formulář dokumentu informovaného souhlasu před samotným začátkem rozhovoru se subjektem nikoliv po jeho skončení.
Závěr č. 12	Klinické hodnocení provádí zkoušející, kteří podepisují pouze 1 stejnopis dokumentu informovaného souhlasu. To tedy znamená, že subjekt neobdrží stejnopis dokumentu informovaného souhlasu nebo že

	zdravotnické zařízení tento dokument nebude uchovávat v případě, že jej obdrží subjekt.
Závěr č. 13	Na klinických hodnoceních se podílí zkoušející, kteří považují získání informovaného souhlasu subjektu za zbytečnou a zdržující věc.
Závěr č. 14	Na klinických hodnoceních se podílí zkoušející, kteří jsou ochotni delegovat povinnost získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení na nekompetentní osoby (zdravotní sestry, lékaře, kteří se na klinickém hodnocení nepodílí apod.)
Závěr č. 15	Zkoušející uvedli, že by zájem subjektu účastnit se klinického hodnocení nebyl větší v případě, že by informovaný souhlas získávala osoba jiná, než zkoušející (tedy ošetřující lékař).

Tabulka č. 355: Závěry výzkumu – rozhovor se subjekty

Závěry - rozhovor se subjekty	
Závěr č. 1	Účastníci se subjekty neměly možnost se dobrovolně rozhodnout. Klinických hodnocení se účastní subjekty, kterým byla účast pouze oznámena, nebo kterým byla doporučena sestrou a lékařem.
Závěr č. 2	Subjekty neměly dostatek času na rozmyšlenou při rozhodování o účasti v klinickém hodnocení.
Závěr č. 3	Zkoušející vyzdvihují pozitiva a výhody účasti a opomíjejí rizika a negativa.
Závěr č. 4	Zkoušející podávají nedostatečné informace (opominou negativa) o účasti nebo informace o studii nezmíní vůbec.
Závěr č. 5	Zkoušející vyvíjejí na subjekty ohledně účasti nátlak, je také evidentní manipulace (například výroky typu „mám pro vás výbornou zprávu“, „mám pro Vás velmi kvalitní léčbu“).
Závěr č. 6	Z odpovědi jednoho dotazovaného subjektu vyplývá, že dokument informovaného souhlasu nebyl podepsán v ordinaci lékaře, tudíž lékař nemůže s jistotou tvrdit, že podpis skutečně patří subjektu.
Závěr č. 7	Subjekty v průběhu účasti v klinickém hodnocení cítily nátlak.
Závěr č. 8	Klinických hodnocení se účastní subjekty, které tvrdí, že o negativech, pozitivěch a případných rizicích nebyly informovány.
Závěr č. 9	Subjekty bývají do klinického hodnocení zařazeny, aniž by obdržely dokument informovaného souhlasu k přečtení.

Závěr č. 10	Klinického hodnocení se účastní subjekty, které pravděpodobně jsou účelově manipulovány. Jedná se například o subjekty, které uvádí, že se klinického hodnocení účastní proto, že slyšeli, že souhlas s účastí je jejich nejlepší volbou, nebo že v průběhu klinického hodnocení obdrží kvalitnější terapii (což může a nemusí být pravda), nebo uváděly, že se účastní na základě doporučení lékaře.
Závěr č. 11	Subjekty se, v případě jejich nesouhlasu s účastí, obávaly, že poskytovaná lékařská péče bude jejich nesouhlasem ovlivněna.

Komunikace mezi lékařem a subjektem hodnocení je stále aktuálním tématem. Výzkumů týkajících se informovaného souhlasu, efektivity postupů získání informovaného souhlasu a jejich dodržování v praxi není mnoho. Když si uvědomíme významnost samotného aktu udělení informovaného souhlasu v klinickém hodnocení, je počet takových výzkumů skutečně nedostatečný. Výzkumný cíl této disertační práce je v České republice výjimečný. Závěry výzkumu jsou alarmující.

Tato disertační práce přináší výsledky dotazníkových šetření se zkoušejícími a výsledky polostrukturovaných rozhovorů se zkoušejícími a subjekty, které mohou být vodítkem pro další, rozsáhlejší výzkumy s obdobným cílem nebo k aktualizaci v současné době platné legislativy. Z provedeného výzkumu vyplývá řada námětů pro další výzkumnou činnost v této oblasti. Příklady témat pro další výzkumné práce jsou následující:

- 1) Provést obdobný výzkum tomu, který je páteří této disertační práce s účastí mnohem většího počtu zkoušejících a subjektů.
- 2) Zjistit, jaké jsou odlišnosti v postupech získávání informovaného souhlasu subjektu hodnocení mezi jednotlivými terapeutickými oblastmi (například onkologie, pneumologie, gastroenterologie).
- 3) Zjistit, zda jsou respektována práva dětí, resp. jejich rodičů či zákonných zástupců, při získávání informovaného souhlasu.
- 4) Zjistit, jaký konkrétní vliv má na rozhodování subjektů hodnocení delegování získávání jejich informovaného souhlasu na jiného lékaře lékaře, než je jejich ošetřující lékař.
- 5) Zjistit, zda je legislativně stanovený způsob získávání informovaného souhlasu subjektu hodnocení vyhovující všem účastníkům klinické studie

a jak by se případně mohl způsob získávání informovaného souhlasu změnit.

- 6) Zjistit, jaké jsou motivy zkoušejících: je účast v projektech klinického hodnocení projevem zájmu o nové léčivé přípravky, nebo o obor, o blaho nemocného, nebo o vlastní finanční ohodnocení?

Výsledky získané v rámci výzkumu této disertační práce bylo jednoznačně prokázáno, že prohřešky (chyby a omyly) zkoušejících lékařů jsou nejen věcného (neznají příslušnou legislativu), ale také etického charakteru. Etické kodexy a legislativa, která se týká klinického hodnocení je nejpropracovanější, jaká kdy v historii byla, přesto dochází k jejich nedodržování. Ke zlepšení stávající situace mohou dopomoci tyto akce:

- 1) Důkladné proškolení zkoušejících v legislativě, která se k provádění klinického hodnocení vztahuje a o principech Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) před zahájením klinického hodnocení.
- 2) Periodicky se opakující proškolení o legislativě, která se k provádění klinického hodnocení vztahuje a o principech Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) v průběhu klinického hodnocení. Analogické proškolení periodicky opakovat.
- 3) Aktivně působící a proškolení monitoři klinického hodnocení, kteří budou dodržování legislativy vztahující se k provádění klinického hodnocení a principů Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996), kontrolovat v pravidelných intervalech v závislosti na rychlosti zařazování nových subjektů do klinického hodnocení a o případných nedostatcích se zkoušejícím promluví a vysvětlí podstatu a důvody a důsledky nutnosti nápravy.
- 4) Je nutné důkladné počáteční zjištění, zda je vybrané místo hodnocení pro provádění klinického hodnocení (v rámci v praxi známého procesu „feasibility“) vhodné z hlediska „přetíženosti“ pracujícího personálu. Může se stát, že zkoušející vzhledem k počtu již probíhajících hodnocení nebo vzhledem k jiné vysoké pracovní vytíženosti nemá na provádění klinického hodnocení časový prostor a nemá tak ani dostatek času, aby provedl odpovídající získání informovaného souhlasu subjektu a další.

- 5) Důkladné a periodické proškolení v oblasti etiky klinického výzkumu všech pracovníků farmaceutických a biotechnologických společností, kteří přímo komunikují se zkoušejícími a dalším zainteresovaným personálem v místě hodnocení.

21. Přílohy

Příloha č. 1: Principy Norimberského kodexu a Helsinské deklarace týkající se informovaného souhlasu

Norimberský kodex (1947) a informovaný souhlas subjektu hodnocení

Následující principy jsou uvedeny v prvním odstavci Norimberského kodexu:

- informovaný souhlas je nezbytná součást výzkumu na lidském subjektu
- informovaný souhlas musí být udělen dobrovolně
- informovaný souhlas musí být informovaný, osvícený a svobodný
- informovaný souhlas musí být udělen bez nátlaku
- výzkumný pracovník je odpovědný za kvalitu souhlasu

Helsinská deklarace (1964) a informovaný souhlas

V originální verzi textu Helsinské deklarace z roku 1964 byly v odstavci o klinickém výzkumu, který je kombinovaný s odbornou léčbou zmíněny tyto základní principy:

- svoboda lékaře při rozhodnutí o použití nových terapeutických opatření
- v případě, že je to možné, by měl být obdržen informovaný souhlas po tom, co subjekt obdrží informace o výzkumu
- v případě právní nezpůsobilosti by měl být obdržen souhlas od zákonného zástupce

V odstavci o klinickém výzkumu, který není terapeutický, byly zmíněny tyto základní principy:

- informovaný souhlas, který je získán po tom, co byl subjekt plně informován, je nutnou podmínkou pro provádění klinického výzkumu na lidském subjektu
- v případě právní nezpůsobilosti by měl být obdržen souhlas od zákonného zástupce
- mentální, fyzický a právní stav by měl být takový, aby subjekt byl schopen plně uplatnit svoji volbu
- souhlas by z pravidla měl být obdržen i písemně

- odpovědnost za klinický výzkum, i přes to, že byl obdržen informovaný souhlas, leží vždy na výzkumníkovi

Helsinská deklaráce (1975) a informovaný souhlas

V aktualizované verzi textu Helsinské deklaráce, která pochází z roku 1975, byly v odstavci o základních principech zmíněny tyto principy, které se informovaného souhlasu týkají:

- biomedicínský výzkum na lidském subjektu by měl být proveden pouze vědecky kvalifikovanými osobami a za dohledu klinicky kompetentního lékaře
- odpovědnost za lidský subjekt vždy leží na lékaři
- lidská bytost účastníci se výzkumu by měla být odpovídajícím způsobem informována
- lidská bytost účastníci se výzkumu by měla být informována, že se o účasti může svobodně rozhodnout a že mohou kdykoli svůj souhlas s účastí svobodně odvolat
- lékař by měl obdržet písemný souhlas
- pokud je subjekt v závislém vztahu k lékaři nebo by mohl udělit souhlas pod nátlakem, měla by informovaný souhlas získat osoba nezávislá, která není zainteresována ve výzkumu
- v případě právní nezpůsobilosti by měl být získán informovaný souhlas od zákonného zástupce
- v případě fyzické nebo mentální nedostatečnosti nebo v případě, že je subjekt nezletilý, souhlas odpovědného příbuzného nahrazuje souhlas subjektu

V textu Helsinské deklaráce z roku 1975 byl v odstavci o lékařském výzkumu, který je kombinovaný s profesionální péčí, formulován tento základní princip, který se týká informovaného souhlasu:

- pokud lékař rozhodne, že není nutné získat informovaný souhlas, konkrétní důvody pro toto jednání by měly být zmíněny v protokolu, který je předán nezávislé komisi pro posouzení

Helsinská deklaráce (1983) a informovaný souhlas

Ve smyslu informovaného souhlasu subjekt je text Helsinské deklaráce z roku 1983 totožný s textem Helsinské deklaráce z roku 1975 (viz. výše). Bylo ale přidáno toto ve své době převratné sdělení:

„V případě, že je nezletilé dítě schopno udělit souhlas, musí být jako doplněk k souhlasu zákonného zástupce získán také souhlas nezletilého dítěte.“

Helsinská deklaráce (1989 a 1996) a informovaný souhlas

V textu Helsinské deklaráce, která byla vydána v roce 1989 a 1996 nejsou v kontextu informovaného souhlasu žádné změny (při porovnání s deklarácí vydané v roce 1983).

Helsinská deklaráce (2000) a informovaný souhlas

V textu Helsinské deklaráce z roku 2000 byly nově formulovány tyto základní body, které se týkají informovaného souhlasu:

- respekt ke všem lidským bytostem a ochrana jejich zdraví a práv
- speciální ochrana vulnerabilních skupin
- rozpoznání ekonomicky a zdravotně znevýhodněných osob
- speciální pozornost musí být věnována těm, kteří nemohou udělit souhlas nebo odmítli poskytnout souhlas, těm, kteří mohou být v průběhu udělování souhlasu pod nátlakem, těm, kteří nebudou mít z výzkumu osobně prospěch a těm, u kterých je výzkum kombinován se zdravotní péčí.
- odpovědnost za lidský subjekt vždy leží na lékaři
- lidská bytost účastníci se výzkumu by měla být odpovídajícím způsobem informována
- lidská bytost účastníci se výzkumu by měla být informována, že se o účasti může svobodně rozhodnout a že mohou kdykoli svůj souhlas s účastí svobodně odvolat
- lékař by měl, po ujištění, že subjekt informacím rozuměl, obdržet jeho písemný souhlas

- souhlas v jiné, než písemné formě může být udělen pouze za přítomnosti svědka a za předpokladu, že bude toto zdokumentováno
- V každém výzkumu prováděném na člověku musí být každý potenciální subjekt náležitě informován o cílech, metodách, zdrojích financování, případných střetech zájmů, institucionální příslušnosti výzkumného pracovníka, předpokládaných přínosech a potenciálních rizicích studie a nepohodlí. Subjekt by měl být informován o svém právu kdykoli odstoupit z účasti ve studii nebo svůj souhlas s účastí kdykoli odvolat bez jakékoli újmy. Po ověření, že pacient porozuměl informaci, lékař by pak měl získat jeho dobrovolný informovaný souhlas, pokud možno písemně. Jestliže souhlas nelze získat v písemné formě, musí být bez písemného souhlasu formálně zdokumentovány a byl svědkem.
- pokud je subjekt v závislém vztahu k lékaři nebo by mohl udělit souhlas pod nátlakem, měla by informovaný souhlas získat osoba nezávislá, která není zainteresována ve výzkumu
- v případě právní nezpůsobilosti a v případě fyzické nebo mentální nedostatečnosti nebo v případě, že je subjekt nezletilý, informovaný souhlas by měl být získán od zákonného zástupce
- výzkum na právně nezpůsobilých, na osobách trpících mentální nebo fyzickou nedostatečností, nebo na nezletilých by neměl být prováděn, pokud není provedení výzkumu nutné pro podporu zdraví těchto osob a tento výzkum nemůže být místo toho proveden na právně způsobilých osobách
- V případě, že je nezletilé dítě schopno udělit souhlas, musí být jako doplněk k souhlasu zákonného zástupce získán také souhlas nezletilého dítěte.
- Výzkum na osobách, od kterých není možné získat souhlas, včetně zástupného či předběžného souhlasu, by měl být prováděn pouze v případě, že fyzický/mentální stav, který znemožňuje obdržet souhlas, je nezbytným rysem zkoumané populace. Souhlas s pokračováním účasti ve studii by měl být získán, co nejdříve to bude možné od účastníci se osoby nebo os zákonného zástupce.

- V průběhu léčby subjektu, u kterého schválené profylaktické, diagnostické a terapeutické metody neexistují nebo nebyly efektivní, lékař, který obdržel od subjektu informovaný souhlas, musí bez zábran použít neschválenou nebo novou profylaktickou, diagnostickou a terapeutickou metodu, pokud to dle názoru lékaře zachrání život, obnoví zdraví nebo zmírní utrpení.

Helsinská deklarace (2008) a informovaný souhlas

V textu Helsinské deklarace z roku 2008 byly nově uvedeny tyto základní body, které se týkají informovaného souhlasu:

- Zkoušející musí subjekt plně informovat o těch aspektech zdravotní péče v rámci hodnocení, které jsou výzkumné.
- Poskytnutí nesouhlasu s účastí v klinickém hodnocení nesmí nikdy ovlivnit vztah zkoušejícího a subjekt.
- Výzkum na osobách, které nejsou z psychického nebo fyzického důvodu schopny udělit souhlas (pacienti v bezvědomí), může být proveden v případě, že fyzický nebo psychický stav, který brání udělení souhlasu, je nezbytnou součástí zkoumané populace. V takovém případě, by se měl zkoušející snažit získat informovaný souhlas od zákonného zástupce. Není-li možné získat souhlas zákonného zástupce, může být proveden výzkum v případě, že výzkum nemůže být opožděn a pokud takové zahájení umožňuje protokol klinického hodnocení, ke kterému se etická komise vyjádřila pozitivně. Informovaný souhlas subjektu hodnocení nebo zákonného zástupce musí být získán ihned, jakmile to je možné.
- V případě, že osoba, která je považována za neschopnou udělení souhlasu, se k udělení souhlasu vyjádří (souhlasně nebo nesouhlasně), měl by zkoušející toto vyjádření v procesu získávání informovaného souhlasu zákonného zástupce zvážit a případný nesouhlas osoby, která je považována za neschopnou udělení souhlasu, by měl být respektován.
- V případě sběru identifikovatelného lidského materiálu nebo informací, musí zkoušející získat informovaný souhlas. Pokud je získání

informovaného souhlasu nemožné nebo nepraktické, může být identifikovatelný materiál nebo informace schromažďován v případě, že je tento postup schválen etickou komisí.

- V medicínském výzkumu prováděném na kompetentním člověku musí být každý potenciální subjekt odpovídajícím způsobem informován o cílech, metodách, zdrojích financování, možných střetech zájmů, institucionální příslušnosti výzkumného pracovníka, očekávaných přínosech a možných rizicích studie a nepohodlí a i o veškerých dalších relevantních aspektech studie. Potenciální subjekt musí být informován o svém právu odmítnout účastnit se studie nebo kdykoli odvolat svůj souhlas s účastí ve studii a to kdykoliv a bez postihu. Speciální pozornost by měla být věnována specifickým informačním potřebám individuálního potenciálního subjektu, stejně jako k metodám používaných k poskytování informací. Po ověření, že potenciální subjekt porozuměl informacím, zkoušející nebo jiná dostatečně kvalifikovaná osoba se musí snažit získat pokud možno písemný informovaný souhlas případného subjektu hodnocení. Pokud souhlas nemůže být udělen v písemné formě, musí být informovaný souhlas udělen za přítomnosti svědka a toto musí být zdokumentováno.

Záznamy a informace, které budou v průběhu účasti v této výzkumné studii získávány, budou uchovávány **v utajení**. Odpovědi zkoušejících **budou neveřejné**. V případě publikování **této výzkumné studie, totožnosti zkoušejících nebudou zveřejněny**. Informace, které jsou v rámci tohoto výzkumu nashromážděny, jsou získávány anonymně, **osobní údaje dotazovaných osob nebudou uchovávány a ani se nestanou součástí této disertační práce**.

Organizátor výzkumu: student doktorského studijního programu Filosofie, oboru Aplikovaná etika, FHS Univerzity Karlovy v Praze Ing. Marie Peterová, MBA (email: marie.peterova@gmail.com, telefonický kontakt: +420 774848814, fax.: +420 311360105).

Souhlasím s účastí ve výše zmíněné studii.

Jméno zkoušejícího (hůlkovým písmem):

Datum udělení souhlasu zkoušejícího:

Podpis:

Jméno výzkumníka (hůlkovým písmem):

Datum podpisu výzkumníka:

Podpis výzkumníka:

Vyplněný, datem opatřený a podepsaný dokument odešlete na emailovou adresu marie.peterova@gmail.com nebo nafxujete na číslo +420 311360105.

Příloha č. 3: Informovaný souhlas pro subjekty

Informovaný souhlas pro subjekty

Název výzkumné studie: Etika klinického výzkumu (informovaný souhlas v klinickém hodnocení)

Cíl výzkumné studie: Zjistit, zda je v praxi získávání informovaných souhlasů a zařazování subjektů do klinického hodnocení prováděno dle platné legislativy a v souladu s etickými principy.

Této výzkumné studie se mohou účastnit pouze subjekty, které se účastní nebo se účastnili klinického hodnocení.

Účast subjektů v této výzkumné studii je **dobrovolná**. V průběhu účasti nebudou poskytovány **žádné platby ani jiné odměny** a nejsou očekávány žádné výdaje subjektů.

V případě souhlasu s účastí bude subjekt tázán prostřednictvím **rozhovoru** na otázky, které se týkají postupů získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení. Rozhovor **nebude trvat déle než 10 minut**.

V rámci této výzkumné studie bude osloveno s prosbou o rozhovor nebo o vyplnění dotazníkového šetření 19 subjektů z České republiky.

Subjekt má právo souhlas s účastí kdykoli zrušit.

Informace, které budou v průběhu účasti v této výzkumné studii získávány, budou uchovávány **v utajení**. Odpovědi subjektů **budou neveřejné**. V případě publikování **této výzkumné studie**, totožnosti subjektů **nebudou zveřejněny**. Informace, které jsou v rámci tohoto výzkumu nashromážděny, jsou získávány anonymně, **osobní údaje dotazovaných osob nebudou uchovávány a ani se nestanou součástí této disertační práce**.

Organizátor výzkumu: student doktorského studijního programu Filosofie, oboru Aplikovaná etika, FHS Univerzity Karlovy v Praze Ing. Marie Peterová, MBA (email: marie.peterova@gmail.com, telefonický kontakt: +420 774848814, fax.: +420 311360105).

Souhlasím s účastí ve výše zmíněné studii.

Jméno subjektu (hůlkovým písmem):

Datum udělení souhlasu subjektu:

Podpis subjektu:

Jméno výzkumníka (hůlkovým písmem):

Datum podpisu výzkumníka:

Podpis výzkumníka:

Příloha č. 4: Informační email pro zkoušející lékaře

Vážený pane doktore/docente/přednosto/primáři...,

Dovoluji si Vás oslovit **s prosbou o pomoc** týkající se výzkumu v oblasti **klinického hodnocení** (informovaný souhlas subjektu hodnocení). Rozhodla jsem se oslovit právě Vás, protože jste se podílel nebo se nyní podílíte na provádění klinického hodnocení a Vaše názory a znalosti jsou pro mne velmi významné.

Chtěla bych Vás moc poprosit o účast v níže uvedené výzkumné studii.

Název výzkumné studie: Etika klinického výzkumu (informovaný souhlas v klinickém hodnocení)

Cíl výzkumné studie: Zjistit, zda je v praxi získávání informovaných souhlasů a zařazování subjektů do klinického hodnocení prováděno dle platné legislativy a v souladu s etickými principy.

Účast zkoušejících v této výzkumné studii je **dobrovolná**.

V případě souhlasu s účastí bude zkoušející tázán prostřednictvím **rozhovoru** na otázky, které se týkají postupů získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení

NEBO

bude zkoušející požádán o **vyplnění dotazníku**, který obsahuje otázky týkající se postupů získání informovaného souhlasu subjektu hodnocení. Dotazník je v příloze tohoto emailu.

V případě souhlasu s účastí se **zkoušející může sám rozhodnout**, zda chce být tázán prostřednictvím rozhovoru nebo dotazníkového šetření.

Podstoupení rozhovoru **nebude trvat déle než 10 minut**. Vyplnění dotazníkového šetření **nebude trvat více než 10 minut**.

Zkoušející má právo souhlas s účastí kdykoli zrušit.

Organizátor výzkumu: student doktorského studijního programu FHS Univerzity Karlovy v Praze Ing. Marie Peterová, MBA (email: marie.peterova@gmail.com, telefonický kontakt: +420 774848814, fax.: +420 311360105).

V případě, že souhlasíte s účastí ve výše zmíněné studii, prosím Vás moc, otevřete přílohu tohoto emailu, která se jmenuje Informovaný souhlas s účastí pro zkoušející. Tento informovaný souhlas s účastí vyplňte a zašlete na emailovou adresu marie.peterova@gmail.com nebo nafaxujte na č. +420 311360105. V případě otázek můžete kontaktovat Ing. Marii Peterovou, MBA na výše uvedených kontaktních údajích.

Příloha č. 5: Základní struktura rozhovoru se zkoušejícími

Klíčové otázky rozhovoru se zkoušejícími:

- 1) Jakými kodexy či zákony se v průběhu provádění klinického hodnocení řídíte?
- 2) Jak přesně probíhá získání informovaného souhlasu subjektu?
- 3) Stává se, že subjekty s účastí souhlasí, aniž by obdrželi informace o studii a měli možnost si studii rozmyslet?
- 4) Co byste dělal/a, pokud subjekt nebude mít o informace o klinickém hodnocení zájem a bude bez rozmyslu s účastí souhlasit?

Příloha č. 6: Dotazník pro zkoušející

Tento dotazník se týká klinického hodnocení.

Vyplnění tohoto dotazníku je anonymní a DOBROVOLNÉ.

Vyplněním dotazníku přispějete k objasnění otázek, které jsou s tématem klinického hodnocení spjaté.

V případě, že jste se na provádění zadného KLINICKÉHO HODNOCENÍ nikdy nepodílel/a jako spoluzkoušející nebo hlavní zkoušející, otázky uvedené níže, prosím, nevyplňujte.

Po vyplnění dotazníku kliknete na tlačítko Submit, které naleznete za poslední otázkou tohoto dotazníku.

- 1) Na kolika klinických hodnoceních fáze 1 jste se podílel/a nebo se v současné době podílíte?

Zde napište počet

- 2) Na kolika klinických hodnoceních fáze 2 jste se podílel/a nebo se v současné době podílíte?

Zde napište počet

- 3) Na kolika klinických hodnoceních fáze 3 jste se podílel/a nebo se v současné době podílíte?

Zde napište počet

- 4) Na kolika klinických hodnoceních fáze 4 jste se podílel/a nebo se v současné době podílíte?

Zde napište počet

- 5) Byl Vám poskytnut trénink o obsahu a významu Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996)?

ANO NE ČÁSTEČNĚ

- 6) Pokud Vám trénink o obsahu a významu Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) byl poskytnut, jakou formou byl veden?

Prosím, zde napište odpověď

- 7) Pokud Vám trénink o obsahu a významu Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996) byl poskytnut, bylo úspěšné absolvování tohoto tréninku podmíněno složením testu nebo zkoušky?

ANO NE

- 8) Jste obeznámen/a s českou legislativou, která se k provádění klinického hodnocení váže?

ANO – velmi dobře

ANO - dobře

NE

9) Pokud jste obeznámen/a s českou legislativou, která se k provádění klinického hodnocení váže, jaká témata této legislativy považujete vzhledem k praxi za nejdůležitější?

10) Pokud jste obeznámen/a s českou legislativou, která se k provádění klinického hodnocení váže, která témata této legislativy považujete vzhledem k praxi za nedůležitá?

11) Jak byste jako zkoušející či hlavní zkoušející popsal/a získávání informovaného souhlasu?

12) Je zvykem o účasti pacienta v klinickém hodnocení informovat jiné lékaře?

13) Pokud je zvykem o účasti pacienta v klinickém hodnocení informovat jiné lékaře, kteří to jsou?

14) Jak byste popsal/a běžné reakce pacientů na informace o jejich případné účasti v klinickém hodnocení?

15) Mají případní účastníci o informace o účasti v klinickém hodnocení zájem?

ANO NE ČÁSTEČNĚ

16) V případě, že pacienti mají o informace o účasti v klinickém hodnocení zájem, co konkrétně je zajímá nejvíce?

17) Dle Vašeho názoru, jaké jsou důvody, které pacienta vedou k souhlasu s účastí v klinickém hodnocení? Prosím, seřadte na škále od 1 do 5 od nejčastějších (1) po nejméně časté (5).

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____
- 4) _____
- 5) _____

18) Jak se běžně postupuje v případě, že pacient nechce být informován o informacích vztahujících se ke klinickému hodnocení a s účastí bez rozmyslu souhlasí?

19) Stává se, že pacient s účastí v klinickém hodnocení souhlasí, aniž by obdržel jakékoli informace?

ANO NE

20) Pokud jste odpověděl/a předchozí otázce ANO, odhadněte, prosím, jak často se toto stává (% případů)? _____%

21) Máte vždy čas a podmínky na pracovišti klinické hodnocení se subjektem hodnocení dostatečně prodiskutovat?

ANO NE ČÁSTEČNĚ

22) Stává se v průběhu klinického hodnocení, že z důvodu pracovního vytížení (např. urgentních zákroků apod.) není možno získat informovaný souhlas pacienta a pacient obdrží hodnocený léčivý přípravek?

ANO NE MOŽNÁ NĚKDY

23) Vyplňujete písemný informovaný souhlas předem tak, aby subjekt hodnocení a ani Vy jste později neztráceli čas vyplňováním základních údajů, jako jsou jméno pacienta či datum plánovaného podpisu?

VŽDY NIKDY NĚKDY

24) Kolik stejnopisů písemných informovaných souhlasů jednoho pacienta standardně při zařazení tohoto pacienta do klinického hodnocení vyplňujete a podepisujete?

Zde napište počet

25) Stalo se Vám někdy, že jste z důvodu nezájmu pacientů účastnit se studie nezajistil/a odpovídající množství účastníků se pacientů, které bylo požadováno zadavatelem?

ANO NE

26) Myslíte si, že u některých typů klinických hodnocení (např. neintervenční klinické hodnocení, studie zdravotnických prostředků) může být získání informovaného souhlasu zbytečná a/či zdržující věc?

ANO NE NEJSEM SI JISTÝ/Á

27) Na které další osoby jste ochoten/a delegovat získání informovaného souhlasu pacienta s účastí v klinickém hodnocení?

- spoluzkoušející
- studijní koordinátor
- zdravotní sestra
- kterýkoli jiný lékař

28) Myslíte si, že by zájem pacientů účastnit se klinického hodnocení byl větší v případě, kdyby s pacientem o klinickém hodnocení mluvila jiná osoba, než jeho ošetřující lékař?

- ANO
- NE
- MOŽNÁ

29) Jak velkou úlohu při rozhodování pacienta, zda se klinického hodnocení účastnit bude či nikoli, hraje to, že o studii s pacientem hovoříte Vy, tedy pacientův ošetřující lékař?

30) Je běžné, že informace o účasti pacienta v klinickém hodnocení jsou součástí zdrojové dokumentace pacienta?

ANO NE

31) Zajímá Vás, zda se pacient, který by se případně mohl účastnit klinického hodnocení na němž se podílíte, již účastní/účastnil klinického hodnocení?

ANO NE NĚKDY

32) Pokud jste na předchozí otázku odpověděli ANO, kde či jakým způsobem získáváte informace o tom, zda se pacient neúčastní/neúčastnil jiného klinického hodnocení?

33) Kde jinde je možné nalézt informace týkající se účasti pacientů, kteří jsou ve Vaší péči, v klinických hodnoceních?

Příloha č. 7: Základní struktura rozhovoru se subjekty

Klíčové otázky rozhovoru se subjekty:

- 1) Měl/a jste možnost se dobrovolně rozhodnout, zda se výzkumné studie budete účastnit nebo Vám byla skutečnost o Vaší účasti zkoušejícím lékařem oznámena?
- 2) Z jakého důvodu jste s účastí ve studii souhlasil/a?
- 3) Jak přesně probíhalo získání Vašeho souhlasu s účastí ve studii?
- 4) Prodiskutoval s Vámi Váš lékař pozitiva, negativa a rizika Vaší účasti v klinickém hodnocení?
- 5) Cítili jste v průběhu získání Vašeho souhlasu s účastí ve výzkumné studii, že je na Vás vyvíjen jakýkoli nátlak?
- 6) Dle Vašeho názoru, jak podrobně jste byl/a informována o pozitivech, negativech a rizicích Vaší účasti?
- 7) Pokud si to pamatujete, jaká byla pozitiva Vaší účasti? Co jste účastí získal/a nebo mohl/a získat?
- 8) Pokud si to pamatujete, jaká byla negativa či rizika Vaší účasti?
- 9) Obával/a jste se, že by Váš NESouhlas s účastí, mohl negativně ovlivnit kvalitu poskytované zdravotní péče?
- 10) Byl Vám předán před udělením souhlasu dokument informovaného souhlasu k přečtení?
- 11) Obdržel/a jste originál podepsaného a datem udělení souhlasů s účastí opatřeného dokumentu informovaného souhlasu?

22. Seznam tabulek

Tabulka č. 1: Důvody, proč jsou poskytovány platby subjektům klinického hodnocení.	52
Tabulka č. 2: Obecné názory v komentářích zdravých dobrovolníků účastnících se randomizovaného klinického hodnocení očkovacího přípravku a studie názorů na provádění plateb v klinických hodnoceních.	55
Tabulka č. 3: Názory týkající se plateb během klinických hodnocení v komentářích zdravých dobrovolníků účastnících se randomizovaného klinického hodnocení očkovacího přípravku a studie názorů na provádění plateb v klinických hodnoceních.	56
Tabulka č. 4: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor první.....	109
Tabulka č. 5: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor druhý.....	110
Tabulka č. 6: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor třetí	111
Tabulka č. 7: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor třetí	112
Tabulka č. 8: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor pátý.....	113
Tabulka č. 9: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor šestý	114
Tabulka č. 10: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor šestý	115
Tabulka č. 11: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor šestý	116
Tabulka č. 12: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor devátý	117
Tabulka č. 13: Odpovědi zkoušejícího – rozhovor desátý.....	118
Tabulka č. 14: Odpovědi prvního dotazovaného subjektu.....	121
Tabulka č. 15: Odpovědi druhého dotazovaného subjektu	123
Tabulka č. 16: Odpovědi třetího dotazovaného subjektu	124
Tabulka č. 17: Odpovědi čtvrtého dotazovaného subjektu.....	126
Tabulka č. 18: Odpovědi pátého dotazovaného subjektu.....	127
Tabulka 19: Odpovědi šestého dotazovaného subjektu	129
Tabulka č. 20: Odpovědi sedmého dotazovaného subjektu.....	131
Tabulka č. 21: Odpovědi osmého dotazovaného subjektu	132
Tabulka č. 22: Odpovědi devátého dotazovaného subjektu.....	134
Tabulka č. 23: Odpovědi desátého dotazovaného subjektu.....	135
Tabulka č. 24: Odpovědi jedenáctého dotazovaného subjektu	137
Tabulka č. 25: Odpovědi dvanáctého dotazovaného subjektu	138
Tabulka č. 26: Odpovědi třináctého dotazovaného subjektu	139

Tabulka č. 27: Zkušenost dotazovaných lékařů v oblasti klinického hodnocení.	145
Tabulka č. 28: Odpovědi zkoušejících na otázku, zda byli zkoušející proškoleni o obsahu a významu Směrnice správné klinické praxe (ICH GCP 1996)?.....	146
Tabulka č. 29: Odpovědi zkoušejících, které části legislativy považují za nejvýznamnější	148
Tabulka č. 30: Jak se, dle vyjádření zkoušejících lékařů, běžně postupuje v případě, že subjekt hodnocení nechce být informován o klinickém hodnocení, ale přesto s účastí souhlasí.....	155
Tabulka č. 31: Odhad zkoušejících týkající se souhlasu subjektu s účastí bez obdržení informací o klinickém hodnocení.	156
Tabulka č. 32: Odpovědi zkoušejících na otázku, proč se subjekt dle názoru zkoušejícího rozhodne k účasti v klinickém hodnocení.	158
Tabulka č. 33: Závěry výzkumu – rozhovor se zkoušejícími	165
Tabulka č. 344: Závěry výzkumu – dotazníkové šetření pro zkoušející	165
Tabulka č. 355: Závěry výzkumu – rozhovor se subjekty	167

23. Seznam příloh

Příloha č. 1: Principy Norimberského kodexu a Helsinské deklarace týkající se informovaného souhlasu	171
Příloha č. 2: Informovaný souhlas pro zkoušející	177
Příloha č. 3: Informovaný souhlas pro subjekty.....	179
Příloha č. 4: Informační email pro zkoušející lékaře.....	181
Příloha č. 5: Základní struktura rozhovoru se zkoušejícími	183
Příloha č. 6: Dotazník pro zkoušející.....	184
Příloha č. 7: Základní struktura rozhovoru se subjekty.....	191

Použitá literatura

1. **Dekking, Sara; Graaf, Rieke; Delden, Johannes.** Strengths and weaknesses of guideline approaches to safeguard voluntary informed consent of patients within a dependent relationship. *BMC Medicine*. 12, 2014, 52. 12-52, <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/52>.
2. **Egalite, N.; Groisman, I. J.; Godard, B.,.** Genetic Counseling Practice in Next Generation Sequencing Research: Implications for the Ethical Oversight of the Informed Consent Process. *J. Genet. Counsel.* 23, 2014, 5. 351–368.
3. **Ghooi, R. B.** Ensuring that informed consent is really an informed consent: Role of videography. *Perspect. Clin. Res.* 5, 2014, 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915366/>.
4. **Pedroni, J. A. a Pimple, K. D.** *A Brief Introduction to Informed Consent in Research with Human Subjects*. [Online] 6 2001. [Citace: 15. 11 2011.] <http://poynter.indiana.edu/sas/res/ic.pdf>.
5. Ethics in Medicine. [Online] University of Washington School of Medicine, 11. 4 2008. [Citace: 14. 3 2012.] <http://depts.washington.edu/bioethx/topics/infc.html>.
6. **Mockel, V.** The Informed Consent Process: Future Directions. *Applied Clinical Trials*. [Online] 1. 2 2005. [Citace: 23. 3 2012.] <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/appliedclinicaltrials/Regulatory/The-Informed-Consent-Process-Future-Directions/ArticleStandard/Article/detail/145638>.
7. **Vodáková, A.; Petrusek, M.** *Velký sociologický slovník*. Praha : Karolinum, 1996.
8. **Janků , K.; Jantulová Šťovičková, M.; Lexis, A. E.** Editorial. *BIOGRAF - časopis pro kvalitativní výzkum*. [Online] 6. 2 2004. [Citace: 5. 12 2012.] <http://www.biograf.org/>.
9. **Homan, R.** *The ethics of social research*. London : Longman, 1991.
10. **Kimmel, A.** *Ethics and values in applied social research*. Newbury Park : Sage Publications, 1989.
11. **Robley, L.** The ethics of qualitative nursing research. *J. Prof. Nursing*. 11, 1995, 1. 45-48.

12. **Guillemin, M.; Gillam, L.** Etika, reflexivita a eticky důležité okamžiky ve výzkumu. *Biograf, časopis pro kvalitativní výzkum*. [Online] 2004. [Citace: 15. 10 2012.] Přeložili Konopásek Z., Zachová J..
<http://www.biograf.org/clanky/clanek.php?clanek=3502>.
13. **Blumer, M.** *Social research ethics: an examination of the merits of covert participant observation*. London : Macmillan, 1982.
14. **Coady, M.; Bloch, S.** *Codes of Ethics and the Professions*. Melbourne : Melbourne University Press, 1996.
15. **Komesaroff, P.** *Troubled bodies: critical perspectives on postmodernism, medical ethics and the body*. Melbourne : Melbourne University Press, 1995.
16. **Denzin, N.** *Interpretative ethnography: Ethnographic practices for the 21st century*. London : SAGE Publications, 1997.
17. **Zion, D.; Gillam, L.; Loff, B.** The Declaration of Helsinki, CIOMS and the ethics of research on vulnerable populations. *Nat. Med.* 2000, 6. 615-617.
18. **Mcneil, P. M.** *The ethics and politics of human experimentation*. Cambridge : Cambridge University Press, 1993.
19. Tri-council policy statement. *Ethical Conduct for Research Involving Humans* . [Online] 2005. [Citace: 3. 17 2013.]
http://www.pre.ethics.gc.ca/archives/tcps-epct/docs/TCPS%20October%202005_E.pdf.
20. **Menzel, L.** *Základy metafyziky mravů*. Praha : Svoboda, 1976.
21. **Mason, J.** *Qualitative researching*. London : Sage, 2002.
22. **Hertz, R.** Introduction: Ethics, reflexivity and voice. *Qual. Soc.* 19, 1996. 3-9.
23. **Jenkins, R.** *Pierre Bourdieu*. London : Routledge, 1992.
24. **Harding, S.** *The science question in feminism*. New York : Cornell University Press, 1986.
25. **Harding, S.** *Feminism and Methodology*. Bloomington : Indiana University Press, 1987.
26. **Harding, S.** *Whose science? Whose knowledge? Thinking from women's lives*. New York : Cornell University Press, 1991.
27. **Finlay, L.** Reflexivity: an essential component for all research? *Br J Occup Ther.* 61, 1998, 10. 453-456.

28. **Koch, T; Harrington , A.;** Reconceptualizing rigour: The case for reflexivity. *J Adv Nurs.* 28, 1998, 4. 82-90.
29. **Cliford, Ch.** Ethics and politics in qualitative research. [autor knihy] N. K. Denzin a Y. S. Lincoln. *Handbook of Qualitative Research.* London : Sage Publications, Ltd., 2005. 139-165.
30. **Mcgraw, L.; Zvonkovic, A.; Walker, A.** Studying postmodern families: A feminist analysis of ethical tensions in work and family research. *J. Marriage Fam.* 62, 2004, 1. 68-77.
31. **Steinkamp, N.; Gordijn, B.; Slowther, A.; Borovecki, A.; Gefenas, E.; Glasa, J.; Guerrier, M.; Meulenbergs, T.; Rozynska, J.;** Regulation of healthcare ethics committees in Europe. *Med Health Care Philos.* 4, 2007, 10. 461-475, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778685/>.
32. **Mclean, S.** What and who are clinical ethics committees for? *J Med Ethics.* 9, 2007, 33. 497-500, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2080817/>.
33. **Helena Haškovcová.** [Online] 1992. [Citace: 10. 8 2012.] <http://www.phil.muni.cz/fil/scf/komplet/haskov.html>.
34. **Heitman, E.** Institutional Ethics Committees: Local Perspectives on Ethical Issues in Medicine. [autor knihy] R. E. Bulger, E. M. Bobby a H. V. Fineberg. *Society's Choices.* Washington : National Academy Press, 1995. 409-431, http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=4771&page=409.
35. Pharmaceutical Reports and Customized Research. *Emerging Markets Clinical Trials: Asia.* [Online] 2011. [Citace: 10. 8 2013.] <http://www.cuttingedgeinfo.com/research/clinical-development/asia-clinical-trials/>.
36. **Afolabi, M.** Researching the vulnerables: issues of consent and ethical approval. *Afr J Med Med Sci.* 12, 2012, 41. 7-11.
37. World Health Organization. *List of National Ethics Committees.* [Online] 1. 1 2013. [Citace: 6. 8 2013.] http://apps.who.int/ethics/nationalcommittees/NEC_full_web.pdf.
38. **Berdon, V.** Codes of Medical and Human Experimentation Ethics. [Online] Poynter Center for the Study of Ethics and American Institutions at Indiana University-Bloomington, 16. 8 2004. [Citace: 20. 2 2012.] <http://mypage.iu.edu/~pimple/sas/lb/codes.html>.

39. **Jesani, A.** CEHAT. *LAWS AND HEALTH CARE PROVIDERS*. [Online] 1 1996. [Citace: 1. 2 2012.] <http://www.cehat.org/go/uploads/Lhcp/lhcp.pdf>.
40. **Moskop, J. C.; Marco, C. A.; Lakrin, G. L.; Geiderman, J. M.; Derse, A. R.** From Hippocrates to HIPAA: Privacy and Confidentiality in Emergency Medicines Part II: Challenges in the Emergency Department. *AEM*. 45, 2005, 1. 60-67.
41. **Kenneth, F. A.; Calhoun, B.** The Hippocratic and Other Oaths: Past and Present Proposal for an Oath for Christians. *JBEM*. 10, 2003, 1. 16-31.
42. The World Medical Association. *Declaration of Geneva (1948)*. [Online] 8 1948. [Citace: 3. 3 2012.] <http://www.mma.org.my/Portals/0/Declaration%20of%20Geneva.pdf>.
43. Sulfanilamide Disaster. *Taste of Raspberries, Taste of Death, The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident*. [Online] U.S. Food and Drug administration, 6 1981. [Citace: 15. 2 2012.] <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SulfanilamideDisaster/default.htm>.
44. **Shuster, E.** *Fifty years later: The significance of the Nuremberg code*. [Online] 13. 11 1997. [Citace: 3. 1 2012.] <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199711133372006>.
45. **Perlman, D.** Ethics in clinical research. A history of human subject protection and practical implementation of ethical standards. *SoCRA Source*. 2004. 37-41.
46. **Van Norman, G. A.** Informed Consent: Respecting Patient Autonomy. [autor knihy] G. A., Jackson, S., Stanley, R. H. Van Norman. *Clinical Ethics in Anesthesiology: A Case-Based Textbook*. 1. Cambridge : Cambridge University Press, 2011, 1. 3-11.
47. *International Code of Medical Ethics of the World Medical Association - 1949*. [Online] 8. 6 2002. [Citace: 15. 2 2012.] <http://www.cirp.org/library/ethics/intlcode/>.
48. **Fintel, B., Samaras, A. a Carias, E.** Science in Society. *The thalidomide tragedy: lessons for drug safety and regulation*. [Online] 28. 6 2009. [Citace: 16. 2 2012.]

- <http://scienceinsociety.northwestern.edu/content/articles/2009/research-digest/thalidomide/title-tba>.
49. Regulatory Information. *Legislation*. [Online] 4. 5 2011. [Citace: 1. 3 2012.] <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/default.htm>.
50. **Krleža-Jerič, K.; Lemmens, T.** 7th Revision of the Declaration of Helsinki: Good News for the Transparency of Clinical Trials. *Croat Med J.* 4 2009, 50. 105-110.
51. Kenya Association of Physicians. *Declaration of Helsinki*. [Online] Kenya Association of Physicians, 2010. [Citace: 2. 1 2011.] http://www.kapkenya.org/index.php?option=com_content&view=article&id=73%3A-declaration-of-helsinki-&catid=38%3Asite-content.
52. **Li, L., Morris, J. F., Gluzman, R., Davis, J. L., Wang, M. Q., Katz, R. V., Green, L. B.,** Detailed Knowledge of the Tuskegee Syphilis Study: Who Knows What? A Framework for Health Promotion Strategies. *Health Educ Behav.* 38, 2011, 1. 629-636, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221924/>.
53. **Gray, F. D.** *The Tuskegee Syphilis Study*. [Online] 1998. [Citace: 10. 2 2012.] <http://www.history.ucsb.edu/faculty/marcuse/classes/33d/projects/medicine/The%20Tuskegee%20Syphilis%20Study.htm>.
54. Regulations and Ethical Guidelines. *The Belmont Report - Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research*. [Online] The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 18. 4 1979. [Citace: 16. 2 2012.] <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html#goc1>.
55. *Fifth International Conference of Drug Regulatory Authorities*. [Online] 10. 10 1989. [Citace: 16. 2 2011.] http://whqlibdoc.who.int/hq/1991/WHO_PHA_ICDRA_91.1.pdf.
56. *History*. [Online] Organisation of ICH, 2012. [Citace: 20. 1 2012.] <http://www.ich.org/about/history.html>.
57. **Liras A., Arenas A.** Bioethics in biomedicine in the context of a global higher education area. *International Archives of Medicine*. [Online] 2010. [Citace: 21. 12 2013.] <http://www.intarchmed.com/content/3/1/10>.

58. **Fialíková, M.** Kde stanovíme etické hranice biomedicínského výzkumu. [autor knihy] J., Těšínová, J., Doležal, A., Uher, J., Macháček, I., Honc, T., Uhrová, J. Krejčíková. *Vedení lékařské praxe*. Praha : Verlag Dashöfer, 2011.
59. Český helsinský výbor. *Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Úmluva o lidských právech a biomedicíně*. [Online] [Citace: 13. 2 2014.]
<http://www.helcom.cz/view.php?cisloclanku=2005020124>.
60. **Council of Europe.** *Complete list of the Council of Europe's treaties*. [Online] 2011. [Citace: 20. 1 2011.]
<http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/ListeTraites.asp?CM=8&CL=ENG>.
61. Convention for the protection of Human Rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. [Online] Council of Europe, 4. 4 1997. [Citace: 2. 2 2011.]
<http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/ChercheSig.asp?NT=164&CM=8&DF=06/02/2011&CL=ENG>.
62. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. [Online] 2002. [Citace: 16. 1 2013.]
http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf.
63. **National Institutes of Health.** *What is a clinical trial?* [Online] 2. 9 2011. [Citace: 4. 2 2012.]
<http://www.nichd.nih.gov/health/clinicalresearch/aboutclinicaltrials.cfm>.
64. Protection of Human Subjects. [Online] [Citace: 15. 6 2012.]
<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/regbook2013.pdf.pdf>.
65. **Maquire, K.** *Doctor/patient relations*. [Online] Sociologies of Health & Illness E-Learning Databank. [Citace: 23. 3 2011.]
http://www.ucel.ac.uk/shield/docs/notes_doctor_patient.pdf.
66. **Fialíková, M.** Přehled celosvětových témat v oblasti klinického hodnocení. *Časopis zdravotnického práva a bioetiky*. [Online] 2011. [Citace: 17. 5 2012.]
<http://www.ilaw.cas.cz/medlawjournal/index.php/medlawjournal/article/view/11>.
67. **Holčapek, T a Šustek, P.** *Informovaný souhlas*. Praha : ASP, 2007.

68. **Peterová, M.** Klinické hodnocení a informovaný souhlas pacienta. *E4ECR*. [Online] 2012. [Citace: 1. 12 2012.] <http://www.e4ecr.com/news/klinicke-hodnoceni-a-informovany-souhlas-pacienta/>.
69. **Tata, Z.** *A balanced approach to informed consent*. [Online] medpagetoday's, 24. 2 2011. [Citace: 30. 7 2013.] <http://www.kevinmd.com/blog/2011/02/balanced-approach-informed-consent.html>.
70. **Mei-ling, L.; Wai-ming, K.; Ching-huey, Ch.** Patients' Perceptions and Expectations of Family Participation in the Informed Consent Process of Elective Surgery in Taiwan. *ANR*. 6, 2012, 1. 55-59.
71. **Silverman, H.** Enhancing research ethics capacity: implications for protection of research subjects, avoiding exploitation. *MEFS*. 2, 2005, 1. 105-109.
72. *Cultural Issues of Informed Consent*. [Online] Pfizer, 2009. [Citace: 31. July 2013.] http://www.pfizer.com/sites/default/files/research/research_clinical_trials/CulturalIssues_InformedConsent_030209.pdf.
73. **Russel, M. L.; Moralejo, D. G.; Burgess, E. D.** Paying research subjects: participants' perspectives. *J Med Ethics*. 26, 2000, 12. 126-130.
74. **Grady, Ch.** Payment of clinical research subjects. *J Clin Invest*. 115, 2005, 7. 1681-1687.
75. **Fialíková, M.;** Kompenzace výdajů subjektů klinického hodnocení. [autor knihy] J. Těšínová, J. Doležal, A. Uher, J. Macháček, I. Honc, T. Uhrová, J. Krejčíková. *Vedení lékařské praxe*. 11. Praha : Dashofer, 2011, 4/1. 1-5.
76. Search Clinical Trials by Therapeutic Area. *Center Watch*. [Online] 2011. [Citace: 2. 5 2011.] <http://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/default.aspx?View=Areas>.
77. **Horn, L.** Payment of clinical trial participants. *SAMJ*. 98, 2008, 2. 93-94, <http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/viewFile/856/710>.
78. **Paasche-Orlow, M. K.; Taylor, H. A.; Brancati, F. L.** Readability Standards for Informed-Consent. *N Engl J Med*. 34, 2003, 8. 721-726, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa021212>.

79. **Švaříček, R.; Šed'ová, K.** *Kvalitativní výzkum v pedagogických vědách.* Praha : Portál, 2007.
80. **Miovský, M.; Miovská, L.; Gajdošíková, H.** Některé etické aspekty terénního výzkumu uživatelů nelegálních drog. *Biograf.* 35, 2004, 39.
<http://www.biograf.org/clanky/clanek.php?clanek=3503>.
81. **Miovský, M.** *Qualitative approach and methods in research of addcits in the Czech Republic.* Warsaw : EMCDDA, 2003b.
82. **Miovský, M.** Kvalitativní přístup v adiktologickém výzkumu v České republice. *Adiktologie.* 3, 2003, 1. 11-15.
83. Convention for the protection of individuals with regard to automatic processing of personal data. *Council of Europe.* [Online] 28. 1 1981. [Citace: 11. 5 2013.] <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/108.htm>.
84. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data. *European Union .* [Online] 23. 11 1995. [Citace: 11. 5 2013.] <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31995L0046:en:HTML>.
85. Universal declaration of human rights. *United Nations.* [Online] 1948. [Citace: 7. 6 2012.] <http://www.un.org/en/documents/udhr/index.shtml>.
86. Convention for the protection of human rights and fundamental freedoms. *Council of Europe.* [Online] 4. 9 1950. [Citace: 15. 7 2012.] <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/005.htm>.
87. European social charter. *Council of Europe.* [Online] 1961. [Citace: 21. 8 2012.] http://www.coe.int/t/dghl/monitoring/socialcharter/Presentation/AboutCharter_en.asp.
88. **Stringer, Ernest.** *Action research.* London : Sage Publications, 1999.
89. **Čermák, I.; Štěpaníková, I.** Validita dat v kvalitativním psychologickém výzkumu. *Československá psychologie.* 41, 1997, 6. 503-512.
90. **Patton, M.** *Qualitative evaluation and research methods.* London : Sage Publications, 1990.
91. **Miovský, M.** Kvalitativní metody ve výzkumu závislostí: teoretická východiska a aplikační možnosti. *Adiktologie.* 1, 2001, 1. 70-83.

92. RAR Technical Guide. *World Health Organization*. [Online] 2002. [Citace: 23. 7 2012.] <http://www.who.int/docstore/hiv/Core/acknowledgements.html>.
93. **Miovský, M.** Možnosti a meze metod rychlého posuzování v adiktologickém výzkumu. Olomouc : Disertační práce, FFUP, 2002.
94. Principles for Best Practice in Clinical Audit. *National Institute for Clinical Excellence*. [Online] 2002. [Citace: 14. 8 2013.] <http://www.nice.org.uk/media/796/23/BestPracticeClinicalAudit.pdf>.
95. Clinical Audit. *Wikipedia*. [Online] 11 2008. [Citace: 21. 8 2013.] http://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_audit.
96. Certificate in Clinical Audit for Health and Social Care. *Research and Professional Development*. [Online] 2013. [Citace: 22. 8 2013.] <http://www.rpd-research.org.uk/about.html>.
97. Contract Research Organization. *Wikipedia*. [Online] 5. 1 2014. [Citace: 10. 2 2014.] http://en.wikipedia.org/wiki/Contract_Research_Organization.
98. Wikipedia. *Good Clinical Practice*. [Online] 10. 2 2014. [Citace: 13. 2 2014.] http://en.wikipedia.org/wiki/Good_Clinical_Practice.