

Univerzita Karlova

Právnická fakulta

Filip Baloušek

**Klinické hodnocení humánních léčivých přípravků
v České republice**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: JUDr. David Kryška, Ph.D.

Katedra správního práva a správní vědy

Datum vypracování práce (uzavření rukopisu): 30. 4. 2017

Prohlašuji, že předloženou diplomovou práci jsem vypracoval samostatně a že všechny použité zdroje byly řádně uvedeny. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 30. 4. 2017

Filip Baloušek

Poděkování

Úvodem bych rád poděkoval JUDr. Davidu Kryskovi, Ph.D. za laskavé vedení této diplomové práce a také za všechny cenné rady, které mi v průběhu jejího psaní poskytl.

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Vymezení některých klíčových pojmů	5
2.1. Léčivý přípravek.....	5
2.1.1. Definice léčivého přípravku podle prezentace	6
2.1.2. Definice léčivého přípravku podle funkce	7
2.1.3. Hodnocený léčivý přípravek	7
2.2. Klinické hodnocení humánních léčivých přípravků	8
2.3. Zadavatel	9
2.4. Zkoušející	10
2.4.1. Vztah hlavního zkoušejícího a týmu	10
2.5. Subjekt hodnocení	11
2.5.1. Vulnerabilní skupiny osob.....	12
3. Instituce působící v oblasti klinického hodnocení léčiv	13
3.1. Ministerstvo zdravotnictví ČR.....	13
3.2. Státní ústav pro kontrolu léčiv	14
3.3. Evropská léková agentura.....	14
4. Prameny právní úpravy	15
4.1. Mezinárodní dokumenty	16
4.1.1. Norimberský kodex	16
4.1.2. Helsinská deklarace.....	16
4.1.3. CIOMS směrnice.....	17
4.1.4. Standardy ICH.....	17
4.1.5. Úmluva o lidských právech a biomedicíně	18
4.2. Evropské právo	19
4.2.1. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES.....	19
4.2.2. Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 536/2014.....	19
4.3. Český právní řád.....	21
4.3.1. Historická právní úprava a její vývoj	21
4.3.2. Současná zákonná a podzákonná právní úprava.....	22
5. Charakteristika klinického hodnocení	24
5.1. Důvody existence klinického hodnocení	24
5.2. Pojem klinického hodnocení humánních léčivých přípravků.....	26

5.3.	Preklinické testování humánních léčivých přípravků	27
5.4.	Klinické hodnocení humánních léčivých přípravků	29
5.4.1.	Problematika užívání placeba v rámci klinického hodnocení	30
5.4.2.	Fáze klinického hodnocení humánních léčivých přípravků	31
5.4.2.1.	Fáze I	31
5.4.2.2.	Fáze II	32
5.4.2.3.	Fáze III	33
5.4.2.4.	Fáze IV	34
6.	Předpoklady zahájení klinického hodnocení	35
6.1.	Povolení Ústavu	38
6.1.1.	Působnost správního řádu na řízení před Ústavem	39
6.1.2.	Opravné prostředky proti rozhodnutí Ústavu	41
6.2.	Stanovisko etické komise	41
6.2.1.	Účel etické komise a záruky její nezávislosti	42
6.2.2.	Ustavení etické komise	44
6.2.3.	Členství v etické komisi	45
6.2.4.	Jednání etické komise a její právní povaha	46
6.2.4.1.	Etická komise jako kolegiální orgán	49
6.2.5.	Stanovisko Etické komise	50
6.2.5.1.	Stanoviska v multicentrickém klinickém hodnocení	51
6.2.5.2.	Právní povaha stanoviska etické komise	52
6.3.	Informovaný souhlas	54
6.3.1.	Zákonné náležitosti informovaného souhlasu	55
7.	Průběh a ukončení klinického hodnocení	56
7.1.	Průběh klinického hodnocení	56
7.1.1.	Změna podmínek klinického hodnocení	58
7.1.2.	Hlášení nežádoucích příhod hodnoceného léčiva	58
7.2.	Ukončení klinického hodnocení	60
8.	Nejpodstatnější změny v souvislosti s nařízením č. 536/2014	63
9.	Závěr	66
	Seznam použitých zdrojů:	I
	Abstrakt	VII

1. Úvod

Česká republika představuje, a to i přes nedávný pokles,¹ jednu z vedoucích zemí v počtu ročně provedených klinických hodnocení v celé Evropské unii. Například za rok 2013 se ČR s celkovým počtem 317 studií, na kterých se podílelo 2300 výzkumných pracovníků a téměř 9000 pacientů, umístila na deváté příčce v počtu klinických hodnocení provedených na území Unie,² přičemž farmaceutické společnosti utratí v České republice za tento výzkum asi 2 miliardy Kč ročně.³

Mimo to je rovněž nesporné, že klinická hodnocení prováděná v tuzemsku ročně ušetří státní pokladně na výdajích za zdravotnictví až 625 miliard korun a benefity přináší i samotným pacientům, zejména jim bezplatně umožňuje přístup k nejmodernější světové lékařské péči.⁴

I přes tyto pozitivní výsledky se však právní aspekty klinického hodnocení humánních léčivých přípravků nacházejí v současné době spíše na okraji zájmu právní teorie, o čemž svědčí i relativní nedostatek tuzemské literatury, věnující se této problematice do větší hloubky, a to i přesto, že se jedná o klíčové medicínské odvětví stojící za dynamickým lékařským a lékárenským pokrokem druhé poloviny minulého století.

Tato diplomová práce si tedy klade za cíl komplexně postihnout základní právní úpravu klinického hodnocení léčivých přípravků v České republice, jakož se i zaměřit na některé specifické otázky s ní spojené, jež dosud nebyly na teoretické úrovni uspokojivě řešeny a v praxi tak mohou přinášet řadu problémů. Mezi takové otázky náleží kupříkladu posouzení zákonnosti použití placeba v rámci klinického hodnocení.

Za jednu ze stěžejních otázek lze označit zejména právní důsledky činnosti etických komisí v rámci povolovacího procesu klinického hodnocení a to i s ohledem na

¹ Počet klinických studií v Česku klesá – šanci je přechod k časnější fázi. *Medical Tribune* [online]. 23. 6. 2015 [cit. 10. 4. 2017]. Dostupné z: <http://www.aifp.cz/cs/o-nas/napsali-o-nas/pocet-klinickyh-studii-v-cesku-klesa-sanci-je-prechod-k-casnejsi-fazi/>.

² CIKRT, T. Počet klinických studií v Česku klesl, přesto jsme devátí v Evropě, 16. 5. 2015 [cit. 10. 4. 2017]. *Zdravotnický deník* [online]. Dostupné z: <http://www.zdravotnickydenik.cz/2015/05/pocet-klinickyh-studii-v-cesku-klesl-presto-jsme-devati-v-evrope/>.

³ *Nová právní úprava i temné stíny klinických hodnocení* [online]. AIFP 25. 1. 2016 [cit. 10. 4. 2017]. Dostupné z: <http://www.aifp.cz/cs/o-nas/napsali-o-nas/nova-pravni-uprava-i-temne-stiny-klinickyh-hodnoceni/>.

⁴ Klinické studie šetří státní pokladnu. *Medical tribune* [online]. 1. 6. 2016. [cit. 10. 4. 2017]. ISSN 1214-8911. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/39560-klinicke-studie-setri-statni-pokladnu>.

nedávnou novelu zákona o léčivech⁵ provedenou zákonem č. 66/2017 Sb., implementující nové unijní požadavky⁶ na systém etického přezkumu v rámci klinických studií.

V této práci se tak pokusíme nejen o zhodnocení dosavadního vývoje klinického hodnocení v České republice, ale i o komparaci některých dílčích institutů s jejich zahraniční úpravou, zejména úpravou ve Velké Británii, která patří dlouhodobě ke světové špičce na poli vývoje nových léčiv, přičemž se do výkladu pokusíme zahrnout veškerou dostupnou tuzemskou a zahraniční literaturu.

Klinické hodnocení léčivých přípravků se tedy v současnosti nachází na rozcestí a to především vlivem, již výše zmíněné, nové evropské legislativy, která zavádí do procesu klinického hodnocení humánních léčivých přípravků, a obzvláště pak právě do fungování etických komisí, celou řadu zásadních změn, na něž bylo nedávno nuceno reagovat i tuzemské vnitrostátní právo. Tato práce se proto také snaží poskytnout co možná nejucelenější pohled na klíčové změny a jejich porovnání s dosavadním vývojem, jakož i zhodnotit jejich budoucí dopady na průběh klinického hodnocení léčiv v České republice.

Pro přehled uvedme, že klinický výzkum obecně, jehož jednou z kategorií je i klinické hodnocení léčiv, není v České republice obsažen v jediném právním předpise, ale jeho úprava je roztržena do řady dílčích zákonů podle oblastí, ke kterým se konkrétní druh výzkumu vztahuje. Pro oblast klinického hodnocení léčiv je tak na vnitrostátní úrovni podstatná zejména úprava obsažená v zákoně č. 378/2007 Sb., zákon o léčivech, jehož dalšímu výkladu se budeme věnovat na následujících stranách.

Vyjma klinického hodnocení humánních léčiv, které je předmětem této práce, rozeznává tuzemský právní řád také klinické hodnocení veterinárních léčivých přípravků⁷ a relativně nově též klinické hodnocení zdravotnických prostředků.⁸ Vzhledem k výše uvedenému není proto cílem této práce postihnout oblast právní úpravy všech druhů klinických hodnocení v ČR, nýbrž se zaměřit na problematiku klinického hodnocení léčivých přípravků, kterými se podle § 2 odst. 1 zákona o léčivech obecně rozumí *„látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo*

⁵ Zákon č. 378/2007 Sb., zákon o léčivech.

⁶ Ty vyplývají zejména z Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků.

⁷ § 60 a násl. zákona č. 378/2007 Sb., zákon o léčivech.

⁸ § 11 a násl. zákona č. 268/2014 Sb., zákon o zdravotnických prostředcích.

preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy“.

Zákon dále rozeznává mezi humánními a veterinárními léčivými přípravky, přičemž tato práce se věnuje výlučně klinickému hodnocení humánních léčivých přípravků, tedy takových přípravků, které jsou určeny pro „*použití u lidí nebo podání lidem*“ ve smyslu § 2 odst. 2 písm. a) zákona o léčivech.

Právní teorie nechápe právo klinického hodnocení léčiv za samostatné právní odvětví, nýbrž je systematicky řadí pod právo farmaceutické,⁹ které je možné chápat v užším a širším slova smyslu. Obecně lze farmaceutické právo vymezit jako systém správní kontroly nad uváděním medicínských výrobků na volný trh, přičemž tato kontrola může zahrnovat všechny činnosti výrobců a distributorů, včetně výzkumu, výroby, reklamy, či odstraňování nepoužitých výrobků.¹⁰

V užším slova smyslu se farmaceutickým právem zpravidla rozumí „*regulace léčivých přípravků, resp. subjektů, které s léčivými přípravky nakládají*“,¹¹ zatímco v širším smyslu lze pod pojem farmaceutické právo zařadit kromě regulace léčivých přípravků také regulaci dalších medicínsky relevantních produktů, jako jsou například tkáně, krevní deriváty a zejména zdravotnické prostředky.¹²

Avšak ani farmaceutické právo nelze v současnosti považovat za samostatné právní odvětví,¹³ právní teorie je tak řadí jako významnou a relativně samostatnou součást zdravotnického práva,¹⁴ přičemž oproti některým jiným oblastem zdravotnického práva má silný správněprávní charakter spočívající zejména v nerovnoprávném postavení subjektů, kdy na jedné straně vystupují vykonavatelé veřejné správy, kteří vrchnostensky rozhodují o právech a povinnostech fyzických a právnických osob stojících na straně druhé.

⁹ KRÁL, J. *Farmaceutické právo*. 1. vydání. Praha: Erudikum, 2014. ISBN 978-80-905897-0-4, s. 80.

¹⁰ GRUBB, A. a kol. *Principles of medical law*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2010. ISBN 978-0-19-954440-0, s. 903.

¹¹ KRÁL, J., op. cit., s. 22.

¹² Tamtéž, s. 22.

¹³ Tamtéž, s. 23.

¹⁴ Srov. SOVOVÁ, O. *Zdravotnická praxe a právo, praktická příručka*. 1. vydání. Praha: Leges, 2011. ISBN 978-80-87212-72-1, s. 18.

Autor si dovoluje dodat, že tato práce vychází v souladu s pravidly Studentské vědecké odborné činnosti¹⁵ z autorovy dřívější práce “Právní postavení etických komisí v klinickém hodnocení humánních léčivých přípravků v České republice“.

Diplomová práce byla zpracována podle právní úpravy účinné ke dni 30. 4. 2017.

¹⁵ Srov. čl. 4.6. Pravidel IX. ročníku SVOČ PF UK. Dostupné z: <http://svoc.prf.cuni.cz/include/pravidla2016.pdf>.

2. Vymezení některých klíčových pojmů

Předtím, než přistoupíme k samotnému výkladu problematiky klinického hodnocení, zaměříme se ještě krátce na definování některých základních pojmů, které rozeznává zákon o léčivech a příslušná evropská legislativa.

S těmito pojmy pak budeme dále pracovat v následujících kapitolách, přičemž zprvu poznamenejme, že pokud dále použijeme v praxi běžně užívaný pojem „*léčivo*“, myslíme tím (humánní) léčivý přípravek ve smyslu ustanovení § 2 odst. 2 písm. a) zákona o léčivech, a vzhledem k tomu, že současný zákon striktně nerozlišuje, v praxi běžně zaměňované pojmy „*klinické hodnocení*“ a „*klinická studie*“, nebudeme je rozlišovat ani na následujících řádcích, pokud není výslovně stanoveno jinak.

2.1. Léčivý přípravek

Pojem léčivého přípravku je stěžejním institutem nejen pro oblast klinického hodnocení, ale pro farmaceutické právo obecně. Definice léčivého přípravku v českém právním řádu vychází z příslušné evropské směrnice 2001/83/ES,¹⁶ jejíž transpozice byla provedena v ustanovení § 2 odst. 1 zákona o léčivech, který stanovuje, že léčivým přípravkem se rozumí „*látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.*“

Nadto lze doplnit, že léčivé přípravky je možné dále dělit na veterinární léčivé přípravky¹⁷ a humánní léčivé přípravky, které jsou „*určené pro použití u lidí nebo podání lidem*“.¹⁸

Literatura¹⁹ dodává, že výše zmíněná obecná definice léčivého přípravku se skládá z alternativního výčtu dvou prvků, přičemž tedy stačí, aby byla splněna pouze jedna ze dvou podmínek, aby se daný produkt mohl považovat za léčivý přípravek ve smyslu § 2

¹⁶ Čl. 1 konsolidovaného znění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.

¹⁷ § 2 odst. 2 písm. b) zákona o léčivech.

¹⁸ § 2 odst. 2 písm. a) zákona o léčivech.

¹⁹ Srov. VALUŠ, A. Pojem léčivého přípravku v judikatuře Soudního dvora Evropské unie. *Zdravotnické fórum*. 2012, č. 11, s. 33 – 37.

odst. 1 zákona o léčivech. Proto je tedy možné rozlišovat definici léčivého přípravku **podle prezentace** a definici léčivého přípravku **podle funkce**.²⁰

Dále je rovněž možné rozlišovat materiální a formální pojetí léčivého přípravku, přičemž materiální pojetí v sobě zahrnuje definici podle prezentace i definici podle funkce, zatímco formální pojetí je „založeno na taxativním výčtu určitých relativně dobře ohraničených podkategorií, které jsou v zákoně o léčivech ex lege označeny za léčivé přípravky“.²¹

2.1.1. Definice léčivého přípravku podle prezentace

V tomto přístupu k definici humánního léčiva je možné spatřovat snahu o co možná nejširší ochranu spotřebitele před jinými výrobky, které se na trhu sice prezentují jako léčivé přípravky, či před výrobky, které skutečně mají léčivý účinek, avšak za léčivé přípravky ve smyslu zákona o léčivech je nelze označit, jelikož neprošly řádným klinickým hodnocením a následnou registrací. Objektivně vzato tak pro posouzení výrobku nejsou podstatné jejich skutečné vlastnosti, nýbrž způsob jakým je tento výrobek vnímán průměrným spotřebitelem,²² kupříkladu prostřednictvím reklamního sdělení (uplatňuje se zde tedy subjektivní hledisko adresáta reklamy).²³

Judikatura Soudního dvora EU se k tomuto pojetí vyjadřuje v klíčovém rozsudku ze dne 15. 11. 2007, ve věci Komise proti Německu, sp. zn. C-319/05 následovně: „V tomto ohledu je namístě připomenout, že směrnice 2001/83 tím, že se opírá o kritérium prezentace výrobku, má za cíl zahrnout nejen léčivé přípravky, které mají skutečný léčebný nebo lékařský účinek, ale rovněž výrobky, které nejsou dostatečně účinné nebo které nemají účinek, který jsou spotřebitelé oprávněni očekávat s ohledem na jejich prezentaci. Uvedená směrnice tak směřuje k ochraně spotřebitelů nejen před škodlivými nebo toxickými léčivými přípravky jako takovými, ale rovněž před různými výrobky používanými namísto vhodných léků.“

²⁰ KRÁL, J., op. cit., s. 31.

²¹ Tamtéž, s. 33.

²² Srov. Rozsudek Nejvyššího soudu ze dne 27. 1. 2011, sp. zn. 23 Cdo 1748/2010.

²³ KRÁL, J., op. cit., s. 31.

2.1.2. Definice léčivého přípravku podle funkce

Účelem této definice je zachytit všechny výrobky, které „s ohledem na své složení a účinek působí na lidský organismus a mění jeho běžné fungování“.²⁴ Předmětem posouzení však není jakýkoliv účinek; je totiž vyžadováno, aby tento účinek dosahoval významné intenzity. Soudní dvůr EU k tomu uvádí: „...je tato definice dostatečně široká k tomu, aby mohla zahrnovat i výrobky, které i když mohou mít vliv na organické funkce, mají ve skutečnosti jiný účel, toto kritérium nesmí vést k tomu, aby se za léčivý přípravek podle své funkce kvalifikovaly látky, které sice mají vliv na lidské tělo, ale nemají významný účinek na metabolismus, a nemění proto v pravém slova smyslu podmínky jeho fungování“.²⁵

Cílem úpravy je zejména ochrana veřejného zdraví, přičemž na rozdíl od definice podle funkce, jsou zde rozhodné objektivní vlastnosti daného výrobku. Posouzení těchto vlastností náleží výlučně orgánům veřejné moci, přičemž samotné posuzování se skládá ze dvou částí: „Nejprve jsou posuzovány samotné vlastnosti výrobku, tedy zda výrobek obsahuje látku (popř. látky), která má prokázané farmakologické, imunologické či metabolické účinky na lidský organismus a dále pak, zdali je tato látka (nebo látky) ve výrobku obsažena v množství, které může reálně působit na lidský organismus a měnit v pravém slova smyslu jeho běžné fungování. Dále jsou pak posuzována i navazující samostatná kritéria (znalost, kterou o něm mají spotřebitelé, rizika, která jeho používání může představovat, atp. viz výše), jeví-li se to s ohledem na povahu výrobku jako vhodné.“²⁶

2.1.3. Hodnocený léčivý přípravek

S pojmem hodnocený léčivý přípravek pracuje pro účely klinického hodnocení humánních léčivých přípravků ustanovení § 51 odst. 2 písm. c) zákona o léčivech, přičemž rozlišuje, několik kategorií produktů, které lze pro účely zákona o léčivech považovat za hodnocené léčivo.

²⁴ Pokyn Ústavu UST-30, verze 4. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/ust-30-verze-4>.

²⁵ Srov. Rozsudek Soudního dvora EU ze dne 15. 11. 2007, ve věci Komise proti Německu, sp. zn. C-319/05.

²⁶ Pokyn Ústavu UST-30, verze 4.

Prvním z nich je **placebo**, tedy „léková forma léčivé látky nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek, které se testují nebo používají pro srovnání v klinickém hodnocení“.

Dále je možné, v souladu s dikcí výše zmíněného ustanovení, označit za hodnocený léčivý přípravek **neregistrovaný léčivý přípravek**, nebo také již **registrovaný léčivý přípravek**, pokud „se používá nebo zhotovuje (včetně změn složení lékové formy nebo obalu) způsobem, který se liší od registrované podoby léčivého přípravku, nebo pokud se používá pro neregistrovanou indikaci nebo za účelem získání dalších informací o registrované variantě léčivého přípravku“.²⁷

2.2. Klinické hodnocení humánních léčivých přípravků

Klinickým hodnocením humánních léčiv se ve smyslu zákona o léčivech rozumí „systematické testování jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku, včetně klinických hodnocení v jednom nebo několika místech v České republice, popřípadě dalších členských státech prováděné na subjektech hodnocení“.²⁸

Jeho účelem je zejména ověřit léčebné účinky hodnoceného léčiva, stanovit jeho nežádoucí účinky a studovat jeho absorpci, distribuci, a další fyziologické projevy.²⁹

Klinické hodnocení může být prováděno buď v jediném **místě klinického hodnocení** (kterým je zpravidla poskytovatel zdravotních služeb ve smyslu § 2 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách) nebo v praxi rozšířenější variantě, kdy je hodnocení sice prováděno podle jediného protokolu, ovšem „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“.³⁰ Takové klinické hodnocení pak zákon o léčivech označuje za „multicentrické klinické hodnocení“.

²⁷ § 51 odst. 2 písm. c) zákona o léčivech.

²⁸ § 51 odst. 2 písm. a) zákona o léčivech.

²⁹ Tamtéž.

³⁰ § 51 odst. 2 písm. b) zákona.

2.3. Zadavatel

Zadavatelem může být dle ustanovení § 51 odst. 2 písm. d) zákona o léčivech jak fyzická, tak právnická osoba, přičemž musí mít trvalý pobyt nebo být usazena v České republice nebo jiném státě Unie, případně mít ustanoveného zástupce, který tyto podmínky splňuje.

Povinnosti pro zadavatele stanovuje obecně zákon o léčivech, které pak konkretizuje § 12 a následující vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. Mezi základní povinnosti zadavatele tak patří zejména *„zavedení a udržování systémů zabezpečování a řízení jakosti a používání písemně zpracovaných standardních pracovních postupů zaručujících, že klinické hodnocení, včetně provádění s ním souvisejících laboratorních zkoušek a zacházení s údaji, bude prováděno a údaje budou získávány, dokumentovány, zpracovávány, vyhodnocovány a hlášeny v souladu s protokolem, zásadami správné klinické praxe a jinými právními předpisy, aby byla zajištěna jejich věrohodnost a správnost.“*³¹

Dále zadavatel uzavírá písemnou smlouvu s **místem klinického hodnocení**³² a zkoušejícím,³³ vůči kterému zajistí, aby prováděl hodnocení v souladu s pravidly správné klinické praxe.³⁴ Zadavatel rovněž provádí audit, monitoring klinického hodnocení a jako jediná osoba je oprávněna iniciovat návrhové řízení o povolení (či ohlášení) klinického hodnocení Ústavu.³⁵ Zadavatel může během trvání studie převést své povinnosti na jinou osobu, avšak pouze s potvrzením Ústavu.³⁶

V praxi jsou zadavatelem nejčastěji farmaceutické společnosti, ale může jím být také například vysoká škola nebo stát prostřednictvím své organizační složky. Pro takové případy jsou stanoveny některé zvláštní postupy.³⁷

³¹ § 12 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi.

³² Tím je téměř vždy poskytovatel zdravotních služeb ve smyslu § 2 zákona č. 372/2011 Sb., zákon o zdravotních službách.

³³ § 12 odst. 2 vyhlášky o správné klinické praxi.

³⁴ § 12 odst. 3 písm. a) vyhlášky o správné klinické praxi.

³⁵ § 13 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi.

³⁶ § 59 odst. 1 zákona o léčivech.

³⁷ Srov. § 55 odst. 9 zákona o léčivech nebo § 14 odst. 8 vyhlášky o správné klinické praxi.

2.4. Zkoušející

Zkoušejícím je „lékař, který odpovídá za průběh klinického hodnocení v daném místě hodnocení“.³⁸ Pokyn Ústavu KLH-17, verze 1 přitom dále stanovuje v bodu 4.1 podrobnější nároky, které by měl zkoušející splňovat, kupříkladu mít potřebnou praxi, být obeznámen s použitím léčiva nebo znát zásady správné klinické praxe.

Nejdůležitějším úkolem zkoušejícího před zahájením hodnocení je získání informovaného souhlasu ode všech subjektů hodnocení³⁹ a zajištění, že se studie nebude provádět na osobách, které zákon z účasti na klinickém hodnocení vylučuje.⁴⁰

Vyhláška o správné klinické praxi přímo výslovně umožňuje, aby zkoušející byl zároveň zadavatelem, tedy za předpokladu, že je fyzickou osobou.⁴¹ V případě, že zkoušející vede tým osob, které provádějí studii v jednom místě klinického hodnocení, mluvíme o **hlavním zkoušejícím**.⁴² Zkoušející je přitom povinen zajistit, aby byly všechny osoby v týmu „dostatečně zkušené a přiměřeně kvalifikované a byly náležitě informovány o protokolu a jeho dodatcích, o hodnocených léčivých přípravcích a o svých úkolech v souvislosti s klinickým hodnocením“.⁴³

Výběr osoby zkoušejícího je sice v plně v gesci zadavatele, avšak před zahájením klinické studie v daném místě hodnocení musí být každý zkoušející schválen příslušnou etickou komisí, která posoudí jak jeho vhodnost, tak vhodnost jeho spolupracovníků.⁴⁴ Zároveň je zkoušející, který je v závislém poměru vůči provozovateli zdravotnického zařízení, povinen získat před zahájením klinického hodnocení souhlas tohoto provozovatele s jeho prováděním.⁴⁵

2.4.1. Vztah hlavního zkoušejícího a týmu

Zajímavou otázku přináší rozdělení pravomocí a rozsahu činnosti hlavního zkoušejícího a jeho výzkumného týmu ustaveného ve smyslu ustanovení § 52 odst. 2 zákona o léčivech. Na tyto případy dopadá ustanovení § 52 odst. 4 zákona o léčivech, z něhož vyplývá, že poskytovat lékařskou péči subjektu hodnocení (např. podání

³⁸ § 52 odst. 2 zákona o léčivech.

³⁹ § 52 odst. 3 písm. b) zákona o léčivech.

⁴⁰ § 52 odst. 2 zákona o léčivech.

⁴¹ § 12 odst. 10 vyhlášky o správné klinické praxi.

⁴² § 52 odst. 2 zákona o léčivech.

⁴³ § 7 odst. 4 písm. a) vyhlášky o správné klinické praxi.

⁴⁴ § 53 odst. 7 písm. d) zákona o léčivech.

⁴⁵ § 7 odst. 3 vyhlášky o správné klinické praxi.

hodnoceného léčiva) a přijímat lékařská rozhodnutí může jen „*příslušně kvalifikovaný lékař*“. Je tedy možné dovodit, že zákon nestanovuje podmínku, aby všechny činnosti vykonával přímo sám hlavní zkoušející, a je tudíž možné delegovat tyto činnosti na jinou osobu v rámci týmu, avšak touto osobou musí být právě jiný příslušně kvalifikovaný lékař.

Lze tak uzavřít, že okruh těchto činností a rozhodování nelze delegovat kupříkladu na zdravotní sestru, která nesplňuje příslušnou zákonnou kvalifikaci, avšak může činit některé pomocné úkony (např. monitoring subjektu hodnocení). Naopak na pomocné úkoly (např. administrativní činnosti) prováděné v rámci studie komentované ustanovení nedopadá a může je v zásadě vykonávat kterýkoliv člen týmu bez omezení.⁴⁶

2.5. Subjekt hodnocení

Subjektem hodnocení se dle zákona o léčivech rozumí „*osoba, která se účastní klinického hodnocení, buď jako příjemce hodnoceného léčivého přípravku, nebo jako člen srovnávací nebo kontrolní skupiny, kterému není hodnocený léčivý přípravek podáván*“.⁴⁷

Subjektem hodnocení je v praxi, byť s určitými výjimkami,⁴⁸ pacient s nemocí, proti které je hodnocené léčivo zamýšleno. Přitom je třeba mít vždy na zřeteli, že: „*Práva, bezpečnost a kvalita života subjektu hodnocení vždy převažuje nad zájmy vědy a společnosti*“.⁴⁹ Klinické hodnocení tak lze provádět pouze, pokud „*předvídatelná rizika a obtíže pro subjekty hodnocení jsou vyváženy předpokládanými přínosy pro subjekty hodnocení i pro další potenciální pacienty*“.⁵⁰

V souladu s mezinárodními standardy je před zahájením studie nutné, aby příslušný zkoušející získal od všech subjektů hodnocení v daném místě klinického hodnocení jejich **informovaný souhlas**.⁵¹

⁴⁶ Ke stejným závěrům dochází také MOJŽÍŠ, J. Mohu pracovat jako sestra pro klinickou studii? *Medical Tribune* [online]. 12. 12. 2016 [cit. 10. 4. 2017]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/41076-mohu-pracovat-jako-sestra-pro-klinickou-studii>.

⁴⁷ § 51 odst. 2 písm. g) zákona o léčivech.

⁴⁸ Např. subjekty hodnocení účastníci se fáze I klinického hodnocení.

⁴⁹ § 51 odst. 1 zákona o léčivech.

⁵⁰ § 52 odst. 3 písm. a) zákona o léčivech.

⁵¹ § 7 odst. 2 vyhlášky o správné klinické praxi.

2.5.1. Vulnerabilní skupiny osob

Zákon o léčivech v souladu s mezinárodními dokumenty⁵² stanovuje takzvané *vulnerabilní* skupiny osob, které sice mohou být zahrnuty do klinické studie, avšak jen při zachování zvláště stanovených podmínek, kdy se „*předpokládá preventivní nebo léčebný přínos pro tyto osoby*“.⁵³

Do této taxativně vymezené skupiny osob patří zejména nezletilí⁵⁴ a osoby zletilé, avšak právně nezpůsobilé projevit informovaný souhlas,⁵⁵ pro něž zákon přímo stanovuje zvláštní podmínky pro zařazení do studie. Absolutně vyloučené ze všech klinických hodnocení na území České republiky jsou osoby, jež nejsou občany České republiky.

Pro ostatní taxativně vymezené skupiny osob, kterými jsou osoby, jejichž informovaný souhlas nelze zajistit vzhledem k jejich zdravotnímu stavu, které nejsou občany ČR, jsou těhotnými nebo kojícími ženami, či jsou osoby závislé v tom smyslu, že se nalézají ve vazbě, výkonu trestu odnětí svobody, nebo jimž jsou poskytovány zdravotní služby bez jejich souhlasu, zákon žádné další zvláštní podmínky pro zařazení nestanovuje, kromě již výše uvedené maximy, kdy se jejich zařazením do studie „*předpokládá preventivní nebo léčebný přínos pro tyto osoby*“.

Těmto skupinám osob zároveň nesmí být poskytnuta žádná finanční částka motivující je k účasti ve studii, s výjimkou kompenzace nutných nákladů⁵⁶ (např. doprava do místa klinického hodnocení). Zároveň je též nutné dodržet pravidlo subsidiarity, podle kterého „*by měly být subjekty hodnocení nezletilé osoby jen v nezbytných případech, kdy nelze vycházet pouze z dat získaných testováním léčivého přípravku na zletilých subjektech hodnocení a nelze využít ani jiných výzkumných metod*“.⁵⁷ Můžeme tedy shrnout, že platné právo požaduje vyšší standard ochrany pro nezletilce a osoby nezpůsobilé projevení informovaného souhlasu.

Právní řád rovněž klade, v souladu s Úmluvou o lidských právech a biomedicině⁵⁸ vysoké požadavky na informovanost pacientů, kritéria na texty určené pro subjekty

⁵² Srov. CIOMS Guideline 13 *Research involving vulnerable persons*. Dostupné z: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf.

⁵³ § 52 odst. 2 zákona o léčivech.

⁵⁴ § 52 odst. 6 zákona o léčivech.

⁵⁵ § 52 odst. 7 zákona o léčivech.

⁵⁶ § 52 odst. 6 písm. d) zákona o léčivech.

⁵⁷ KRÁL, J., op. cit., s. 86.

⁵⁸ Srov. čl. 10 a čl. 16 odst. iv. sdělení č. 96/2001 Sb., Úmluva o lidských právech a biomedicině.

hodnocení konkrétně stanovuje v přílohách vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a v pokynu Ústavu KLH-22 verze 2.

V souvislosti s uvedením nového evropského nařízení⁵⁹ do praxe ještě krátce poznamenejme, že toto nařízení umožňuje členským státům v čl. 34 doplňkově upravit speciální zařazení do klinického hodnocení osobám vykonávajícím povinnou vojenskou službu a osobám zbaveným svobody nebo pobývajícím v ústavní péči, které se jinak nemohou studie účastnit. Česká republika se však toto zmocnění rozhodla prozatím nevyužít.

3. Instituce působící v oblasti klinického hodnocení léčiv

Jak již bylo nastíněno výše, právo klinického hodnocení, potažmo celé farmaceutické právo vykazuje silné veřejnoprávní prvky, které můžeme spatřovat mimo jiné i v nerovném postavení zúčastněných subjektů. Na jedné straně zde stojí osoby soukromého práva, jejichž práva a povinnosti vrchnostensky upravují orgány veřejné správy.

Dozorem nad léčivy pověřuje zákon o léčivech vícero subjektů, pro oblast klinického hodnocení je pak dozor svěřen níže uvedeným orgánům veřejné správy, kterými jsou Státní ústav pro kontrolu léčiv a jemu nadřazené Ministerstvo zdravotnictví ČR. Opomenout bychom však neměli ani unijní rozměr dozoru nad klinickým hodnocením, a to zejména činnost Evropské lékové agentury, jejíž vliv na průběh klinických hodnocení konaných v rámci Unie je díky novému nařízení značně posílen.

3.1. Ministerstvo zdravotnictví ČR

Ministerstvo zdravotnictví ČR je ve smyslu § 10 odst. 1 zákona č. 2/1969 Sb., o zřízení ministerstev a jiných ústředních orgánů státní správy, mimo jiné, též ústředním orgánem státní správy ve věcech „zdravotnické výzkumné činnosti“.

Do procesu klinického hodnocení léčiv se však ministerstvo zapojuje spíše jen nepřímo, neboť jako nadřazený orgán Ústavu vykonává dohled nad jeho činností a vede odvolací⁶⁰ a přezkumná⁶¹ řízení proti jeho rozhodnutím.

⁵⁹ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků.

⁶⁰ § 81 a násl. správního řádu.

Dle zákona o léčivech je ministerstvu svěřena řada pravomocí ve věcech etických komisí. Ministerstvo je oprávněno rozhodovat o určení „*místních*“ etických komisí za tzv. „*multicentrické etické komise*“⁶² a rovněž je oprávněno ustavit vlastní etickou komisi, jejíž členy jmenuje ministr zdravotnictví. Nutno poznamenat, že novela zákona o léčivech provedená zákonem č. 66/2017 Sb. však spolu se změnou systému etických komisí přináší také změny kompetencí ministerstva, jež blíže rozebereme v dalších kapitolách.

3.2. Státní ústav pro kontrolu léčiv

Státní ústav pro kontrolu léčiv, v praxi také někdy označovaný jako SÚKL nebo Ústav, je zřízený na základě zákona o léčivech⁶³ a je přímo označen za správní úřad s celostátní působností, který je podřízený ministerstvu zdravotnictví.

Zákon o léčivech svěřuje Ústavu řadu pravomocí v oblasti léčiv, zejména nad registrací, dovozem, dozorem nad jejich kvalitou nebo právě klinickým hodnocením. Mimo zákon o léčivech vykonává Ústav rovněž působnost podle jiných správních zákonů, například podle zákona č. 268/2014 Sb., zákona o zdravotnických prostředcích⁶⁴ nebo zákona č. 48/1997, zákon o veřejném zdravotním pojištění.⁶⁵

Zároveň také Ústav působí jako takzvaná „*národní léková agentura*“ ve smyslu evropského práva a je tak jednou z 28 národních lékových agentur v rámci EU, v jejichž čele stojí Evropská léková agentura.

3.3. Evropská léková agentura

Evropská léková agentura (European Medicines Agency), taktéž označovaná jako Agentura nebo EMA je zřízena podle čl. 55 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, avšak až do účinnosti stávajícího nařízení byla nazývána Evropská agentura pro hodnocení léčiv (European Medicines Evaluation Agency – EMEA). Agentura tedy byla založena již v roce 1995 a její současné sídlo je v Londýně.

⁶¹ § 94 a násl. správního řádu.

⁶² § 53 odst. 1 zákona o léčivech.

⁶³ § 13 odst. 1 zákona o léčivech.

⁶⁴ § 9 zákona č. 268/2014 Sb., zákon o zdravotnických prostředcích.

⁶⁵ § 39a odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb., zákon o veřejném zdravotním pojištění.

Hlavním úkolem agentury je koordinace všech žádostí o registraci léčivého přípravku v rámci Unie a koordinace činnosti národních lékových agentur.⁶⁶ Důležitou roli však rovněž zastává v rámci klinického hodnocení humánních léčivých přípravků, přičemž její úloha v tomto procesu byla posílena díky novému nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014, o klinickém hodnocení humánních léčivých přípravků. Kupříkladu každý zadavatel klinických studií probíhajících na území Unie bude mít nově povinnost Agentuře přímo hlásit všechny závažné neočekávané účinky hodnocených léčiv.⁶⁷

Agentura je také správcem evropské databáze EudraCT, která shromažďuje všechna relevantní data o klinických hodnoceních humánních léčiv prováděných EU pro potřeby úřadů národních států, Komise a Agentury.⁶⁸ Podotkněme jen, že uveřejňování dat je od července 2014 pro zadavatele studií povinné⁶⁹ a část těchto dat je dokonce od ledna 2016 veřejně dostupná v EU Clinical Trial Register.⁷⁰

4. Prameny právní úpravy

Úvodem konstatujeme, že právní regulace klinického hodnocení humánních léčivých přípravků lze z historického pohledu stále považovat za poměrně nový institut, který se poprvé začal v jednotlivých právních řádech vyskytovat jako reakce na zprvu právně nezávazné mezinárodní dokumenty až v druhé polovině minulého století. Kupříkladu ve Velké Británii se s důsledným nastavením systému regulace započalo jako v jedné z prvních zemí na světě až v roce 1967.⁷¹

Naproti tomu ale můžeme namítnout, že etické nároky jako takové byly nějakým způsobem v lékařské vědě přítomny vždy, přičemž se obecně za jejich základ pokládá

⁶⁶ FELDSCHREIBER, P. *The law and regulation of medicines*. 1. vydání. New York: Oxford University Press, 2008. ISBN 978-0-19-953467-8. s. 12.

⁶⁷ Srov. čl. 42 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinickém hodnocení humánních léčivých přípravků.

⁶⁸ FELDSCHREIBER, P., op. cit., s. 124.

⁶⁹ Srov. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as of 21 July 2014*. ze dne 19. 6. 2014. Dostupné z:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002127.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

⁷⁰ Dostupné z: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

⁷¹ GRUBB, A. a kol., op. cit., s. 726.

již Hippokratova přísaha.⁷² Za první skutečně právně závaznou normu upravující základní principy etiky v medicínském výzkumu se pak považuje tzv. Berlínský kodex,⁷³ který byl přijat v Prusku již v roce 1900.⁷⁴

V následujících podkapitolách se pokusíme nastínit nejdůležitější prameny práva upravující klinické hodnocení humánních léčiv v ČR. I přesto, že je tato kapitola zaměřena primárně na právní prameny, dovolíme si níže zmínit rovněž některé dokumenty, které jsou sice právně nezávazné, avšak jsou v praxi běžně dodržovány a současná právní úprava, ať už tuzemská nebo mezinárodní z nich buď přímo vychází, či na ně nějakým způsobem odkazuje.

4.1. Mezinárodní dokumenty

4.1.1. Norimberský kodex

Norimberský kodex je nejstarším dokumentem vydaným přímo soudci norimberského tribunálu jako reakce na zločiny, jichž se dopouštěli němečtí lékaři a zdravotníci během druhé světové války.⁷⁵ Tento seznam deseti základních principů sice nedisponuje a nikdy nedisponoval právní závazností a jeho dopad na lékařskou praxi byl spíše omezený, avšak jeho symbolický význam je pro problematiku klinického hodnocení zásadní a to i přesto, že tento kodex upravuje požadavky na klinické hodnocení jen ve velmi hrubých obrysech.⁷⁶

4.1.2. Helsinská deklarace

Helsinská deklarace byla přijata v roce 1964 na 18. výročním zasedání Světové lékařské asociace v Helsinkách a jednou z jejích smluvních stran je v současnosti i Česká republika.

Deklarace jako taková znamená zásadní posun v nastavení jednotných pravidel pro klinická hodnocení ve většině rozvinutých zemí světa, jelikož se jedná o první právně

⁷² MUNZAROVÁ, M. *Lékařský výzkum a etika*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0924-4, s. 15.

⁷³ SIERRA, X., Ethics in Medical Research in Humans: A Historical Perspective. *Actas Dermosifiliogr*.2011 [online]. [cit. 17. 4. 2017]. Dostupné z: <http://www.actasdermo.org/en/ethics-in-medical-research-in/articulo/S1578219011000187/>.

⁷⁴ JACKSON, E. *Medical law: text, cases, and materials*. Oxford: Oxford University Press, 2006. Online resource centre. ISBN 978-0-19-926127-7, s. 469.

⁷⁵ KŘEPELKA, F. *Právo klinických hodnocení humánních léčivých přípravků*. In STNADOVÁ, V.; SVOBODNÍK, A.; KŘEPELKA, F. *Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 9788024719177, s. 110.

⁷⁶ JACKSON, E., op. cit., s. 472.

závazný mezinárodní dokument věnující se výzkumu inovativních léčiv, přičemž současný text Deklarace stanovuje základní celosvětově platná pravidla výzkumu inovativních léčiv a obsahuje rovněž základní etické požadavky na jeho průběh.

Je však třeba poznamenat, že původní verze Deklarace neměla právní závaznost a neobsahovala řadu dnes běžných institutů klinického hodnocení, kterými jsou například informovaný souhlas pacienta jako povinný předpoklad zahájení studie nebo povinné schválení studie příslušnou etickou komisí, které se do textu Deklarace dostává revizí v roce 1975. Původní text Deklarace byl tedy několikrát revidován, přičemž právně závazná se stala až verze Deklarace z roku 1996.⁷⁷

4.1.3. CIOMS směrnice

The Council for International Organizations of Medical Sciences ⁷⁸ (CIOMS), jejímž členem je i Česká republika, založila Světová zdravotnická organizace a UNESCO již v roce 1949. Jejím hlavním účelem v posledních desetiletích je překonávat praktické problémy s implementací celosvětově platných minimálních etických standardů při poskytování zdravotních služeb v jednotlivých zemích.⁷⁹

Činnost CIOMS se však také zaměřuje na nastavení jednotných etických pravidel pro klinické hodnocení léčiv, jež jsou obsažené v jednadvaceti doporučujících směrnicích (Guidelines).⁸⁰ Ty se tematicky věnují vždy konkrétnímu institutu spojenému s průběhem studií, a ačkoliv se jedná o právně nezávazné dokumenty, odrážejí se tato doporučení jak v unijní, tak české právní úpravě.

4.1.4. Standardy ICH

Standardy ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) jsou výsledkem shody zástupců regulačních úřadů a zástupců farmaceutického průmyslu Unie, USA a Japonska, tedy nejvyspělejších zemí na poli výzkumu nových léčiv. V nedávné době

⁷⁷ PETEROVÁ, M. Historie klinického výzkumu. *Zdravotnické fórum*. 2012, č. 5, s. 21.

⁷⁸ Rada mezinárodních organizací zdravotnických věd.

⁷⁹ JACKSON, E., op. cit., s. 474.

⁸⁰ Dostupné z: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf.

podstoupila ICH řadu reforem, jejichž smyslem je vytvořit z ICH skutečnou celosvětovou iniciativu na poli klinického výzkumu.⁸¹

Cílem ICH je zjednodušit vzájemné uznávání dat získaných v rámci klinického hodnocení v jednotlivých členských zemích,⁸² přičemž organizace za tímto účelem vydává řadu doporučujících směrnic, z nichž za asi nejdůležitější lze považovat Guideline ICH E6(R2): Good Clinical Practice.⁸³ Zásady obsažené v Guideline ICH E6(R2) Ústav již v minulosti promítl do několika pokynů,⁸⁴ které důsledně přejímají její jazyk i strukturu.

4.1.5. Úmluva o lidských právech a biomedicině

Úmluva o lidských právech a biomedicině⁸⁵ je základním předpisem medicínského práva v České republice.⁸⁶ Smlouva samotná byla v ČR ratifikována jako mezinárodní smlouva podle článku 10 Ústavy a má tedy před zákonnými a podzákonnými předpisy aplikační přednost.⁸⁷

I když Úmluva přímo nepracuje s pojmem klinického hodnocení, články 15 až 18 stanovují řadu standardů, které musí být při medicínském výzkumu obecně dodrženy, přičemž je nutné zajistit, že: „*Vědecký výzkum v oblasti biologie a medicíny bude prováděn svobodně při respektování ustanovení této Úmluvy a v souladu s dalšími právními předpisy, které slouží ochraně lidské bytosti.*“⁸⁸

Ačkoliv Úmluva obsahuje jen základní východiska pro úpravu etického přezkumu a informovaného souhlasu zúčastněných subjektů hodnocení,⁸⁹ jedná se bezesporu o jeden z klíčových právně závazných dokumentů upravujících problematiku klinického hodnocení na mezinárodní úrovni.

⁸¹ Srov. EUROPEAN COMMISSION. *Medicinal products: The Commission welcomes the finalisation of the ICH reform*. Sdělení ze dne 26. 10. 2015. Dostupné z: http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/dyna/enews/enews.cfm?al_id=1636.

⁸² JACKSON, E., op. cit., s. 475.

⁸³ Dostupné z:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Addendum_Step2.pdf.

⁸⁴ Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/pokyny-a-formulare-2>.

⁸⁵ V zahraniční literatuře je většinou označována jako Oviedo Convention podle španělského města Oviedo, kde byla podepsána.

⁸⁶ CÍSAŘOVÁ, D; SOVOVÁ O. *Trestní právo a zdravotnictví*. 2., upr. a rozš. vyd. Praha: Orac, 2000. Studijní texty (Orac). ISBN 80-86199-75-4, s. 32.

⁸⁷ Sdělení č. 96/2001 Sb. m. s., Úmluva o lidských právech a biomedicině.

⁸⁸ Srov. čl. 15 Úmluvy o lidských právech a biomedicině.

⁸⁹ Srov. SVOBODA, P. Informovaný souhlas pacienta při lékařských zákrocích (teoretická východiska, Úmluva o biomedicině – Část III). *Zdravotnictví a právo*. 2005, č. 7. ISSN 1211-6432, s. 9-19.

4.2. Evropské právo

4.2.1. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES

Směrnice⁹⁰ byla přijata na počátku nového tisíciletí s účelem standardizovat pravidla klinického hodnocení v jednotlivých členských státech,⁹¹ a jejím hlavním cílem bylo zjednodušení a zefektivnění klinických hodnocení prováděných ve více státech Unie současně. Je přitom patrné, že zásady v ní obsažené vycházejí z řady mezinárodních dokumentů, mimo jiné i z Helsinské deklarace.⁹²

Za velký praktický přínos směrnice se obecně považuje definování klíčových pojmů klinického hodnocení, které pak za své převzala i tuzemská úprava, jakož i nastavení bezpečnostních standardů a standardů Správné klinické praxe.⁹³ Nutno dodat, že k jejich provedení směrnice také svěřila některé kompetence v souvislosti s klinickým hodnocením Agentuře.⁹⁴

V minulosti však směrnice rovněž sklidila kritiku za neefektivní regulaci, jejíž vysoké administrativní nároky jsou vnímány, jak ze strany zástupců farmaceutického průmyslu, tak lékařů i pacientů, jako hlavní důvod zmenšujícího se počtu klinických studií prováděných na území Unie.⁹⁵ I z tohoto důvodu došlo k přijetí nového nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 536/2014, o klinickém hodnocení humánních léčivých přípravků, které tuto směrnici v budoucnu plně nahradí.

4.2.2. Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 536/2014

Dne 16. dubna 2014 bylo Evropským parlamentem přijato nařízení,⁹⁶ které nahrazuje výše zmíněnou směrnici 2001/20/ES a jehož účelem je dosáhnout vyššího stupně harmonizace úpravy klinického hodnocení mezi členskými státy.

Podle důvodové zprávy k nařízení,⁹⁷ byla forma předchozí směrnice neefektivní, neboť jednotlivé úpravy členských států vykazovaly závažné odchylky, které celý

⁹⁰ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků.

⁹¹ JACKSON, E., op. cit., s. 480.

⁹² Srov. důvod (2) směrnice 2001/20/ES.

⁹³ GRUBB, A. a kol., op. cit., s. 727.

⁹⁴ Srov. čl. 15 směrnice 2001/20/ES.

⁹⁵ Srov. LIBRARY OF CONGRESS. *European Union: New Regulation on Clinical Trials*. Sdělení ze dne 17. 4. 2014. [online]. Dostupné z: <http://www.loc.gov/law/foreign-news/article/european-union-new-regulation-on-clinical-trials/>.

⁹⁶ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014, o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES.

proces klinického testování zpomalovaly a komplikovaly. Patrná je také snaha terminologicky vyjasnit některé pojmy, zvýšit transparentnost nebo zrychlit schvalovací proces povolení klinického hodnocení a zejména zjednodušit systematiku fungování etických komisí.⁹⁸

Můžeme konstatovat, že z textu nařízení je patrná snaha o zjednodušení celého povolovacího procesu klinických studií v rámci Unie, kupříkladu nově již nebude třeba podávat žádost o povolení jednotlivě v každém členském státě, ale bude stačit předložení jediné žádosti pro celé území EU.⁹⁹

Kromě toho také bude nařízení důsledně rozlišovat pojmy „klinické hodnocení“ a „klinická studie“, které jsou současnou směrnicí zaměňovány.¹⁰⁰ Některé dílčí otázky, kupříkladu detailní úpravu institutu etické komise, však nechává nařízení č. 536/2014 v gesci členských států.¹⁰¹

Dopady této evropské normy do praxe nebyly v literatuře zatím podrobněji rozebrány,¹⁰² lze však shrnout, že se jistě jedná o zásadní krok směrem k unifikaci národních úprav klinického hodnocení jednotlivých členských států. Hlubší analýze vybraných aspektů této nové evropské legislativy se budeme věnovat v dalších kapitolách této práce.

Ačkoliv již nařízení vstoupilo v platnost,¹⁰³ účinnosti nabude až šest měsíců od uveřejnění oznámení Komise v Úředním věstníku Evropské unie podle čl. 82 odst. 3 nařízení, přičemž k tomuto uveřejnění by nemělo podle aktuálních informací Ústavu dojít dříve než v březnu 2018.¹⁰⁴

Avšak i po zveřejnění tohoto oznámení se některá klinická hodnocení budou ještě po tři roky řídit pravidly stanovenými směrnicí 2001/20/ES a oba systémy provádění

⁹⁷ EUROPEAN COMMISSION: *Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC*. s. 11.

Dostupné z: http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf.

⁹⁸ STÜHLINGER, V. *Cross-border Research and Human Subject Protection in Europe – a critical look at Regulation (EU) No 536/2014*. In 5th Conference of the European Association of Health Law (EAHL), Prague, Czech Republic. 1. 10. 2015. Nepublikovaná odborná prezentace.

⁹⁹ Tamtéž.

¹⁰⁰ Srov. čl. 2 odst. a) směrnice 2001/20/ES a čl. 2 odst. 2 alinea 1 a 2 nařízení č. 536/2014.

¹⁰¹ Čl. 2 odst. 11) nařízení č. 536/2014.

¹⁰² Srov. ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., *Zdravotnické právo*. Praha: Wolters Kluwer, 2016. ISBN 978-80-7552-321-1, s. 695.

¹⁰³ Srov. větu první v čl. 99 nařízení č. 536/2014.

¹⁰⁴ K uveřejnění oznámení dojde teprve poté, co Agentura a všechny členské státy ukončí přípravy pro spuštění nového systému provádění klinických hodnocení v rámci Unie ve smyslu nařízení č. 536/2014.

klinických hodnocení (dle směrnice i dle nařízení) tak budou po tuto přechodnou dobu fungovat paralelně pro různé druhy studií.¹⁰⁵

4.3. Český právní řád

4.3.1. Historická právní úprava a její vývoj

Moderní éra zkoumání účinku léčiv na našem území započala poměrně brzy, je ji možné datovat až k Ústavu pro zkoumání léčiv, který vznikl krátce po vyhlášení Československé republiky v roce 1918, od roku 1931 začleněného do Státního zdravotního ústavu. Z toho se pak v roce 1952 vyčlenil Státní ústav pro kontrolu léčiv, který jako správní úřad pro dozor nad farmaceutikou funguje až dodnes,¹⁰⁶ přičemž až do roku 1998 byl podřízenou organizací ministerstva zdravotnictví.¹⁰⁷ Od roku 1998 je Ústav samostatným orgánem státní správy.

Až do konce druhé světové války byla problematika výzkumu nových léčiv upravena v rámci lékárenství, za první právní předpis regulující na našem území toto odvětví samostatně lze považovat vyhlášku ministerstva průmyslu č. 1739/1946 Ú. 1 I., ze které je patrná snaha o unifikaci výzkumu a jeho systematický rozvoj v rámci dvouletky.

Za první zákonnou úpravu týkající se výlučně léčivých přípravků můžeme označit zákon č. 271/1949 Sb., o výrobě a distribuci léčiv spolu s prováděcí vyhláškou Ministerstva zdravotnictví č. 37/1950 Sb., o zabezpečení výroby a dovozu hodnotných léčiv. Úprava léčiv v těchto normách je však prozatím povrchní a institut klinického hodnocení předcházející uvedení léku do klinické praxe zde zcela chybí.

Tento zákon byl derogován zákonem č. 20/1966 Sb., o péči a zdraví lidu, který výslovně problematiku klinického testování léčiv také neřešil. Tato problematika byla tedy poprvé na našem území upravena pouze instrukcí Ministerstva zdravotnictví č. 57/1975 Věst. MZ ČSR, o klinickém zkoušení léčiv.

Výše zmíněná Instrukce byla zrušena v roce 1990 výnosem Ministerstva zdravotnictví a sociálních věcí České republiky č. 539/1990 Sb., o předklinickém zkoušení a klinickém hodnocení léčiv. Výnos sice obsahoval relativně podrobnou úpravu procesu

¹⁰⁵ Srov. Čl. 98, odst. 2 nařízení č. 536/2014.

¹⁰⁶ STRNADOVÁ, V. *Organizační aspekty klinického hodnocení*. In STRNADOVÁ, V; SVOBODNÍK, A; KŘEPELKA F. *Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 9788024719177, s. 24.

¹⁰⁷ Srov. DOHNAL, F. *Studijní texty k dějinám farmacie*. 1. vydání. Praha : Karolinum. 2014, ISBN 978-80-246-2608-6.

testování nových léčiv, avšak z dnešního pohledu mu lze vytknout úplnou rezignaci na vymezení jakéhokoliv etického dohledu nad vedením klinických hodnocení.

První komplexní zákonnou úpravu klinického testování humánních léčiv tak upravoval až zákon č. 79/1997 Sb., zákon o léčivech, který také do českého řádu zavedl některé nové instituty, jimiž byl kupříkladu informovaný souhlas subjektů hodnocení, či nezávislý přezkum etické komise, jejíž souhlasné stanovisko bylo jednou z podmínek pro zahájení studie.¹⁰⁸ Podle důvodové zprávy k tomuto zákonu byl tento institut převzat ze zkušeností vyspělých států EU a Helsinské deklarace, přičemž se výslovně považuje za „*prvek dohledu veřejnosti nad prováděním klinického hodnocení*.“¹⁰⁹

Podrobnosti technického rázu detailně upravovala vyhláška č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv.

Výše zmíněný zákon byl zrušen v současnosti platným zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů. Podle důvodové zprávy k zákonu o léčivech byla novelizace nutná zejména z důvodu implementace směrnice 2001/20/ES a z důvodů zřízení Agentury.¹¹⁰

4.3.2. Současná zákonná a podzákonná právní úprava

V současnosti je problematika farmaceutického výzkumu upravena zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech. Zákon obsahuje v Hlavě IV obecnou úpravu klinického hodnocení humánních léčivých přípravků, přičemž většina technických detailů byla ponechána podzákonným právním předpisům, zejména vyhlášce č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, kde se problematice humánních léčivých přípravků věnují ustanovení § 3 až 22.

V návaznosti na změnu evropského práva reagovala Česká republika v lednu tohoto roku přijetím adaptační novely zákona o léčivech provedené zákonem č. 66/2017 Sb., která primárně upravuje s klinickým hodnocením nesouvisející problematiku reexportu léčiv do jiných členských zemí Unie, avšak vzhledem k časové tísni byla do této novely

¹⁰⁸ § 37 odst. 1 písm. a) zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech.

¹⁰⁹ Důvodová zpráva k zákonu č. 79/1997 Sb. o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, Zvláštní část, komentář k § 33 až 39.

¹¹⁰ Důvodová zpráva k zákonu č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách a změnách některých souvisejících zákonů, Obecná část, bod 1. až 3.

zahrnuta i nová úprava klinického hodnocení, dotýkající se zejména systému etických komisí a systému náhrady újmy vzniklé subjektům hodnocení.¹¹¹

Za nejpodstatnější změnu v činnosti etických komisí, jež blíže rozebereme v dalších kapitolách, můžeme označit zrušení dvoustupňového procesu vydávání stanovisek v multicentrických klinických hodnocení a změnu v okruhu osob, které mohou etickou komisi zřídit.¹¹²

Ve spojitosti s touto novelou zákona o léčivech dojde rovněž ke zrušení vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi, a k jejímu nahrazení novou vyhláškou přímo se věnující klinickému hodnocení, přičemž její návrh je však v současnosti stále ve fázi přípravy.

V souvislosti s úpravou klinického hodnocení bychom rovněž neměli opomenout pokyny¹¹³ vydávané Ústavem, pro oblast klinického hodnocení léčiv označené jako KLH. Tyto dokumenty vycházejí z mezinárodních standardů a obecně mají dle vyjádření Ústavu jen doporučující charakter a nejedná se tedy o závazné předpisy.

Avšak proti výše uvedenému lze namítnout, že v případech, kdy zákon o léčivech svěřuje Ústavu pravomoc k provedení zákona, nemůže být o závaznosti pokynů v mezích zákona o léčivech pochyb. Kupříkladu v § 56 odst. 13 totiž zákon o léčivech stanovuje že: *„Zadavatel, zkoušející a všechny osoby podílející se na klinickém hodnocení jsou povinni dodržovat pravidla správné klinické praxe, přičemž postupují podle pokynů Komise, agentury a upřesňujících pokynů Ústavu.“*

Lze tedy vyslovit názor, že v případě, kdy pokyny Ústavu upravují v zákonných mezích, v návaznosti na zákonné zmocnění, problematiku klinického hodnocení, pak jsou tyto pokyny ve zmíněném rozsahu zcela jistě závazné, přičemž ve zbytku materie se jedná pouze o nezávazná doporučení. Za nedostatek této koncepce můžeme označit stav, kdy v praxi pokyny Ústavu závazné a nezávazné části nijak nerozlišují, tj. že závazná část textu není v dokumentu nijak vyznačena, čímž Ústav rozhodně nepřispívá k právní jistotě.

¹¹¹ Srov. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Zákon o léčivech zajistí dostupnost klíčových léků a zlepší podmínky pro klinická hodnocení*. tisková zpráva ze 13. 1. 2016 [cit. 19. 4. 2017]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/dokumenty/zakon-o-lecivech-zajisti-dostupnost-klicovych-leku-a-zlepsi-podminky-pro-klinick_11262_1.html.

¹¹² Srov. ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T., op. cit., s. 695-696.

¹¹³ Pro problematiku etických komisí je podstatný zejména pokyn KLH 11 verze 1 dostupný na: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-11-verze-1>.

Otevřenou otázkou však zůstává povaha právní formy těchto pokynů.¹¹⁴ Zřejmě by bylo možné tvrdit, že se jedná o podzákonnou normotvorbu, která nemá předepsanou žádnou konkrétní formu (např. formu nařízení ve smyslu čl. 79 odst. 3 Ústavy). Dle judikatury ESLP by i současná forma publikovaných pokynů zřejmě postačovala k jejich označení za materiální pramen práva ve smyslu Úmluvy;¹¹⁵ avšak je otázkou, zdali by se k těmto závěrům, vzhledem ke své dosavadní judikatuře, přiklonil též Ústavní soud.¹¹⁶

5. Charakteristika klinického hodnocení

5.1. Důvody existence klinického hodnocení

Moderní společnost vděčí za pokrok v léčbě nejrůznějších nemocí zejména inovativnímu medicínskému výzkumu, který s nástupem průmyslově vyráběných léčiv zajistil širokou škálu produktů dostupných široké veřejnosti. Rozmach nového průmyslového odvětví a výroba nových druhů léčivých přípravků však s sebou již od počátku nesla potřebu otestovat účinnost a bezpečnost přípravku¹¹⁷ nejen na shluku buněk v laboratorních podmínkách, či na zvířatech, ale také přímo na lidech, neboť výsledky testů na zvířatech nejsou vždy schopné plně předpovědět dopady na lidský organizmus.¹¹⁸

Výzkum léčiv je v literatuře někdy označován za multidisciplinární proces, jelikož spojuje nejen úsilí farmaceutů a lékařů, ale v poslední době také odborníky z řad dalších biologických, ekonomických a v neposlední řadě také společenských věd, zejména etiky

¹¹⁴ Vzhledem ke složitosti zmíněné problematiky a odlišného zaměření této práce není podstatné tuto otázku zodpovědět zcela vyčerpávajícím způsobem.

¹¹⁵ Srov. Rozsudek ESLP ze dne 9. listopadu 1999. Špaček, s.r.o. v. Česká republika. K pramenům práva (č. 12/1999, s. 265).

¹¹⁶ Srov. Nález Ústavního soudu ze dne 20. června 2013, sp. zn. Pl. ÚS 36/11.

¹¹⁷ Bezpečnost je hlavním kritériem při povolování klinických studií vzhledem k tragickým událostem v minulosti. Mezi nejznámější případy nedostatečného prověření bezpečnosti léčivého přípravku před jeho uvedením klinické praxe patří Thalidomidová tragédie.

Srov. KOPEČNÁ, E; PASEK J; JEDLIČKOVÁ A. *Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení: praktická příručka nejen pro zkoušející tým a monitory, kteří se účastní nebo chtějí účastnit klinických hodnocení*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-602-1, s. 23.

Další, relativně nedávný skandál, často zmiňovaný v literatuře, je případ látky TGN1412, která v roce 2006 způsobila v rámci fáze I klinické studie šesti zúčastněným subjektům hodnocení vážné zdravotní komplikace.

Srov. STAUCH, M; WHEAT, K. *Text, cases and materials on medical law and ethics*. 4th ed. London: Routledge, 2011. ISBN 978-0-415-58231-5, s. 467.

¹¹⁸ JACKSON, E., op. cit., s. 448.

s cílem „vyvinout v reálném čase co nejbezpečnější účinný lék, který bude možné využít v klinické praxi.“¹¹⁹

Je třeba si uvědomit, že zejména v posledním desetiletí se finanční i časové požadavky na vývoj nových léků podstatně zvyšují. Kupříkladu v roce 2006 se průměrné náklady na vývoj jednoho nového léku, který trvá zhruba 10 až 12 let, pohybovaly mezi 500 milióny až 2 miliardami USD, což představuje oproti statistikám z devadesátých let minulého století až desetinásobný nárůst.¹²⁰

Tento trend pak obecně přispívá ke snaze výrobců léčiv celý proces testování a následné registrace léčiv co nejvíce urychlit. Na prodlužující se časové nároky spojené s testováním a registrací nových (tzv. inovativní nebo originální) léčivých přípravků již v minulosti reagovalo kupříkladu právo průmyslového vlastnictví institutem dodatkového ochranného osvědčení prodlužující standardní dobu trvání patentových práv výrobce léčiva, které reflektuje časové nároky spojené s prvním uvedením nového léčiva na trh.¹²¹

I přes obecný zájem dostat tyto originální humánní léčivé přípravky ke konkrétním pacientům co nejdříve, je třeba poznamenat, že tak nelze v žádném případě činit v rozporu s požadavkem na jejich maximální bezpečnost.¹²² Podle § 25 odst. 1 zákona o léčivech není možné na trh v ČR uvést léčivý přípravek, kterému by před uvedením na trh nebyla udělena registrace buď Ústavem, jediným správním úřadem na území republiky oprávněným k registraci léčiv,¹²³ nebo postupem podle přímo použitelného nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004.

Zákon ovšem zná i výjimky, kdy není třeba pro uvedení léčiva na trh předchozí registrace, kupříkladu pokud se jedná o léčivo přímo připravené v lékárně.¹²⁴ Na ty se pak výše zmíněná registrační povinnost nevztahuje.

Právě výsledky farmaceutického, preklinického a klinického hodnocení jsou důležitým podkladem při vydání rozhodnutí o registraci daného inovativního léčiva,¹²⁵ které

¹¹⁹ STRNADOVÁ, V., op. cit., s. 17.

¹²⁰ MAREK, P; ŠPECIÁNOVÁ, Š. *Životní cyklus léků*. Jako informativní brožuru vydal Bayer, s.r.o., s. 16.

¹²¹ CHLOUPEK, V.; HARTVICOVÁ, K. a kol. *Patentový zákon. Komentář*. 1 VYDÁNÍ. Praha : C. H. Beck, 2017. ISBN 978-80-7400-268-7, s. 262.

¹²² KRÁL, J., op. cit., s. 80.

¹²³ § 13 odst. 2 al. 1. zákona o léčivech.

¹²⁴ § 25 odst. 2 písm. a) zákona o léčivech.

¹²⁵ § 26 odst. 5 písm. j) zákona o léčivech.

musejí být Ústavu předloženy spolu s žádostí o registraci, vyjma případů,¹²⁶ kdy žadatel registruje tzv. generický léčivý přípravek, tedy ekvivalent registrovaného inovativního léčivého přípravku, kterému již vypršela patentová ochrana a který využívá stejnou léčivou látku a lékovou formu jako toto generikum.¹²⁷

I z těchto důvodů se tak mnoha farmaceutickým společnostem spíše vyplatí některé nové výrobky na trh uvést kupříkladu jako doplněk stravy¹²⁸ nebo kosmetiku.¹²⁹ Na tyto produkty se totiž v praxi nevztahuje tak přísná regulace jako právě na humánní léčivé přípravky. Tyto produkty tedy absolvují méně náročnou formu registračního procesu a zároveň také nepodléhají povinnosti podstoupit preklinické a klinické hodnocení v rozsahu, který je vyžadován u léčiv, u kterých je tak tento proces ekonomicky i časově mnohem náročnější.

V následující podkapitole se proto pokusíme krátce nastínit celý proces výzkumu inovativního léčiva od samotného počátku až po jeho uvedení do běžné praxe.

5.2. Pojem klinického hodnocení humánních léčivých přípravků

Obecně můžeme pojem „hodnocení“ neboli „výzkum“ definovat poměrně široce jako *„jakékoliv systematické zkoumání zaměřené na nalézání nových skutečností ohledně způsobu, jakým věci kolem nás v reálném světě fungují“*.¹³⁰

Klinické hodnocení léčivých přípravků pak lze popsat jako *„jakékoliv zkoumání prováděné na lidských subjektech za účelem objevit či ověřit klinické, farmakologické a/nebo jiné farmakodynamické účinky jednoho nebo více hodnocených léčivých přípravků a/nebo zjistit nežádoucí účinky jednoho či více hodnocených léčivých přípravků a/nebo studovat absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování jednoho nebo více hodnocených léčivých přípravků s cílem přesvědčit se o jeho či jejich bezpečnosti a/nebo účinnosti“*.¹³¹

¹²⁶ § 27 odst. 1 zákona o léčivech

¹²⁷ K pojmu generický léčivý přípravek srov. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Farmakoterapeutické informace: měsíčník pro lékaře a farmaceuty*. 2012, č. 1. [online]. [cit. 17. 4. 2017]. ISSN 1211-0647. Dostupné z: www.sukl.cz/file/70767_1_1.

¹²⁸ § 2 odst. 1 písm. g) zákona č. 110/1997 Sb., zákon o potravinách a tabákových výrobcích.

¹²⁹ Srov. čl. 2 odst. 1 písm. a) nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1223/2009 ze dne 30. listopadu 2009, o kosmetických přípravcích.

¹³⁰ STAUCH, M; WHEAT, K., op. cit., s. 462.

¹³¹ Srov. čl. 2 písm. a) směrnice 2001/20/ES.

K tomu je však třeba poznamenat, že v praxi běžně zaměňované pojmy „klinické hodnocení“ a „klinická studie“ je v současnosti nutné striktně rozlišovat vzhledem k tomu, že nové evropské nařízení již nepovažuje oba pojmy za zástupné (jak již bylo zmíněno výše). Nově je pojem **klinická studie** (clinical study) chápán jako pojem širší, který v sobě zároveň zahrnuje i pojem **klinické hodnocení** (clinical trial).¹³²

Rovněž je třeba uvést, že klinické hodnocení není možné podle platné právní úpravy České republiky, na rozdíl třeba od slovenské úpravy, chápat jako poskytování zdravotní péči ve smyslu § 5 a § 6 zákona č. 372/2011 Sb., zákona o zdravotních službách,¹³³ čímž se tedy odlišuje od jiného typu medicínského výzkumu, kterým je tzv. „ověřování nezavedených metod“ podle Hlavy III zákona č. 373/2011 Sb., zákona o specifických zdravotních službách, které lze označit jako „ověřování nových postupů v oblasti preventivní, diagnostické a léčebné péče nebo biomedicínského výzkumu spojeného se zdravím a jeho poruchami použitím metody, která dosud nebyla v klinické praxi zavedena.“¹³⁴

5.3. Preklinické testování humánních léčivých přípravků

Vývoj humánních léčivých přípravků, tedy takových léčivých přípravků, které jsou určeny pro „použití u lidí nebo podání lidem“,¹³⁵ probíhá v několika na sobě navazujících etapách, přičemž první z nich je označována jako preklinické testování léčiv.¹³⁶

V této fázi jsou v laboratorních podmínkách *in vitro* na buněčných a tkáňových kulturách¹³⁷ nebo na živých zvířatech¹³⁸ testovány látky, které vykazují předpoklady stát se v budoucnu vhodnými léčivy,¹³⁹ a je tedy třeba popsat jejich základní farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, jakož i „relativní bezpečnost,

¹³² Srov. čl. 2 odst. a) směrnice 2001/20/ES a čl. 2 odst. 2 alinea 1 a 2 nařízení č. 536/2014.

¹³³ JAROLÍN, M.; SCHIMMER, M. *Právne aspekty financovania a poistenia klinického výskumu a zodpovednosti zadávateľov, skúšajúcich a zdravotníckych zariadení*. In: HUMENÍK, I a kol. *Biomedicínsky výskum: právne, eticky, filozoficky* : zborník z medzinárodnej vedeckej konferencie Košice, 3. máj 2012. Bratislava: EuroKódex, 2012. ISBN 978-80-89447-73-2, s. 277.

¹³⁴ § 33 a násl. zákona č. 373/2011 Sb., zákon o specifických zdravotních službách.

¹³⁵ § 2 odst. 2 písm. a) zákona o léčivech; zákon kromě dalších skupin vymezuje v písm. b) i veterinární léčivé přípravky, které se podávají nebo používají výlučně pro zvířata.

¹³⁶ STRNADOVÁ, V., op. cit., s. 19.

¹³⁷ KRÁL, J., op. cit. s. 82.

¹³⁸ Srov. Část V zákona č. 246/1992 Sb., zákon na ochranu zvířat proti týrání.

¹³⁹ MAREK, P.; ŠPECIÁNOVÁ, Š. Pravidla pro vývoj nového léku. *Medical tribune* [online], 25. 9. 2012. [cit. 19. 4. 2017]. ISSN 1214-8911. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/27906-pravidla-pro-vyvoj-noveho-leku>.

*terapeutickou účinnost cílenou na určité onemocnění a jakost zkoumaného léčiva jako předpoklad pro jeho použití u člověka“.*¹⁴⁰ V neposlední řadě je také třeba stanovit horní a dolní hranice dávkování léčiva pro použití na lidech v dalších fázích, tj. přímo v klinickém hodnocení.¹⁴¹

Obecně se uvádí, že pokud se v preklinické fázi testování ozkouší 50 000 potenciálně léčivých látek, pouze asi jen 5 z nich je poté vpuštěno do klinického hodnocení a je podáno člověku, přičemž z nich se v průměru jen u jediné prokáže dostatečná účinnost a bezpečnost umožňující její registraci jako léčivého přípravku.¹⁴²

Hlavním účelem preklinického testování humánních léčivých přípravků je ověření elementární bezpečnosti zkoumané látky a alespoň částečné snížení rizika případné újmy na zdraví při podání této látky lidem v dalších fázích výzkumu.¹⁴³

Pokusy na zvířatech v rámci preklinického výzkumu, zejména na vepři domácím jsou často podrobovány kritice ochránců zvířat, kteří vyzdvihují neetičnost nastavených pravidel a snaží se o nahrazení těchto experimentů tzv. „*modelovými situacemi*“.

Avšak vzhledem k tomu, že se dodnes nepovedlo uměle nasimulovat dokonalou modelovou situaci, která by plně odrážela komplexnost všech procesů lidského organismu, není v současnosti možné výzkum na zvířatech zcela opustit.¹⁴⁴ I přes jednoznačné rozdíly ve výsledcích studií na člověku a zvířeti, lze konstatovat, že preklinické hodnocení představuje určitý nástin možného působení hodnoceného léčiva na lidský organizmus, který musí být brán v potaz a testování na zvířatech tak do jisté míry ospravedlňuje.¹⁴⁵

Zároveň je třeba upozornit, že testování nových léčiv výlučně na zvířatech bez následného testování na lidech v současnosti není za žádných okolností možné, právě s důrazem na rozdílné mezidruhové účinky jednotlivých zkoumaných látek.

Můžeme tak shrnout, že testování nových léčiv na zvířatech je důležitým legislativním požadavkem umožňujícím podání hodnoceného léčiva lidem. Pro úplnost dodejme, že tento zákonný požadavek se poprvé objevil až v druhé polovině třicátých letch

¹⁴⁰ STRNADOVÁ, V., op. cit., s. 16.

¹⁴¹ KRÁL, J., op. cit., s. 81.

¹⁴² MAREK, P; ŠPECIÁNOVÁ, Š. Pravidla pro vývoj nového léku. *Medical tribune* [online], 25. 9. 2012. [cit. 19. 4. 2017]. ISSN 1214-8911. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/27906-pravidla-pro-vyvoj-noveho-leku>.

¹⁴³ STRNADOVÁ, V., op. cit., s. 19.

¹⁴⁴ STRNADOVÁ, V., op. cit., s. 16.

¹⁴⁵ KRÁL, J., op. cit., s. 82.

minulého století v USA, přičemž do té doby bylo testování léčiv na zvířatech pouhým zvykem, který legislativa nevyžadovala.

Avšak vlivem tragické události z roku 1937 spojené s přípravkem obsahujícím vysoce jedovatý sulfanilamid diethylenglycol, po jehož užití zemřelo více než sto lidí, vyústilo v USA v přijetí nového zákona, který již striktně vyžadoval provedení testů na zvířatech a předložení jejich výsledků relevantnímu federálnímu úřadu¹⁴⁶ ještě před vypuštěním léčiva na volný trh.¹⁴⁷ Ačkoliv se jednalo o zásadní posun v legislativě regulující požadavky na výzkum, je třeba poznamenat, že se stále ještě nejednalo o povinné testování léčivých přípravků na lidech.

5.4. Klinické hodnocení humánních léčivých přípravků

Před uvedením nového léčiva na trh a do běžné klinické praxe je nezbytné provést klinické hodnocení a následnou registraci léčivého přípravku Ústavem. Jedním ze základních předpokladů pro vpuštění testovaného léčivého přípravku do klinického hodnocení, ve kterém se léčivo již podává postupně se rozšiřujícím okruhu osob za přísného lékařského a etického dohledu, jsou úspěšné výsledky z preklinického testování. Předvídaná rizika a obtíže spojené s testováním léčiva musí být vždy převáženy předpokládaným přínosem jak pro účastníky studie, tak pro další potenciální pacienty.¹⁴⁸

V praxi klinické hodnocení probíhá tak, že účastníci studie jsou rozřazeni do několika kontrolních skupin, přičemž pokud toto rozdělení probíhá nahodile, jedná se o takzvané „*randomizované studie*“.¹⁴⁹ Pokud jsou zkoušející i subjekty hodnocení obeznámeni s tím, do které skupiny patří, jedná se o tzv. „*otevřenou*“ studii.

V případě, že obeznámeni nejsou, jedná o studii „*zaslepenou*“.¹⁵⁰ V rámci klinického hodnocení je pak jedné skupině podáváno zkoušené léčivo a jiné skupině tzv. „*komparátor*“ (tedy již registrovaný léčivý přípravek určený pro stejnou indikaci), případně placebo.¹⁵¹

¹⁴⁶ Tím byl a v současnosti stále je Food and Drug Administration (FDA).

¹⁴⁷ PETEROVÁ, M., op. cit., s. 20.

¹⁴⁸ § 52 odst. 3 písm. a) zákona o léčivech.

¹⁴⁹ JACKSON, E., op. cit., s. 463.

¹⁵⁰ KRÁL, J., op. cit., s. 84.

¹⁵¹ Placebem se podle § 51 odst. 2 písm. c) zákona o léčivech rozumí „*léková forma léčivé látky nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek*“.

5.4.1. Problematika užívání placeba v rámci klinického hodnocení

Zvláštní pozornost v teorii vyvolává právě užití placeba, kteréžto nemá žádné léčebné účinky a o jehož neúčinnosti není subjekt hodnocení při jeho podání zpravidla ani obeznámen. Lze konstatovat, že poměrně málo kontroverzní je užití placeba v případech, kdy není známé žádné jiné léčivo než to, které je právě hodnoceno, jelikož nedochází ke konfliktu s nejlepším zájmy pacienta.

Naopak v situacích, kdy je v klinické praxi dostupný jiný účinný komparátor k hodnocenému léčivému přípravku, lze nalézt rozdílné názory na užití placeba, přičemž v této otázce se liší také (často ovšem právně nezávazné) mezinárodní etické kodexy.¹⁵²

Avšak někteří autoři¹⁵³ zpochybňují etické a právní aspekty užití placeba, argumentují, že odporují čl. 5 Helsinské deklarace, který stanovuje, že „*při provádění medicínského výzkumu na lidech je nezbytné upřednostňovat zájem a blaho pacienta, který se výzkumu účastní, před zájmy vědy a společnosti*“; pacientovi je tudíž třeba poskytnout nejlepší dostupnou alternativní léčbu a ne pouhou neúčinnou látku, která se jako léčivo jen tváří.

Dle Jacksonové¹⁵⁴ poskytuje odpověď na tuto kritiku „*vysvětlení*“ Světové zdravotnické organizace k čl. 29 Helsinské deklarace, který zní: „*Přínos, rizika, zátěž pro pacienta a účinnost nových metod by měly být porovnávány s nejlepšími současnými preventivními, diagnostickými či léčebnými metodami. To však nevylučuje použití placeba nebo neléčení ve výzkumných projektech tam, kde žádné ověřené preventivní, diagnostické či léčebné metody neexistují*“, přičemž toto „*vysvětlení*“ k výše uvedenému doplňuje, že užití placeba je možné rovněž v případech, kdy je kumulativně naplněn požadavek „*závažného vědeckého důvodu*“ a kdy „*subjekty nejsou vystaveny riziku vážné nebo nezvratné újmy*“.

Tato benevolence vůči užívání placeba pramení z klinických poznatků, neboť vědecky spolehlivější bývají právě ty studie, při kterých je možné plně porovnat účinky nového léčiva a placeba, než účinky nejlepší dostupné alternativní léčby a hodnoceného léčiva.

¹⁵² FIALÍKOVÁ, M. Přehled celosvětových témat v oblasti klinického hodnocení. *Časopis zdravotnického práva bioetiky*. 2011, č. 2, s. 19.

¹⁵³ Srov. JACKSON, E., op. cit., s. 465.

¹⁵⁴ Tamtéž, s. 467.

Navíc u relativně nezávažného příznaku onemocnění, jakým může být třeba lehká bolest hlavy, by bylo přílišně paternalistické v praxi trvat na dodržení nejlepší dostupné alternativní léčby. I přesto je však názor na používání placebo při klinických testech v současnosti stále nejednotný a občas bývá jeho užití stále zpochybňováno.¹⁵⁵

Pro srovnání dodejme, že jisté pochybnosti o oprávněnosti užití placebo panují i při jeho použití v rámci poskytování běžné zdravotní péče, přičemž zde je takové podání možné jen, pokud je „*lze považovat za postup lege artis, který je etický a v zájmu pacienta*“.¹⁵⁶

5.4.2. Fáze klinického hodnocení humánních léčivých přípravků

Proces klinického hodnocení se obecně dělí do tří fází předregistračních studií, které jsou povinným předpokladem pro udělení registrace léčivému přípravku Ústavem. Čtvrtá fáze, tzv. poregistrační (někdy také postmarketingová) studie, je v zásadě fakultativní.

Rozlišování jednotlivých fází má řadu důvodů, jedním z nich je kupříkladu otázka odměňování a poskytování náhrad subjektům hodnocení za účast ve studii, jenž se liší právě v závislosti na dané fázi.¹⁵⁷

Níže rozebereme základní rozdíly mezi těmito jednotlivými fázemi.

5.4.2.1. Fáze I

Ve fázi I je hodnocené léčivo poprvé podáno lidem s cílem zjistit toleranci lidského organismu na danou látku, její bezpečnost a vytvořit dávkovací schémata pro další fáze hodnocení,¹⁵⁸ přičemž přímé testování léčebných (terapeutických) účinků bývá v této fázi spíše druhotné.¹⁵⁹ Vzhledem k tomu, že experiment již probíhá za účasti subjektů hodnocení, jsou od této fáze na zkoušející kladeny přísné profesní i etické nároky.

Hodnocené léčivo je v této fázi podáno maximálně několika desítkám dobrovolníků ve skvělém zdravotním stavu, přičemž se v žádném případě nesmí jednat o *vulnerabilní* skupiny osob, tedy děti a mladistvé nebo těhotné ženy.

¹⁵⁵ Tamtéž, s. 466.

¹⁵⁶ VONDRÁČEK, L.; VONDRÁČEK, J. Placebo při poskytování zdravotní péče. *Zdravotnictví a právo*. 2011, č. 3, s. 22.

¹⁵⁷ Naopak hodnocené léčivé přípravky a případné pomůcky používané pro jejich podání poskytují subjektům hodnocení zadavatel zdarma ve všech fázích podle ustanovení § 55 odst. 8 zákona o léčivech.

¹⁵⁸ KRÁL, J., op. cit., s. 83.

¹⁵⁹ STRNADOVÁ, V., op. cit., s. 19.

Zahraniční literatura klade důraz na rozlišení neterapeutického (non-therapeutic research) a terapeutického výzkumu (therapeutic research).¹⁶⁰ Fáze I klinického hodnocení je téměř ve všech případech neterapeutickým výzkumem, účastní se jí tedy téměř výlučně jen zdraví jedinci, zatímco dalších, terapeutických fází výzkumu, se účastní dobrovolníci s nemocí, na kterou je hodnocené léčivo zacíleno (hovoříme o tzv. „*terapeutickém zacílení*“).

Toto dělení však neplatí absolutně, u některých silně toxických léčivých přípravků s vysokou mírou vedlejších účinků (např. chemoterapie) by totiž bylo naprosto neetické započít testy na zdravých jedincích. Pokud totiž rizika spojená s těmito látkami převáží nad potenciálním přínosem, pak není ospravedlnitelné zahrnout do klinického hodnocení zdravé dobrovolníky.¹⁶¹

Hlavním důvodem, proč má v praxi smysl tyto dvě kategorie rozlišovat je skutečnost, že ochrana subjektů klinického hodnocení je v neterapeutickém výzkumu značně posílena, neboť se jej, jak již bylo zmíněno výše, za žádných okolností nemohou zúčastnit *vulnerabilní* skupiny osob.¹⁶²

Další zásadní skutečností je, že na rozdíl od ostatních fází klinického hodnocení, je možné v první fázi poskytnout subjektům hodnocení za participaci na výzkumu finanční odměnu.¹⁶³ Důvodem je motivovat zdravé jedince k účasti v klinickém hodnocení, ze kterého jim, na rozdíl od účastníků dalších fází, neplyne žádné potenciální zlepšení zdraví a kromě finanční odměny tak reálně neexistuje důvod, proč by měl zdravý jedinec absolvovat řadu vyšetření včetně aplikace cizí chemické látky do svého těla.¹⁶⁴

5.4.2.2. Fáze II

Druhá fáze bývá také někdy označována jako *pivotní* nebo *pilotní* studie a trvá obvykle dva roky.¹⁶⁵ Na rozdíl od předchozí neterapeutické fáze je do ní zapojeno řádově až několik stovek nemocných, kteří trpí výhradně tou nemocí, pro jejíž léčbu je

¹⁶⁰ JACKSON, E., op. cit., s. 461.

¹⁶¹ Tamtéž, s. 461.

¹⁶² Tamtéž, s. 462.

¹⁶³ KLH 22, verze 2, bod 12., dostupné na: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-22-verze-2>.

¹⁶⁴ JAROLÍN, M; SCHIMMER, M., op. cit., s. 298.

¹⁶⁵ MAREK, P; ŠPECIÁNOVÁ, Š. Druhá fáze klinického hodnocení. *Medical tribune* [online], 6. 11. 2012. [cit. 19. 4. 2017]. ISSN 1214-8911. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/28354-druha-faze-klinickeho-hodnoceni>.

hodnocené léčivo zamýšleno. Tito pacienti jsou tedy důsledně monitorováni, což v některých případech vyžaduje jejich dočasnou hospitalizaci.¹⁶⁶

Účast subjektů hodnocení je v této fázi (a rovněž v dalších fázích) nutně bezplatná,¹⁶⁷ pacienti tedy nemají právo na odměnu za participaci ve studii, přičemž je ale možné, aby jim zadavatel studie nahradil některé nutné náklady (např. cestovní náklady, stravné).¹⁶⁸ Obecně přitom panuje shoda, že zadavatel by neměl tyto náhrady vyplácet subjektům hodnocení přímo (jelikož nesmí disponovat jejich osobními údaji¹⁶⁹), nýbrž vždy prostřednictvím jiných osob, například zkoušejícího.¹⁷⁰ Náklady na nutnou hospitalizaci subjektů hodnocení v místě klinického hodnocení nese taktéž zadavatel.

Oproti první fázi je fáze II již terapeuticky zacílena, tedy léčivo se již testuje na konkrétní onemocnění, na které má být po udělení registrace indikováno. Kromě účinnosti a bezpečnosti léčiva se taktéž zkoumá výskyt a četnost nejběžnějších nežádoucích účinků,¹⁷¹ přičemž zkoušející vždy musí brát na zřetel, že: „*Potenciální rizika spojená s užíváním léčivého přípravku nesmějí nikdy převážit očekávaný prospěch pro pacienta*“.¹⁷²

5.4.2.3. Fáze III

Tato fáze se v literatuře označuje také jako „*předregistrační*“ nebo „*rozšířená*“ fáze.¹⁷³ Účinnost nového léku se zde srovnává s již registrovaným léčivem se shodnou indikací,¹⁷⁴ přičemž hlavním cílem je identifikace a upřesnění všech předchozích

¹⁶⁶ STRNADOVÁ, V., op. cit., s. 20.

¹⁶⁷ KRÁL, J., op. cit., s. 83.

¹⁶⁸ V této souvislosti je zajímavé poukázat na fakt, že způsob a výši náhrady schvaluje etická komise působící pro příslušné místo klinického hodnocení. Vzhledem k faktu, že jednotlivé komise nad sebou nemají žádný dozorčí orgán, který by sjednocoval a korigoval jejich rozhodovací činnost, dochází v praxi v této oblasti k řadě excesů. Srov. JAROLÍN, M; SCHIMMER, M., op. cit., s. 298-299 a 303.

¹⁶⁹ Srov. HUMENÍK, I. Vybrané otázky ochrany súkromia a spracúvania osobných údajov účastníkov klinického skúšania nekov. In: HUMENÍK, I. a kol. *Biomedicínsky výskum: právne, eticky, filozoficky* : zborník z medzinárodnej vedeckej konferencie Košice, 3. máj 2012. Bratislava: EuroKódex, 2012. ISBN 978-80-89447-73-2, s. 9-38.

¹⁷⁰ JAROLÍN, M; SCHIMMER, M., op. cit., s. 302.

¹⁷¹ § 3 odst. 4 zákona o léčivech.

¹⁷² MAREK, P; ŠPECIÁNOVÁ, Š. Druhá fáze klinického hodnocení. *Medical tribune* [online], 6. 11. 2012. [cit. 19. 4 2017]. ISSN 1214-8911. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/28354-druha-faze-klinickeho-hodnoceni>.

¹⁷³ MAREK, P; ŠPECIÁNOVÁ, Š. Třetí fáze klinického hodnocení. *Medical tribune* [online], 22. 11. 2012. [cit. 19. 4 2017]. ISSN 1214-8911. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/28507-treti-faze-klinickeho-hodnoceni>.

¹⁷⁴ KRÁL, J., op. cit., s. 83.

výsledků, nežádoucích účinků a vzájemné kompatibilitě testovaného léčivého přípravku a dalších farmakoterapií.¹⁷⁵

Co do počtu účastníků je třetí fáze tou nejnáročnější, neboť se jí zpravidla účastní několik stovek až tisíců pacientů. Vzhledem k tomu, že je obvykle zapojeno více specializovaných míst klinického hodnocení,¹⁷⁶ často i z více států Unie či třetích zemí, používá se také označení „*multicentrické klinické hodnocení*“,¹⁷⁷ přičemž tento typ studií je v České republice nejrozšířenější.

Zákon o léčivech stanovuje v § 54 odst. 1 až 6 pro proces schvalování těchto multicentrických klinických hodnocení zvláštní postup, který hlouběji rozebereme v dalších kapitolách.

5.4.2.4. Fáze IV

Fáze IV, běžně známá jako tzv. „*poregistrační studie*“, má za cíl zejména sledovat nežádoucí a neočekávané reakce na léčivo, jakož i skutečnou účinnost léčivého přípravku v době, kdy byl již Ústavem registrován. Tento typ studie má zásadní význam zejména pro výskyt vzácných nežádoucích účinků u léčivých přípravků, které jsou v klinické praxi teprve krátkou dobu.¹⁷⁸ Bližší zvláštní nároky na poregistrační studie je možné nalézt v § 59a zákona o léčivech a dále v pokynu Ústavu PHV-3, verze 4.¹⁷⁹

Na rozdíl od prvních třech fází, které musí být Ústavem přímo povoleny, je možné čtvrtou fázi zahájit po pouhém oznámení záměru.¹⁸⁰ Ovšem v případě, kdy je již registrované léčivo zkoumáno v nové indikaci, tj. pro choroby, které nejsou uvedeny v *Summary of Product Characteristics (SPC)*,¹⁸¹ je nutno podotknout, že by se nejednalo o čtvrtou fázi klinického hodnocení, nýbrž o některou z fází předešlých.¹⁸²

¹⁷⁵ SUCHÝ, D; HORA, M; FÍNEK, J. *Vývoj a klinické hodnocení nových léčiv*. In *Česká urologie: časopis České urologické společnosti ČLS JEP: moderní časopis pro klinické a praktické urology* [online]. Brno: Medica Publishing and Consulting, 2009. ISSN 1211-8729, s. 141-148. Dostupné na: <http://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2009/02/02.pdf>.

¹⁷⁶ Kterými jsou zpravidla vždy poskytovatelé zdravotních služeb podle § 2 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách.

¹⁷⁷ § 51 odst. 2 písm. a) zákona o léčivech

¹⁷⁸ STRNADOVÁ, V., op. cit., s. 20.

¹⁷⁹ Dostupné také z: <http://www.sukl.cz/leciva/phv-3-verze-4>.

¹⁸⁰ Srov. § 59a zákona o léčivech.

¹⁸¹ SPC je součástí rozhodnutí o registraci shrnující základní informace o daném léčivu.

¹⁸² MAREK, P; ŠPECIÁNOVÁ, Š. *Životní cyklus léků*. Jako informativní brožuru vydal Bayer, s.r.o., s. 14.

Spíše pro obecné doplnění uvedme, že v rámci Evropské unie nepanuje shoda mezi jednotlivými členskými státy v otázce, zdali je poregistrační studie intervenční¹⁸³ nebo neintervenční klinické hodnocení,¹⁸⁴ přičemž tento problém pramení zejména z nejasného znění příslušné unijní směrnice.¹⁸⁵

6. Předpoklady zahájení klinického hodnocení

Na rozdíl od klinického hodnocení veterinárních léčiv, které je zahájeno již povolením Státního veterinárního ústavu,¹⁸⁶ se zahájením klinického hodnocení humánních léčivých přípravků rozumí okamžik, „*kdy první subjekt hodnocení podle § 51 odst. 2 písm. g) zákona o léčivech nebo jeho zákonný zástupce podepíše informovaný souhlas s účastí v daném klinickém hodnocení v České republice.*“¹⁸⁷ Zahájení klinického hodnocení přitom zadavatel musí bezprostředně oznámit Ústavu i příslušné etické komisi.¹⁸⁸

Alternativně se zahájením hodnocení rozumí, v praxi velmi vzácný případ, kdy zkoušející rozhodne v souladu s protokolem¹⁸⁹ o zařazení prvního subjektu hodnocení a učiní o tom písemný záznam v dokumentaci. To je však možné jen v akutních situacích, kdy nelze od pacienta získat jeho informovaný souhlas a pokud zákonný zástupce tohoto pacienta není dosažitelný, či nebyl stanoven, jak blíže určuje § 52 odst. 9 zákona o léčivech.

Zákon o léčivech ani vyhláška o správné klinické praxi přitom vůbec nenaznačují, že alternativní způsob zahájení klinického hodnocení bude vyloučen v případech většiny klinických hodnocení, které jsou fázi I, jichž se účastní zdraví dobrovolníci, jelikož v takovém případě je výslovný souhlas každého takového subjektu hodnocení nezbytný.

Účelem ustanovení § 52 odst. 9 je totiž chránit zájem osob, u kterých není možné získat okamžitý informovaný souhlas, přičemž se jedná o akutní situaci a pacientovi

¹⁸³ Tj. zasahující do zdraví zúčastněných subjektů hodnocení.

¹⁸⁴ FIALÍKOVÁ, M., op. cit., s. 20.

¹⁸⁵ 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.

¹⁸⁶ § 1 odst. 2 písm. b) vyhlášky o správné klinické praxi.

¹⁸⁷ § 1 odst. 2 písm. a) vyhlášky o správné klinické praxi.

¹⁸⁸ § 55 odst. 8 zákona o léčivech.

¹⁸⁹ Protokolem § 51 odst. 2 písm. f) zákon o léčivech rozumí „*dokument, který popisuje cíl, uspořádání, metodiku, statistické rozvahy a organizaci klinického hodnocení, a to včetně jeho případných následných verzí a dodatků*“.

hrozí případná újma na zdraví nebezpečím z prodlení. Taková situace ovšem ve fázi I nemůže téměř nastat¹⁹⁰ a alternativní způsob zahájení klinického hodnocení tak připadá v úvahu pro fáze II, III a eventuálně IV.

Základním předpokladem pro zahájení klinického hodnocení humánních léčiv je prokázání skutečnosti, že předvídatelná rizika spojená s aplikací léčiva jsou pro subjekty hodnocení dostatečně vyvážena předpokládanými benefity.¹⁹¹ V této souvislosti je tak v praxi kladen důraz na co možná nejrozsáhlejší otestování léčiva v preklinickém výzkumu, jehož závěry by měly prokázat, že benefity spojené s hodnoceným léčivým přípravkem se jeví jako „dostatečně pravděpodobné a zároveň rizika nejsou příliš závažná“.¹⁹²

Vzhledem k tomu, že klinické hodnocení podléhá silné veřejnoprávní regulaci, je zadavatel studie rovněž povinen opatřit si před jeho započítím příslušné schvalovací akty orgánů veřejné správy. Zákon o léčivech stanovuje v § 55 odst. 1 požadavek, že studie může být zahájena pouze pokud „*k danému klinickému hodnocení vydala souhlasné stanovisko etická komise, Ústav vydal povolení k zahájení klinického hodnocení nebo nezamítl klinické hodnocení, které podléhá ohlášení, anebo oznámil zadavateli, že proti ohlašovanému klinickému hodnocení nemá námítky*“. Je tedy třeba, aby oba výše zmíněné orgány veřejné správy vydaly své správní akty kumulativně, vydání pouhého jediného aktu nemůže být považováno za dostatečné.

Nad to uveďme, že jak souhlasné stanovisko etické komise, tak povolení Ústavu stojí nezávisle vedle sebe a nelze mezi nimi dovodit jakoukoliv vazbu ve smyslu řetězení či subsumpce správních aktů.¹⁹³ Oba zmíněné akty jsou totiž vydávány v rámci samostatného procesu, přičemž ani jeden z aktů není podkladem pro rozhodnutí při vydávání aktu druhého, a předchozí vydání kteréhokoliv z nich není ani podmínkou pro podání žádosti o vydání aktu druhého. V praxi tak záleží jen na rozhodnutí zadavatele, o který z výše zmíněných aktů požádá dříve, případně jestli o oba akty požádá současně.

¹⁹⁰ Této fáze studie se zpravidla účastní jen zdraví jedinci, kteří netrpí nemocí, proti které je hodnocené léčivo zacíleno.

¹⁹¹ § 52 odst. 3 písm. a) zákona o léčivech.

¹⁹² ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T., op. cit., s. 696.

¹⁹³ Srov. HENDRYCH, D. a kol. *Správní právo. Obecná část*. 9. Vydání. Praha: C. H. Beck, 2016. ISBN 978-80-7400-624-1, s. 162-164.

Ačkoliv se z dikce citovaného ustanovení zákona o léčivech může zdát, že před zahájením klinického hodnocení je nutné získat pouze dva správní akty, musíme si uvědomit, že v praxi je tato otázka složitější.

U multicentrických klinických hodnocení (fáze II a III), kterých je v České republice většina,¹⁹⁴ totiž podle § 54 odst. 1 zákona o léčivech vystupují dva typy etických komisí. První z nich je **multicentrická etická komise**, které zadavatel předkládá samostatnou žádost o stanovisko,¹⁹⁵ avšak současně musí žádost o vydání souhlasného stanoviska předložit rovněž všem **místním etickým komisím**, které vykonávají působnost pro místa klinického hodnocení, kde zadavatel zamýšlí danou studii provádět.

V praxi tak běžně dochází k situaci, kdy je nezbytné před zahájením fáze II a III studie čekat na vyjádření třeba až 10 nebo i více různých místních etických komisí. Celý výše nastíněný systém etického přezkumu, který má původ ve směrnici 2001/20/ES, tak zahájení celého procesu klinického hodnocení značně prodlužuje, čímž dochází k růstu nákladů a administrativní zátěže zadavatele.

Vzhledem k ustanovení § 54 odst. 3 zákona o léčivech nelze dovést vztah nadřízenosti multicentrických etických komisí vůči místním etickým komisím; i pokud etická komise pro multicentrické etické hodnocení vydá souhlasné stanovisko, je místní etická komise „*oprávněna k provádění klinického hodnocení v daném místě vyslovit nesouhlasné stanovisko, které je konečné.*“¹⁹⁶ Avšak pokud vydá místní etická komise souhlasné stanovisko se zahájením studie, ale multicentrická etická komise naopak vydá stanovisko nesouhlasné, pak se tato studie nemůže na území ČR vůbec provádět, ovšem souhlasné stanovisko místní etické komise tím formálně zrušeno není.

Z výše uvedeného je tedy patrné, jak náročný a zdoluhavý proces může získání všech souhlasných stanovisek etických komisí znamenat. Rigidita a vysoké administrativní nároky současného nastavení systému etických komisí byly dlouhou dobu kritizovány jak zástupci farmaceutického průmyslu, tak zástupci lékařů a patientských

¹⁹⁴ V Česku klesá počet klinických studií. 23. 6. 2015 [cit. 19. 4. 2017]. *Zdravotnictví a medicína* [online]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/v-cesku-klesa-pocet-klinickyh-studii-479209>.

¹⁹⁵ § 54 odst. 1 zákona o léčivech.

¹⁹⁶ § 54 odst. 3 zákona o léčivech.

organizací.¹⁹⁷ Dlouhodobě tento stav vedl i k poklesu počtu prováděných klinických hodnocení na území Unie ve prospěch třetích států, kde je zahájení studií spojeno s nižšími administrativními požadavky ze strany regulačních autorit.¹⁹⁸

Tento nelichotivý trend se Unie snaží zvrátit prostřednictvím nařízení č. 536/2014, které zásadním způsobem v budoucnu změní systém a činnost etických komisí, přičemž těmto dopadům se budeme věnovat v osmé kapitole této práce.

Rovněž poznamenejme, že v současnosti panuje celá řada nejasností také kolem výše zmíněného institutu etické komise. Z teoretického pohledu je nejasné, zdali lze etickou komisi označit za správní orgán ve smyslu SŘ a jakou právní povahu má její souhlasné stanovisko, přičemž současná česká literatura na tuto otázku nepřináší uspokojivě podloženou odpověď.¹⁹⁹

Cílem následujících podkapitol je tak blíže rozebrat jednotlivé akty Ústavu a zejména právě etické komise, jakož i přiblížit další institut, který je pro zahájení klinického hodnocení nutné vždy bezpodmínečně splnit. Tímto institutem je již výše zmíněný informovaný souhlas s účastí ve studii poskytovaný subjekty hodnocení.

6.1. Povolení Ústavu

Zákon o léčivech rozlišuje v § 55 dva typy řízení, které Ústav v souvislosti se zahájením klinického hodnocení může vést.

Za méně náročnou formu lze označit ohlášení klinického hodnocení, při kterém jsou jako hodnocené léčivé přípravky použity již registrované léčivé přípravky (jak v ČR, tak v jiných členských státech) nebo ty ještě neregistrované léčivé přípravky, které však zároveň „*nejsou získané biotechnickými postupy či nejde o přípravky, které obsahují látky lidského či zvířecího původu*“.²⁰⁰

¹⁹⁷ Srov. LIBRARY OF CONGRESS. *European Union: New Regulation on Clinical Trials*. Sdělení ze dne 17. 4. 2014. [online]. Dostupné z: <http://www.loc.gov/law/foreign-news/article/european-union-new-regulation-on-clinical-trials/>.

¹⁹⁸ Srov. JACKSON, E., op. cit., s. 513.

¹⁹⁹ Srov. KRÁL, J. *Etické komise ve zdravotnictví jako kolegiální orgány*. In: ZDRAŽILOVÁ, P.; KLIKOVÁ, A. (eds.). *Kolegiální orgány ve veřejné správě: sborník z mezinárodní konference : sborník ze 7. letní mezinárodní konference uskutečněné pod záštitou JUDr. Pavla Varvařovského, veřejného ochránce práv a prof. JUDr. Naděždy Rozehnalové. CSc., děkanky Právnické fakulty Masarykovy univerzity ve dnech 24. a 25. června 2013*. Brno: Kancelář veřejného ochránce práv, c2013. ISBN 978-80-904579-9-7, s. 88-95.

²⁰⁰ § 55 odst. 5 zákona o léčivech.

Tento ohlašovací režim je zajímavý zejména tím, že je s ním spojen, v českém právu dosud poměrně ojedinělý, fenomén právní fikce,²⁰¹ která *ex lege* způsobuje účinky vydání pozitivního správního rozhodnutí v případě, kdy Ústav v požadované lhůtě žádost zadavatele „*nezamítne a neoznámí zadavateli, že klinické hodnocení se zamítá.*“²⁰² Smyslem této zákonné konstrukce je učinit ohlašovací řízení rychlejší a méně administrativně náročné, jelikož v praxi nejsou s těmito druhy studií spojena tak vysoká rizika jako s běžným klinickým hodnocením.

Účelem druhého typu řízení je vydání konstitutivního rozhodnutí, v zákoně o léčivech označeném jako „*povolení*“.²⁰³ Zákon o léčivech přitom v § 55 odst. 6 používá negativní výčet případů použití tohoto typu řízení, když stanovuje, že tento režim se použije pro všechny ostatní případy, které nespádají pod ohlašovací režim dle § 55 odst. 5 zákona.

Nad to odstavec 6 dále demonstrativně vypočítává okruh případů, kdy klinické hodnocení spadá pod povolovací režim, přičemž jde zejména o takové klinické hodnocení „*v němž hodnocené léčivé přípravky mají povahu genové terapie, somatické buněčné terapie včetně xenogenní buněčné terapie nebo obsahují geneticky modifikované organismy*“. Zároveň zde zákon o léčivech stanovuje absolutní zákaz vydání povolení klinickému hodnocení majícímu povahu genové terapie, „*jejímž výsledkem je modifikace genetické identity subjektu hodnocení*“.

6.1.1. Působnost správního řádu na řízení před Ústavem

Obecnou úpravu správního řízení obsahuje zákon č. 500/2004 Sb., správní řád, přičemž právní předpisy ze zvláštní části správního práva mohou upravovat jednotlivé druhy řízení odlišně.

Definici správního řízení obsahuje § 9 správního řádu stanovující, že: „*Správní řízení je postup správního orgánu, jehož účelem je vydání rozhodnutí, jímž se v určité věci zakládají, mění nebo ruší práva anebo povinnosti jmenovitě určené osoby nebo jímž se v určité věci prohlašuje, že taková osoba práva nebo povinnosti má anebo nemá*“. Lze

²⁰¹ HENDRYCH, D. a kol., op. cit., s. 160.

²⁰² § 55 odst. 5 zákona o léčivech.

²⁰³ Tento druh správního aktu je z pohledu správněprávní nauky možné označit za „*povolení*“, jelikož adresát (zde zadavatel) má při splnění všech zákonem požadovaných podmínek právní nárok na jeho vydání a Ústav má možnost stanovit meze výkonu povolované činnosti. Srov. HENDRYCH, D. a kol., op. cit., s. 141.

shrnout, že činnost Ústavu při vydávání povolení k zahájení klinického hodnocení tyto zákonné znaky naplňuje a můžeme ji tedy označit za správní řízení ve smyslu správního řádu, jelikož Ústav při povolování klinického hodnocení rozhoduje o právech a povinnostech každého zadavatele studie jako jednotlivce.

V případě kolize úpravy správního řádu a jiného zákona se uplatní pravidlo obsažené v § 1 odst. 2 správního řádu zakotvující subsidiaritu správního řádu vůči zvláštní úpravě obsažené v jiném zákoně.

V případě takovéto kolize právních úprav je možné rozlišovat několik způsobů řešení vztahů nastalých mezi správním řádem a zvláštním zákonem, přičemž základním kritériem je, zdali speciální zákonná úprava nahrazuje ustanovení správního řádu jen částečně nebo jako celek, či jestli odkazuje na jinou zvláštní úpravu správního řízení. V takovém případě se úprava obsažená ve správním řádu:

„– neuplatní vůbec, protože není dána jeho působnost (například zadávací „řízení“ podle zákona o veřejných zakázkách, které není správním řízením, nebo vyřizování stížností netýkající se výkonu veřejné správy),

– neuplatní vůbec, protože zvláštní zákon obsahuje vlastní komplexní procesní úpravu (například daňové řízení),

– neuplatí vůbec, protože zvláštní zákon sice neobsahuje vlastní komplexní procesní úpravu, ale odkazuje na komplexní procesní úpravu jiného zákona než správního řádu (tak to činí například § 22 odst. 13 ÚzmRoz, který odkazuje na použití daňového řádu),

– uplatní se podpůrně (subsidiárně), tedy vlastně částečně, pokud zvláštní zákon upravuje určité procesní otázky, nikoli však v celém rozsahu,

– uplatní se plně, pokud zvláštní zákon neupravuje procesní otázky vůbec (zda se jedná o plné či podpůrné použití správního řádu, je někdy pouze věcí úhlu pohledu, zda je posuzován vztah dvou právních předpisů jako celku nebo jeho jednotlivých částí, paragrafů či ustanovení jednotlivých paragrafů; z pohledu jednotlivých paragrafů či ustanovení jednotlivých paragrafů je možné zpravidla hovořit o plném použití správního řádu například v otázce základních zásad činnosti správních orgánů).“²⁰⁴

V případě vydávání povolení k zahájení klinického hodnocení Ústavem zákon o léčivech explicitně nevyklučuje použití správního řádu jako celku, ani neobsahuje vlastní

²⁰⁴ JEMELKA, L.; PONDĚLNÍČKOVÁ, K.; BOHADLO, D. *Správní řád. Komentář*. 5. vydání. Praha : C. H. Beck, 2016. ISBN 978-80-7400-607-4, s. 12.

komplexní úpravu, či odkaz na jinou procesní úpravu; výslovně stanovuje jen některé dílčí odchylky.²⁰⁵

Lze tedy dovodit, že správní řád se na řízení před Ústavem použije subsidiárně k zákonu o léčivech, přičemž výsledkem tohoto řízení je tak vždy rozhodnutí ve smyslu ustanovení § 67 správního řádu, jelikož Ústav, zde jako správní orgán²⁰⁶ „v určité věci zakládá, mění nebo ruší práva anebo povinnosti jmenovitě určené osoby nebo v určité věci prohlašuje, že taková osoba práva nebo povinnosti má anebo nemá, nebo v zákonem stanovených případech rozhoduje o procesních otázkách“.

6.1.2. Opravné prostředky proti rozhodnutí Ústavu

Zákon o léčivech problematiku opravných prostředků přímo neupravuje a ani nevylučuje použití správního řádu. Z tohoto důvodu se tak plně uplatní úprava odvolacího řízení obsažená v ustanovené § 81 a násl. správního řádu. Odvolacím správním orgánem, který odvolací řízení vede je v tomto případě Ministerstvo zdravotnictví ČR.

V případě, že ministerstvo odvolání zadavatele nevyhoví, má zadavatel studie rovněž možnost obrátit se na správní soudnictví s žalobou proti rozhodnutí správního orgánu podle § 65 a násl. zákona č. 150/2002 Sb., soudní řád správní.²⁰⁷

6.2. Stanovisko etické komise

V České republice funguje v současnosti pro klinické hodnocení humánních léčiv přes 80 etických komisí,²⁰⁸ z nichž je 11 ustaveno za etické komise pro multicentrické klinické hodnocení.²⁰⁹

Etický přezkum zajišťovaný těmito komisemi není v oblasti zdravotnictví ničím ojedinělým. Kromě zákona o léčivech upravují působení etické komise pro jiné oblasti zdravotnictví taktéž další právní předpisy.²¹⁰ V praxi tak tatáž etická komise sestávající ze stejných osob vykonává působnost podle různých zákonů (např. zákon o

²⁰⁵ Srov. § 55 odst. 3 písm. a) a b) zákona o léčivech.

²⁰⁶ Srov. § 1 odst. 1 správního řádu.

²⁰⁷ Je však třeba poznamenat, že v praxi zadavatelé tuto možnost ochrany ve správním soudnictví příliš nevyužívají, o čemž svědčí i naprosto minimální počet rozhodnutí týkající se této problematiky.

²⁰⁸ Srov. <http://www.sukl.cz/sukl/eticke-komise-ustavene-pri-zdravotnickych-zarizenich>.

²⁰⁹ Srov. <http://www.sukl.cz/sukl/eticke-komise-pro-multicentricka-klinicka-hodnoceni>.

²¹⁰ Právní podklad k této praxi poskytuje ustanovení § 53 odst. 2 zákona o léčivech.

zdravotnických prostředcích,²¹¹ transplantační zákon²¹² nebo zákon o specifických zdravotních službách²¹³), přičemž „pokaždé se sice právní úprava v detailech liší, nicméně obecný účel je prakticky shodný“.²¹⁴ Pro úplnost je nutné zmínit také etickou komisi působící mimo oblast zdravotnictví, kterou je Etická komise České republiky pro ocenění účastníků třetího odboje a odporu proti komunismu, jejíž smysl a úprava se však značně liší od pojetí etické komise v rámci výzkumu humánních léčiv.²¹⁵

Předtím, než se zaměříme přímo na posouzení otázek spojených s nejasnou právní povahou souhlasného stanoviska, které tyto etické komise vydávají, bude nutné blíže rozebrat hlavní aspekty fungování komisí a nastínit některé sporné otázky vyplývající ze současné právní úpravy klinického hodnocení humánních léčiv. Tento exkurs je nezbytný pro úplné pochopení všech souvislostí promítajících se v činnosti tohoto zvláštního institutu a jeho právní úpravy v zákoně o léčivech.

6.2.1. Účel etické komise a záruky její nezávislosti

Dle § 53 odst. 1 zákona o léčivech je etická komise „*nezávislý orgán tvořený odborníky z oblasti zdravotnictví a osobami bez vzdělání z oblasti lékařství*“, přičemž povinností tohoto kolegiálního orgánu v rámci klinického výzkumu humánních léčiv je „*chránit práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení*“, což komise činí zejména poskytnutím stanoviska k protokolu klinického hodnocení, osobě zkoušejícího a k dokumentům a informacím poskytovaným subjektům hodnocení.

Tento okruh povinností je stanoven poměrně vágně, přičemž ze samotné dikce zákona není příliš patrné, že primární rolí etické komise by neměl být pouhý přezkum zákonem stanovených požadavků, který primárně vykonává Ústav, ale nezávislé posouzení klinického hodnocení z odborného hlediska, k čemuž je komise na rozdíl od Ústavu

²¹¹ Zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích.

²¹² Zákon č. 285/2002 Sb., transplantační zákon.

²¹³ Zákon č. 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách.

²¹⁴ KRÁL, J. *Etické komise ve zdravotnictví jako kolegiální orgány*. In: ZDRAŽILOVÁ, P; KLIKOVÁ, A. (eds.). *Kolegiální orgány ve veřejné správě: sborník z mezinárodní konference : sborník ze 7. letní mezinárodní konference uskutečněné pod záštitou JUDr. Pavla Varvařovského, veřejného ochránce práv a prof. JUDr. Naděždy Rozehnalové. CSc., děkanky Právnické fakulty Masarykovy univerzity ve dnech 24. a 25. června 2013*. Brno: Kancelář veřejného ochránce práv, c2013. ISBN 978-80-904579-9-7, s. 89.

²¹⁵ Srov. KRYSKA, D. *Svěření rozhodovací pravomoci „rozkladovým“ komisím jako nový jev v českém správním řízení*. In: ZDRAŽILOVÁ, P; KLIKOVÁ, A. (eds.). *Kolegiální orgány ve veřejné správě: sborník z mezinárodní konference : sborník ze 7. letní mezinárodní konference uskutečněné pod záštitou JUDr. Pavla Varvařovského, veřejného ochránce práv a prof. JUDr. Naděždy Rozehnalové. CSc., děkanky Právnické fakulty Masarykovy univerzity ve dnech 24. a 25. června 2013*. Brno: Kancelář veřejného ochránce práv, c2013. ISBN 978-80-904579-9-7, s. 62-63.

odborně vybavena po personální stránce. Etická komise by se tak při své činnosti měla zabývat zejména etickými a odbornými aspekty studie, poněvadž ty jsou hlavním důvodem její existence v současném právním řádu.

Rostoucí míra byrokratizace provázející činnost etických komisí a vytrácení se neformálního odborně-etického posouzení studie byla patrná již v době před přijetím současného zákona o léčivech, což bylo právní teorií již tehdy vnímáno značně negativně.²¹⁶

Lze tedy konstatovat, že v praxi vzniká paritní přezkum stejných náležitostí při povolení klinického hodnocení jak Ústavem, tak etickými komisemi, které tím překračují rámec své primárně vytyčené působnosti, což vede k dalším administrativním nárokům na zadavatele.

Nastalou situaci pozitivně neovlivnila ani snaha zákonodárce učinit etický přezkum méně formalizovaný vložením ustanovení do § 53 odst. 1 zákona o léčivech, podle kterého etická komise v klinickém hodnocení „*není správní orgán a na vydání stanoviska a postup etické komise se správní řád nevztahuje*“. Toto formální vynětí činnosti etické komise z režimu nastaveného ve správním řádu bez jakéhokoliv výslovného stanovení jiné procesní úpravy nebo odkazu na procesní úpravu jiného zákona, tak minimálně na teoretické úrovni, otevírá řadu dosud uspokojivě neřešených otázek, kterými se budeme níže zabývat.

Zákon o léčivech a směrnice 2001/20/ES²¹⁷ taktéž kladou důraz na „*nezávislost*“ etické komise, aniž by stanovovaly, v jakém smyslu má být nezávislost v praxi provedena a nestanovují ani žádné její záruky. Vymezení podstaty nezávislosti orgánu vykonávajícího etický přezkum klinických studií se tak blíže věnují jen některé mezinárodní dokumenty,²¹⁸ které nezávislost chápou ve smyslu nezávislosti členů komise na výzkumném týmu a sponzorovi dané studie.

Avšak nezávislost etické komise, dle zákona o léčivech bez faktických záruk,²¹⁹ zůstává v podstatě jen prázdným prohlášením. Vzhledem k tomu, že komisi působící v daném místě klinického hodnocení může zřídit nejvyšší orgán tohoto místa hodnocení

²¹⁶ Srov. KŘEPELKA, F., op. cit., s. 121.

²¹⁷ Srov. čl. 2 písm. k) směrnice 2001/20/ES.

²¹⁸ Srov. odst. 13 Helsinské deklarace nebo CIOMS Guideline 2 *Ethical Review Committees*. s. 27.

²¹⁹ Pokud pomineme způsob ustavení členů etické komise do funkce dle věty druhé ustanovení § 53 odst. 2 zákona o léčivech.

(např. generální ředitel dané nemocnice nebo předseda jejího představenstva),²²⁰ lze o skutečné nezávislosti členů komise hovořit snad jen u etické komise ustavené Ministerstvem zdravotnictví ČR.²²¹

Takovéto střety zájmů daného místa klinického hodnocení a dalších osob s nimi propojených, byly již v minulosti kritizovány,²²² přičemž dle novely zákon o léčivech zákonem č. 66/2017 Sb. dojde k řešení problému nezávislosti etických komisí nahrazením všech etických komisí pro klinické hodnocení jedinou etickou komisí, jejíž nezávislost bude posílena tím, že tato „centrální“ etická komise bude nadále orgánem Ústavu a místa klinického hodnocení nebudou mít na její personální obsazení již žádný vliv.²²³

Pro doplnění uveďme, že nezávislost lze chápat rovněž v tom smyslu, že etická komise zřízená dle zákona o léčivech nemá nad sebou žádný nadřízený orgán, který by její rozhodování jakkoliv korigoval, ať už prostřednictvím výkonu dozorové či přezkumné činnosti nebo by vůči ní působil jako odvolací orgán.

6.2.2. Ustavení etické komise

Ustavujícím subjektem etické komise může být podle zákona o léčivech pouze Ministerstvo zdravotnictví ČR²²⁴ nebo poskytovatel zdravotních služeb, který je místem klinického hodnocení, přičemž takto zřízená etická komise může působit i pro jiná místa klinického hodnocení. Na základě své žádosti může být etická komise ustavena rozhodnutím ministerstva za etickou komisi vydávající stanoviska k multicentrickým klinickým hodnocením.²²⁵

Zřizovatel etické komise je povinen zajistit podmínky pro její činnost a rovněž vydává zakladatelský dokument označený zpravidla jako „*statut etické komise*“ a její „*jednací řád*“, který blíže upravuje procesní aspekty její činnosti. Z pohledu správněprávní

²²⁰ Srov. čl. 4.2 Statutu Etické komise VFN. Dostupné z: <http://www.fnmotol.cz/odborna-verejnost/eticka-komise/statut/>. a čl. 3 Statutu a Jednacího řádu Etické komise nemocnice České Budějovice, a.s. Dostupné z: http://www.nemcb.cz/upload/files/Statut_a_Jednaci_rad_Eticke_komise.pdf.

²²¹ § 53 odst. 1 zákona o léčivech.

²²² K podobnému střetu zájmů zkoušejícího srov. FIALÍKOVÁ, M., op. cit., s. 18-19.

²²³ Srov. § 53 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

²²⁴ V takovém případě jmenuje dle § 53 odst. 1 zákona o léčivech členy komise ministr zdravotnictví.

²²⁵ § 53 odst. 3 zákona o léčivech.

nauky není zcela jisté, jakou povahu tyto dokumenty mají, přičemž se svou povahou zřejmě nejvíce přibližují formě jiného abstraktního aktu.²²⁶

6.2.3. Členství v etické komisi

Ustavením etické komise se rozumí písemné jmenování členů etické komise.²²⁷ Před tímto jmenováním musí členové etické komise vyjádřit vůči ustanovujícímu subjektu písemný souhlas, obsahující náležitosti uvedené v § 53 odst. 2 zákona o léčivech.

Etická komise působí jako kolegiální orgán tvořený odborníky z oblasti zdravotnictví, kteří garantují odbornou složku rozhodování komise a osobami bez vzdělání z oblasti lékařství.²²⁸ Minimální počet členů komise je pět osob s odpovídající kvalifikací, přičemž tuto podmínku nestanovuje přímo zákon o léčivech, ale prováděcí vyhláška o správné klinické praxi v § 3 odst. 1. Dostupná literatura přitom klade značný důraz na zamezení střetu zájmů vědeckých pracovníků účastnících se klinického hodnocení v roli zkoušejících a členů etické komise, kteří vykonávají nad činností zkoušejícího dohled.²²⁹

Vnesení laického prvku do etického přezkumu obsahuje věta druhá ustanovení § 53 odst. 2 zákona o léčivech stanovující, že minimálně jeden člen komise musí být bez zdravotnického vzdělání a další člen komise musí být osobou, která není v pracovněprávním nebo obdobném poměru znamenajícím závislost na zřizovateli této etické komise. Zde se jedná o v podstatě doslovné převzetí minimálních požadavků obsažených v doporučujících mezinárodních dokumentech o správné klinické praxi,²³⁰ v češtině dostupných v pokynu Ústavu KLH-11 verze 1.²³¹ Taktéž se jedná o naplnění požadavku CIOMS Guideline, která požaduje účast nejen odborně vzdělaných osob z oboru lékařství a lékárenství, ale i etiky, práva a také účast úplných laiků.²³²

Cílem této úpravy je pro posouzení studie získat širší názorové spektrum reflektující také poznatky jiné skupiny obyvatel, než kterou jsou medicínští specialisté. Toto kritérium česká úprava dozajista naplňuje, na druhou stranu ale úplně rezignuje na proporční zastoupení obou pohlaví a zastoupení specifických skupin osob (např.

²²⁶ Srov. HENDRYCH, D. a kol., op. cit., s. 128-132.

²²⁷ § 3 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi.

²²⁸ § 53 odst. 1 zákona o léčivech.

²²⁹ Srov. KRÁL, J., op. cit., s. 87.

²³⁰ Srov. bod 3.2.1. ICH Guideline E6(R1).

²³¹ Srov. bod 3.2.1. pokynu Ústavu KLH-11 verze 1.

²³² CIOMS Guideline 2 *Ethical Review Committees*. s. 27.

národnostních menšin) na procesu etické revize. Je tedy otázkou, zdali tato úprava skutečně a dostatečně naplňuje požadavky objektivního zhodnocení všech etických aspektů přezkumu.

Pro srovnání, Velká Británie, považována za jednu z vedoucích zemí v oblasti výzkumu léčiv se značně progresivní právní úpravou,²³³ zakotvila požadavek na vyvážené zastoupení obou pohlaví a proporční zastoupení všech věkových skupin obyvatelstva. Zároveň musí být při obsazování míst v etické komisi brány v potaz etnické skupiny a zdravotně znevýhodnění.²³⁴ Britská právní teorie dokonce poukazuje rovněž na vhodnost zahrnout do rozhodování komisí také pacientské organizace²³⁵ a potřebu omezit délku funkčního období členů komise.²³⁶

V tomto světle je tak možné považovat nedávnou novelu zákona o léčivech za svým způsobem promarněnou příležitost, jelikož ustanovení § 53b zákona o léčivech ve znění zákona č. 66/2017 Sb. nepřináší v otázce složení etické komise žádné zásadní novinky. Je tedy stále otevřenou otázkou, zdali by se zákonná kritéria na proporční zastoupení různých skupin obyvatelstva v rámci etického přezkumu klinického hodnocení neměla v budoucnu rozšířit právě třeba po vzoru Velké Británie.²³⁷

6.2.4. Jednání etické komise a její právní povaha

Dle § 4 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi je možné stanovisko ke klinické studii vydat pouze na předem ohlášených schůzích, přičemž pro usnášení schopnost komise je nutná přítomnost alespoň pěti členů komise, z nichž alespoň jeden nemá zdravotnické vzdělání ani odbornou vědeckou kvalifikaci a další jeden člen nesmí být v pracovněprávním nebo obdobném poměru, vztahu či závislém postavení vůči poskytovateli, kde bude studie probíhat.

Své stanovisko mohou vyjádřit pouze členové, kteří se účastní projednávání daného klinického hodnocení a zároveň jsou s ním obeznámeni, přičemž je ale možné a

²³³ ASOCIACE INOVATIVNÍHO FARMACEUTICKÉHO PRŮMYSLU. *Nová právní úprava i temné stíny klinických hodnocení* [online]. 25. 1. 2016 [cit. 17. 4. 2017]. Dostupné z: <http://www.aifp.cz/cs/o-nas/napsali-o-nas/nova-pravni-uprava-i-temne-stiny-klinicky-hodnoceni/>.

²³⁴ Srov. STAUCH, M.; WHEAT, K., op. cit., s. 492.

²³⁵ JACKSON, E., op. cit., s. 482.

²³⁶ GRUBB, A. a kol., op. cit., s. 734.

²³⁷ K výše uvedeným výtkám je však třeba poznamenat, že statuty a jednací řády některých etických komisí se snaží zmíněné nedostatky kompenzovat rozšířením zákonných kritérií na proporční zastoupení různých skupin obyvatelstva. Srov. čl. 4 odst. 2 Statutu a jednacího řádu Oblastní nemocnice Příbram a.s. Dostupné z: <http://www.nemocnicepribram.cz/pdf/ek/saj.pdf>.

v některých případech dokonce žádoucí, aby si pro získání názoru komise přizvala i další odborníky, kteří jsou vázáni mlčenlivostí o informacích a skutečnostech, které se zde dozví.

Zajímavou otázkou, která stojí za bližší prozkoumání, je účast veřejnosti na jednání komise. Vyhláška o správné klinické praxi totiž otázku způsobu jednání v komisi upravuje jen jediným ustanovením²³⁸ odkazujícím na písemné pracovní postupy (zde myšleno statuty a jednací řády etické komise); pouze v § 4 odst. 1 stanovuje, že přijímání stanoviska se neúčastní zkoušející.

Řada těchto statutů obsahuje ustanovení vylučující veřejnost z jednání komise, vyjma samotného hlasování, které je vždy veřejné.²³⁹ Vyloučení veřejnosti z jednání komise není ani v jiných státech ničím neobvyklým, ač třeba ve Velké Británii toto bylo v minulosti zdrojem kritiky, přičemž hlavním argumentem bylo poukázání na právo veřejnosti na přístup k informacím.²⁴⁰

Proti tomuto názoru lze argumentovat ochranou osobních údajů²⁴¹ osob zúčastněných na studii a také ochranou obchodního tajemství zadavatele, které je zpravidla obsaženo v některých dokumentech předkládaných komisi. Můžeme tedy uzavřít, že vyloučení veřejnosti z jednání komise je v souladu s objektivním právem a má svoji opodstatněnost.

Pravidla pro jednání etické komise jsou upraveny jen velmi stroze ve vyhlášce o správné klinické v praxi,²⁴² která odkazuje na další úpravu fungování komisí stanovenou statutem a jednacím řád etické komise, které vydává zřizovatel. Zákon o léčivech ani vyhláška o správné klinické praxi ale kupříkladu vůbec neupravují zřízení funkce předsedy etické komise a jeho možné pravomoci, přičemž tuto úpravu nechávají plně v gesci písemných pracovních postupů, kterým je však možné vytknout, že zpravidla upravují činnost komisí jen v té nejobecnější rovině a řadu otázek ponechávají zcela neupravených.²⁴³

²³⁸ § 4 odst. 2 vyhlášky o správné klinické praxi.

²³⁹ Srov. čl. 3.2 Statutu Etické komise VFN. Dostupné na: <http://www.vfn.cz/o-nemocnici/eticka-komise-vfn/statut-eticke-komise-vfn/>. nebo čl. 4 Statutu a Jednacího řádu Etické komise nemocnice České Budějovice, a.s. Dostupné z: http://www.nemcb.cz/upload/files/Statut_a_Jednaci_rad_Eticke_komise.pdf.

²⁴⁰ GRUBB, A. a kol., op. cit., s. 736.

²⁴¹ Srov. čl. 10 sdělení č. 96/2001 Sb. m. s., Úmluva o lidských právech a biomedicině.

²⁴² Srov. § 4 vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁴³ Takovouto typickou otázkou je například vyloučení člena etické komise z rozhodování pro podjatost.

Logicky se tak nabízí subsidiární užití institutů obsažených v správním řádu,²⁴⁴ avšak nesmíme zapomenout, že jeho aplikaci vylučuje přímo zákon o léčivech, když stanovuje že: „*Etická komise není správní orgán a na vydávání stanoviska a postup etické komise se správní řád nevztahuje.*“²⁴⁵ Nutno podotknout, že zákon přitom neobsahuje vlastní komplexní procesní úpravu a ani neodkazuje na užití zvláštní procesní úpravy podle jiného zákona. Tuto úpravu je přitom z pohledu ostatních výše zmíněných zákonů upravujících činnost etických komisí ve zdravotnictví, možné označit za anomálii, jelikož dle těchto jiných zákonů jsou etické komise správním orgánem ve smyslu § 1 odst. 1 správního řádu, přičemž žádná výlučka z obecného správního řízení v nich uvedena není.

Lze tedy konstatovat, že jednání etické komise podle zákona o léčivech není z formálního hlediska správním řízením, avšak nesmíme zapomenout, že minimálně základní zásady činnosti správních orgánů obsažené v § 2 až 8 správního řádu se podle ustanovení § 177 odst. 1 správního řádu použijí i tehdy, pokud zvláštní zákon vylučuje použití správního řádu jako celku. Důvodem je „*zajištění alespoň elementární právní úpravy správního řízení i tam, kde je vyloučena aplikace správního řádu, aby byl naplněn čl. 2 odst. 3 Úst, resp. čl. 2 odst. 2 LPS, upravující vázanost veřejné moci zákonem*“.²⁴⁶ Tyto základní zásady řízení totiž disponují „*určitým nadzákonným charakterem*“ a měly by být přítomny při činnosti veřejné správy vždy.²⁴⁷

Avšak vzhledem k tomu, že zákon o léčivech neobsahuje vlastní procesní úpravu pro přijetí souhlasného stanoviska a zároveň ani neobsahuje odkaz na procesní úpravu podle jiného zákona, subsidiárně²⁴⁸ se uplatní procesní úprava podle správního řádu.²⁴⁹

Výše nastíněný závěr též dokresluje tvrzení, že i v případě, kdy zvláštní zákon (zde zákon o léčivech) formálně vylučuje užití ustanovení správního řádu o správním řízení jako celku, nerozumí se tím, že je vyloučen správní řád jako celek, „*ale pouze část druhá a třetí správního řádu, které správní řízení upravují*“.²⁵⁰ Tedy lze uzavřít, že z materiálního pohledu se na postup etické komise ustanovení správního řádu obecně

²⁴⁴ Kupříkladu zvláštní úpravy řízení před kolegiálním orgánem podle ustanovení § 134 správního řádu.

²⁴⁵ § 53 odst. 1 zákona o léčivech.

²⁴⁶ Srov. JEMELKA, L.; PONDĚLNÍČKOVÁ, K.; BOHADLO, D., op. cit., s. 866.

²⁴⁷ Tamtéž. s. 866.

²⁴⁸ Srov. § 1 odst. 2 správního řádu

²⁴⁹ Část druhá a třetí správního řádu.

²⁵⁰ Tamtéž. s. 13.

užijí s výjimkou případů, kdy zákon o léčivech obsahuje vlastní zvláštní úpravu ve smyslu ustanovení § 1 odst. 2 správního řádu.

Etická komise dále není *ex lege* správním orgánem (z formálního hlediska), avšak ani tento závěr nemůže z materiálního hlediska obstát vzhledem k faktu, že komise v souladu s ustanovením § 1 odst. 1 správního řádu, vykonává působnost v oblasti veřejné správy, kterou jí svěřuje zákon o léčivech, a to proto, že přímo rozhoduje o právech a povinnostech všech fyzických a právnických osob zúčastněných na klinickém hodnocení.

Etickou komisi tedy zřejmě můžeme podle dikce ustanovení § 1 odst. 1 správního řádu označit za „jiný orgán“.²⁵¹ Tuto otázku lze tedy uzavřít konstatováním, že materiálně je možné etickou komisi označit za správní orgán ve smyslu správního řádu.

6.2.4.1. Etická komise jako kolegiální orgán

Pokud tedy můžeme etickou komisi podle zákona o léčivech označit za správní orgán ve smyslu § 1 odst. 1 správního řádu, na jejíž postup se subsidiárně uplatní procesní úprava obsažená ve správním řádu, nabízí se k dalšímu rozboru otázka, zdali je možné tuto komisi označit za kolegiální orgán, na který se uplatní speciální procesní úprava pro vedení správního řízení před kolegiálním orgánem podle ustanovení § 134 správního řádu.

K rozlišování pojmu kolegiální a monokratický orgán ve správním právu se vyjadřují již Hoetzel a Weyer, kteří k tomuto problému uvádějí: „*Při zásadě monokratické tvoří rozhodující vůli úřadu jediná fyzická osoba. Při zásadě kolegiální tvoří se vůle úřadu hromadným usnášením několika osob fyzických, a to zpravidla hlasováním ve sboru. Při monokratickém principu záleží na tom, že rozhoduje vůle jediné fyzické osoby a že spolupůsobení jiných fyzických osob (referentů apod.) má jen povahu pomocných úkonů. Tyto pomocné úkony projevují se ve formě dělby práce. Přednosta úřadu monokratického odpovídá právně z veškeré činnosti úřadu. Vůli úřadu kolegiálního tvoří několik fyzických osob zároveň a jejich projevy jsou právně rovnocenné.*“²⁵²

²⁵¹ Srov. VEDRAL, J. *Správní řád: komentář*. 2., aktualiz. a rozš. vyd. Praha: BOVA POLYGON, 2012. ISBN 978-80-7273-166-4, s. 34.

²⁵² HOETZEL, J.; Weyer, F. *Slovník veřejného práva československého. Svazek V*. Brno: Nakladatelství Rovnost, 1948 (reprint, Praha: Eurolex Bohemia, 2000). ISBN 80-902752-4-9, s. 103.

Správní řád přitom chápe kolegiálním orgánem takový správní orgán, který sestává z více členů a který rozhoduje ve sboru.²⁵³

Vzhledem k tomu, že etická komise podle zákona o léčivech²⁵⁴ tyto náležitosti splňuje, můžeme ji označit za kolegiální orgán ve smyslu správního úřadu. Z tohoto důvodu se tak subsidiárně uplatní právní úprava řízení před kolegiálním orgánem dle § 134 správního řádu v těch případech, kdy zákon o léčivech nestanoví jinou zvláštní úpravu. Použití ustanovení § 134 správního řádu tak vyplňuje mezery, které zákon o léčivech ani vyhláška o správné klinické praxi blíže neupravují; mezi ně patří kupříkladu již výše zmíněné postavení a pravomoci předsedy etické komise²⁵⁵ nebo námitka podjatosti člena etické komise.

6.2.5. Stanovisko Etické komise

Jak již bylo uvedeno výše, zákon o léčivech²⁵⁶ výslovně podmiňuje zahájení klinického hodnocení léčivých přípravků souhlasným stanoviskem vydaným etickou komisí.

Okruh osob oprávněných k podání žádosti o vydání souhlasného stanoviska vyhláška o správné klinické praxi taxativně zužuje pouze na zkoušejícího nebo zadavatele konkrétní studie.²⁵⁷ Spolu s žádostí je třeba komisi předložit také řadu dokumentů, které blíže specifikuje vyhláška v § 5 odst. 2. Zákon o léčivech v § 53 odst. 7 stanovuje řadu kritérií, která musí etická komise při přípravě svého stanoviska zohlednit.

Účelem přezkumu etické komise je nejen ochrana samotného zdraví subjektů hodnocení, ale též důstojnosti a vůle každého jedince účastnícího se studie dobrovolně; souhlasné stanovisko může být vydáno jen pokud „*předvídatelná rizika a obtíže pro subjekty hodnocení jsou vyváženy předpokládanými přínosy pro subjekty hodnocení i pro další potenciální pacienty*“.²⁵⁸

²⁵³ Srov. § 131 odst. 4 zákona o léčivech.

²⁵⁴ Srov. § 53 odst. 1 zákona o léčivech.

²⁵⁵ Za zmínku stojí, že v budoucnu bude funkce předsedy etické komise a předsedů a místopředsedů skupin etické komise výslovně upravena přímo zákonem o léčivech. Srov. § 53a odst. 2 nebo § 53c odst. 2 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

²⁵⁶ § 55 odst. 1 zákona o léčivech.

²⁵⁷ § 5 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁵⁸ § 52 odst. 3 písm. a) zákona o léčivech.

Etická komise je obecně povinna vydat předmětné stanovisko do 60 dnů²⁵⁹ od doručení žádosti, přičemž tuto lhůtu je možné prodloužit.²⁶⁰ K obsahu stanoviska se zákon nijak blíže nevyjadřuje, podrobně jej upravuje vyhláška o správné klinické praxi v § 5 odst. 7. Náhradu účelně vynaložených odborných nákladů spojených s vydáním rozhodnutí vždy hradí zadavatel studie.²⁶¹

6.2.5.1. Stanoviska v multicentrickém klinickém hodnocení

Zvláštní proces vydávání stanoviska, respektive stanovisek, je zákonem o léčivech upraven pro multicentrické klinické hodnocení, přičemž § 54 odst. 1 stanovuje, že pro multicentrická klinická hodnocení, která mají být provedena v České republice, předkládá zadavatel žádost o souhlasné stanovisko jen jediné etické komisi pro multicentrická hodnocení. Současně ale předloží žádost o souhlasné stanovisko všem místním etickým komisím ustaveným poskytovateli zdravotních služeb v plánovaných místech daného klinického hodnocení.

Jak již bylo předestřeno výše, zákon o léčivech nezakládá přímý vztah nadřízenosti multicentrických etických komisí vůči místním etickým komisím, čímž by byla ohrožena nezávislost místní etické komise, avšak stanovuje řadu podmínek pro fungování tohoto dvoustupňového procesu. V případě, kdy multicentrická komise vydá souhlasné stanovisko k provedení studie, není již místní komise oprávněna vyžadovat změny v jejím návrhu.²⁶²

Naopak v situaci, kdy multicentrická komise vydá stanovisko souhlasné, avšak místní etická komise vydá nesouhlasné stanovisko, pak studie může proběhnout ve všech místech klinického hodnocení, vyjma tohoto jediného místa, kde se místní etická komise vyjádřila k dané studii negativně.

Zadavatel má v případě multicentrického klinického hodnocení úplnou volnost v rozhodnutí, zdali nejprve podá žádost o souhlasné stanovisko multicentrické nebo místním etickým komisím. Podobně, jako nelze dovodit vztah subsumpce či řetězení mezi povolením Ústavu a souhlasným stanoviskem etické komise obecně, nelze ani

²⁵⁹ Vychází z čl. 6 odst. 5 směrnice 2001/20/ES a § 53 odst. 9 zákona o léčivech.

²⁶⁰ § 53 odst. 9 zákona o léčivech.

²⁶¹ § 53 odst. 6 zákona o léčivech.

²⁶² § 54 odst. 3 zákona o léčivech.

v případě vztahu stanoviska multicentrické a místní etické komise hovořit o takovýchto vazbách správních aktů.

Tyto akty stojí vůči sobě navzájem naprosto nezávisle, případné vydání nesouhlasného stanoviska multicentrické komise nezneplatňuje *ex lege* souhlasné stanovisko místní etické komise, pouze způsobuje, že klinické hodnocení nelze na území České republiky provést. Multicentrická etická komise nepůsobí jako nadřízený orgán vůči místním etickým komisím a nepřísluší jí nad nimi vykonávat jakoukoliv formu dozoru, či přezkoumávat jejich rozhodnutí.

K výše uvedenému pro úplnost ještě zmiňme speciální postup pro případy multicentrického klinického hodnocení probíhajícího souběžně v několika státech Unie (v praxi se jedná zejména o fázi III). V takovém případě formuluje jednotné stanovisko za Českou republiku Ústav, přičemž jeho stanovisko může být souhlasné, pouze pokud multicentrická etická komise a Ústav sám vydaly k povolované studii souhlasná stanoviska.²⁶³

Je tedy patrné, že stávající dvoustupňový model etického přezkumu je poněkud nepřehledný a vyvolává řadu otázek, jak kolem právní povahy souhlasného stanoviska²⁶⁴ tak případných opravných prostředků.

6.2.5.2. Právní povaha stanoviska etické komise

Zákon o léčivech sice v § 54 odst. 1 stanovuje, že: „*etická komise není správním orgánem a na vydání stanoviska a postup etické komise se správní řád nepoužije*“, přičemž jsme již výše nastínili, že z materiálního hlediska je možné subsidiárně užít ustanovení správního řádu tam, kde zákon o léčivech nestanovuje úpravu vlastní, a že etická komise je správním orgánem ve smyslu ustanovení § 1 odst. 1 správního řádu. Nyní se tedy blíže podívejme na povahu souhlasného stanoviska.

Samotný pojem „*stanovisko*“, s nímž pracuje zákon o léčivech, by nám mohl evokovat, že se pravděpodobně nejedná o rozhodnutí podle části druhé a třetí správního

²⁶³ § 54 odst. 5 zákona o léčivech.

²⁶⁴ Viz.: KRÁL, J. *Etické komise ve zdravotnictví jako kolegiální orgány*. In: ZDRAŽILOVÁ, P; KLIKOVÁ, A. (eds.). *Kolegiální orgány ve veřejné správě: sborník z mezinárodní konference : sborník ze 7. letní mezinárodní konference uskutečněné pod záštitou JUDr. Pavla Varvařovského, veřejného ochránce práv a prof. JUDr. Naděždy Rozehnalové. CSc., děkanky Právnické fakulty Masarykovy univerzity ve dnech 24. a 25. června 2013*. Brno: Kancelář veřejného ochránce práv, c2013. ISBN 978-80-904579-9-7, s. 91.

řádu, ale buď o jiný úkon podle části čtvrté, případně o závazné stanovisko ve smyslu § 149 správního řádu.

Opak je však pravdou, jelikož nesmíme toto stanovisko chápat podle jeho formálního označení, nýbrž jej zkoumat materiální optikou. Není tedy podstatné, jak je předmětný úkon označen přímo ve zvláštním zákoně, podstatné je posouzení podle jeho obsahu a smyslu, a to sice jako materiální „*rozhodnutí*“ ve smyslu § 67 odst. 1 správního řádu ve spojení s § 9 správního řádu.²⁶⁵

V případě otázky, zdali bylo úmyslem zákonodárce, aby předmětné stanovisko bylo skutečně „stanoviskem“ z materiálního pohledu, musíme konstatovat, že pravděpodobně nikoliv. Krom toho, že takovéto tvrzení nemá oporu v důvodové zprávě,²⁶⁶ při srovnání jak předchozího znění zákona o léčivech,²⁶⁷ tak směrnice 2001/20/ES²⁶⁸ můžeme vidět, že současný zákon o léčivech pojem „*stanovisko*“ převzal z těchto dokumentů a toto označení pro akt vydávaný v rámci přezkumu podmínek klinického hodnocení léčiv je dlouhodobě ustálené, aniž by mělo za cíl předvídat jeho právní povahu.

Proces vydávání stanoviska je správním řízením,²⁶⁹ neboť v něm etická komise jako správní orgán „*v určité věci zakládá, mění nebo ruší práva anebo povinnosti jmenovitě určené osoby*“, přičemž samotné stanovisko je možné²⁷⁰ označit za správní rozhodnutí ve smyslu § 67 odst. 1 správního řádu.

Další otázka pak vyvstává v souvislosti s případným přezkumem a podáním řádných opravných prostředků dle správního řádu. Zákon o léčivech tuto problematiku nijak neupravuje, subsidiárně bychom tedy mohli užít příslušná ustanovení správního řádu o přezkumném řízení a odvolání. Problémem však je označení orgánu, který by přezkum či odvolání mohl v praxi vést. Dle současné právní úpravy totiž nezávislá etická komise

²⁶⁵ VEDRAL, J. K pojetí rozhodnutí správního orgánu ve správním řádu a soudním řádu správním. *Správní právo*. 2012, č. 1-2. s. 11.

²⁶⁶ Srov. Důvodová zpráva k zákonu č. 378/2007 Sb. zákon o léčivech. Obecná a zvláštní část.

²⁶⁷ Srov. § 35 odst. 5 zákona č. 79/1997 Sb., zákon o léčivech.

²⁶⁸ Srov. čl. 6 odst. 2 směrnice 2001/20/ES.

²⁶⁹ Srov. § 9 správního řádu.

²⁷⁰ Ke stejným závěrům dospívá i Král, který však své závěry neopírá o jakoukoliv hlubší právní argumentaci. Srov. KRÁL, J. *Etické komise ve zdravotnictví jako kolegiální orgány*. In: ZDRAŽILOVÁ, P; KLIKOVÁ, A. (eds.). *Kolegiální orgány ve veřejné správě: sborník z mezinárodní konference : sborník ze 7. letní mezinárodní konference uskutečněné pod záštitou JUDr. Pavla Varvařovského, veřejného ochránce práv a prof. JUDr. Naděždy Rozehnalové. CSc., děkanky Právnické fakulty Masarykovy univerzity ve dnech 24. a 25. června 2013*. Brno: Kancelář veřejného ochránce práv, c2013. ISBN 978-80-904579-9-7, s. 91.

(místní i multicentrická) nemá zákonem stanovený nadřazený orgán ve smyslu § 178 odst. 1 správního řádu, přičemž takovýto orgán nelze ani určit z dikce ustanovení § 178 odst. 2 správního řádu.

Jedinou možností jak se bránit proti rozhodnutí etické komise, tak pravděpodobně představuje jen uplatnění ochrany ve správním soudnictví prostřednictvím podání správní žaloby místně a věcně příslušnému správnímu soudu podle § 4 (1) a) ve spojitosti s § 65 a násl. zákona č. 150/2002 Sb., soudní řád správní.²⁷¹

6.3. Informovaný souhlas

Získání informovaného souhlasu od všech subjektů hodnocení je jedním z podstatných předpokladů zahájení klinické studie. V případě, že by studie byla prováděna bez udělení předchozího souhlasu, danou situaci by bylo možné vyhodnotit jako neoprávněný zásah do tělesné integrity člověka, případně i jako trestný čin pokud by posléze došlo ke zhoršení zdravotního stavu tohoto účastníka.²⁷²

Základní právní rámec pro udělení obecného informovaného souhlasu obsahuje občanský zákoník²⁷³ ve spojení se zákonem o zdravotních službách.²⁷⁴ Pro účely klinického hodnocení se však přednostně použijí ustanovení § 51 odst. 2 písm. h) zákona o léčivech ve spojení s § 8 odst. 2 vyhlášky o správné klinické praxi. Požadavky v nich stanovené vycházejí z obecných nároků na výzkum obsažených v čl. 15 a násl. Úmluvy o lidských právech a biomedicíně stanovující, že souhlas musí být udělen „*výslovně, konkrétně a je zdokumentován*“.²⁷⁵ Další podrobnosti stanovuje též Helsinská deklarace, jejíž původní verze (v té době ještě právně nezávazná) problematiku udělení informovaného souhlasu vůbec neupravovala.²⁷⁶

Získat informovaný souhlas všech subjektů hodnocení v daném místě klinického hodnocení před zahájením studie je vždy povinností zkoušejícího, který má rovněž

²⁷¹ Ačkoliv definice rozhodnutí podle § 67 odst. 1 správního řádu a definice rozhodnutí podle § 65 odst. 1 soudního řádu správního nejsou zcela totožné, výkladem § 65 odst. 1 správního řádu je možné dospět k názoru, že stanovisko etické komise je materiálním rozhodnutím ve smyslu soudního řádu správního. Srov. POTĚŠIL, L. Materiální pojetí rozhodnutí ve správním soudnictví. *Právní rozhledy*. 2015, č. 10, s. 359.

²⁷² Srov. ŠUSTEK, P; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 699.

²⁷³ Srov. § 93 a násl. zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník.

²⁷⁴ Srov. § 28 odst. 1 a 31 a násl. zákona č. 372/2011 Sb., zákon o zdravotních službách.

²⁷⁵ Čl. 16 odst. v) Úmluvy o lidských právech a biomedicíně. Blíže srovnej. SVOBODA, P. Informovaný souhlas pacienta při lékařských zákrocích (teoretická východiska, Úmluva o biomedicíně - závěr). *Zdravotnictví a právo*. 2005, č. 10. ISSN 1211-6432, s. 9.

²⁷⁶ PETEROVÁ, M., op. cit., s. 21.

povinnost vysvětlit subjektu hodnocení podstatu zákroku a být rovněž schopen odpovědět na jeho případné dotazy a podat mu všechny relevantní informace o případných rizicích vyplývajících z účasti ve studii.²⁷⁷ Dodejme, že souhlas může být subjektem hodnocení rovněž kdykoliv v průběhu studie odvolán.

Nad to Šustek²⁷⁸ rovněž zdůrazňuje ochranu svobody rozhodování subjektu hodnocení jako jednu z klíčových podmínek při získávání informovaného souhlasu subjektu, když říká, že: „*Zkoušející především vůbec nesmí nepatřičně ovlivňovat subjekt hodnocení k účasti nebo pokračování v klinickém hodnocení.*“ Pro úplnost dodejme, že někteří autoři nesouhlasí se stávající koncepcí dobrovolné účasti na klinickém hodnocení a účast ve studii označují za „*morální povinnost*“ každého jednotlivce, jenž je v zájmu celého lidstva. I když je tento názor spíše ojedinělý, zejména zahraniční literatura mu v minulosti věnovala poměrně široký prostor.²⁷⁹ V českém prostředí se k dané myšlence vyčerpávajícím způsobem vyjádřil např. Doležal, který k ní však právem zaujal poměrně negativní postoj.²⁸⁰

6.3.1. Zákonné náležitosti informovaného souhlasu

V souladu s Úmluvou o lidských právech a biomedicíně musí být souhlas dán svobodně a informovaně,²⁸¹ přičemž zákon o léčivech v § 51 odst. 2 písm. h) stanovuje základní zákonné podmínky pro platné udělení souhlasu, přičemž je nutné, aby souhlas byl učiněn písemnou formou a byl opatřen datem a vlastnoručním podpisem pacienta. Dále musí být příslušně zdokumentován a učiněn svobodně, po obdržení všech relevantních informací vztahujících se ke studii.

Samotný text souhlasu musí být srozumitelný a v jazyce, kterému subjekt hodnocení dobře rozumí. Další náležitosti na samotný text informovaného souhlasu stanovuje § 8 a příloha č. 2 vyhlášky o správné klinické praxi. Další důležitou podmínkou kladenou na

²⁷⁷ Srov. SVOBODA, P. Informovaný souhlas pacienta při lékařských zákrocích (teoretická východiska, Úmluva o biomedicíně – Část III). *Zdravotnictví a právo*. 2005, č. 7. ISSN 1211-6432, s. 15.

²⁷⁸ ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 699.

²⁷⁹ Srov. STAUCH, M.; WHEAT, K., op. cit., s. 461.

²⁸⁰ Srov. DOLEŽAL, A. Je účast na vědeckém výzkumu naší morální povinností?. *Časopis zdravotnického práva a bioetiky*. 2011, č. 2, s. 1.

²⁸¹ SVOBODA, P. Informovaný souhlas pacienta při lékařských zákrocích (teoretická východiska, Úmluva o biomedicíně - závěr). *Zdravotnictví a právo*. 2005, č. 10. ISSN 1211-6432, s. 12.

písemné znění informovaného souhlasu je odsouhlasení tohoto znění příslušnou etickou komisí působící pro dané místo klinického hodnocení.²⁸²

V případě, že určité skupiny osob nejsou schopné svůj informovaný souhlas s účastí ve studii udělit, předvídá Úmluva o lidských právech a biomedicíně v čl. 6 ve spojení s čl. 17 odst. 1 pro tuto skupinu zvláštní podmínky, za kterých lze tyto osoby do klinického hodnocení zahrnout.²⁸³

Tyto nároky vyplývající z mezinárodního práva jsou pak blíže rozpracovány zákonem o léčivech, který detailně upravuje nahrazení informovaného souhlasu s účastí na klinickém hodnocení právně nezpůsobilých osob²⁸⁴ a osob nezletilých.²⁸⁵ V takových případech je však třeba bezpodmínečně dodržet podmínku stanovenou v § 52 odst. 2 písm. c) zákona o léčivech stanovující, že tyto osoby mohou být do studie zahrnuty jen, pokud jejich účast předpokládá pro ně samé „*preventivní nebo léčebný přínos*“.

7. Průběh a ukončení klinického hodnocení

7.1. Průběh klinického hodnocení

Po řádném zahájení klinického hodnocení má zadavatel povinnost tuto skutečnost do 60 dnů písemně oznámit Ústav a multicentrické etické komisi (vyjádřila-li ke studii svoje stanovisko),²⁸⁶ přičemž místním etickým komisím, které vyjádřili své stanovisko pro dané místo klinického hodnocení, tuto skutečnost sděluje zkoušející působící v daném místě klinického hodnocení.

Vzhledem k faktu, že klinické studie probíhají zpravidla v horizontu několika let, stanovuje zákon o léčivech a vyhláška o správné klinické praxi řadu mechanismů, které mají zajistit náležitý dohled nad bezproblémovým pokračováním klinického hodnocení.

Hlavním orgánem vykonávajícím dohled nad studií, je dle zákonné úpravy etická komise, která „*zajišťuje dohled nad každým klinickým hodnocením, ke kterému vydala souhlasné stanovisko*“, přičemž dohled je vykonáván v pravidelných intervalech závislých na stupni rizika pro zúčastněné subjekty hodnocení, avšak doba mezi těmito

²⁸² § 53 odst. 7 g) zákona o léčivech a § 8 odst. 2 vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁸³ Srov. SVOBODA, P. Informovaný souhlas pacienta při lékařských zákrocích (teoretická východiska, Úmluva o biomedicíně - závěr). *Zdravotnictví a právo*. 2005, č. 10. ISSN 1211-6432, s. 10.

²⁸⁴ § 52 odst. 7 zákona o léčivech.

²⁸⁵ § 52 odst. 6 zákona o léčivech.

²⁸⁶ § 15 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi.

intervaly nesmí být nikdy delší než jeden rok.²⁸⁷ V případě, že je klinické hodnocení prováděno na nezletilých osobách, je doba mezi jednotlivými intervaly zkrácena dokonce jen na půl roku.²⁸⁸

Zajistit, že klinické hodnocení bude probíhat v souladu s údaji uvedenými ve schváleném znění protokolu klinického hodnocení²⁸⁹ je však primárně povinností zadavatele. Ten v průběhu studie „*průběžně vyhodnocuje postup klinického hodnocení, bezpečnost hodnoceného léčivého přípravku, popřípadě kritické parametry účinnosti a na základě zjištěných poznatků činí příslušná opatření, včetně změn podmínek provádění klinického hodnocení nebo jeho ukončení*“.²⁹⁰

Zadavatel zajišťuje tento průběžný dohled nastavením monitorovacího procesu,²⁹¹ jehož účelem je ověřovat v průběhu hodnocení, že jsou dodržována pravidla bezpečnosti a práva subjektů hodnocení a že studie probíhá v souladu s aktuální verzí schváleného protokolu, právními předpisy a správnou klinickou praxí.²⁹²

Samotné monitorování pak v praxi vykonávají „*monitoři*“, tedy osoby v pracovněprávním vztahu k zadavateli studie, které „*mají příslušnou kvalifikaci a znalosti potřebné k monitorování klinického hodnocení*“²⁹³ a splňují další náležitosti dle vyhlášky o správné klinické praxi.²⁹⁴

Zadavatel je dále povinen každých 12 měsíců předkládat Ústavu a etické komisi zprávu o průběhu klinického hodnocení a průběžnou zprávu o bezpečnosti.²⁹⁵ Dále musí neprodleně, ve smyslu ustanovení § 17 vyhlášky o správné klinické praxi, písemně informovat Ústav a příslušné etické komise o některých dalších skutečnostech, kupříkladu o nových poznacích o hodnoceném léčivu či o zastavení jeho dalšího vývoje.

²⁸⁷ § 53 odst. 11 zákona o léčivech.

²⁸⁸ § 8 odst. 5 písm. d) vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁸⁹ § 51 odst. 2 písm. f) zákona o léčivech.

²⁹⁰ Srov. § 14 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁹¹ Další forma dohledu nad plněním povinností zadavatele je obligatorní provádění nezávislého auditu ve smyslu ustanovení § 22 vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁹² Srov. § 21 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁹³ § 21 odst. 3 písm. a) vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁹⁴ Srov. § 21 odst. 3 písm. b) vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁹⁵ § 58 odst. 8 zákona o léčivech.

7.1.1. Změna podmínek klinického hodnocení

Proces klinického hodnocení humánních léčiv není zcela rigidní procedurou, poněvadž v jejím průběhu je občas nezbytné poupravit některé podmínky jejího provádění, přičemž je nutné konstatovat, že ne všechny změny podmínek jsou obecně přípustné.

Významná změna klinického hodnocení,²⁹⁶ respektive změna jeho podstatných podmínek je obecně přípustná, avšak jen za předpokladu, že případná změna bude promítnuta do protokolu daného klinického hodnocení a tuto změnu posoudí (a schválí) Ústav i všechny příslušné etické komise.²⁹⁷

Na přesné definování pojmu „významná změna“ zákon o léčivech i jeho prováděcí vyhláška rezignuje a tento pojem nechává na výkladu zúčastněných orgánů veřejné správy, přičemž ale vyhláška o správné klinické praxi obsahuje demonstrativní výčet²⁹⁸ skutečností považovaných za takovou významnou změnu (např. dodatek protokolu klinického hodnocení, změna dávkování léčiva či změna počtu zúčastněných subjektů). V praxi tak byly dovozeny i další významné změny hodnocení, kterými je kupříkladu změna v osobě zkoušejícího.

Naproti tomu **závažná změna podmínek klinického hodnocení** není přípustná a vyhláška o správné klinické praxi takovouto závažnou změnu již považuje za nové klinické hodnocení. Výčet závažných změn v ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky je opět demonstrativní a spadají pod něj například změny cílů hodnocení nebo změny kritérií pro nábor zúčastněných subjektů.

Pro úplnost zmiňme také zvláštní případ změny podmínek provádění klinického hodnocení, který představuje **změna zadavatele**, jejíž zvláštní úpravu obsahuje přímo zákon o léčivech v § 59, přičemž je zajímavé poukázat na fakt, že tuto změnu posuzuje výlučně Ústav; příslušným etickým komisím je změna v osobě zadavatele pouze oznámena.²⁹⁹

7.1.2. Hlášení nežádoucích příhod hodnoceného léčiva

V případě výskytu nežádoucích příhod a účinků hodnoceného léčiva, kterými se rozumí *„nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt*

²⁹⁶ Srov. § 56 odst. 1 zákona o léčivech.

²⁹⁷ Srov. KRÁL, J., op. cit., s. 90-91.

²⁹⁸ § 16 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁹⁹ Srov. § 59 odst. 2 a 3 zákona o léčivech.

hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, kromě transfuzního přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem“;³⁰⁰ které z logiky věci zjistí jako první nejdříve zkoušející, který je povinen neprodleně nahlásit tyto zjištěné údaje zadavateli. Výjimku z ohlašovací povinnosti představují pouze ty účinky, o kterých to přímo stanoví protokol klinického hodnocení, či soubor informací pro zkoušejícího.³⁰¹

Zadavatel vede záznamy o takovýchto nežádoucích příhodách a účincích a v případě i pouhého podezření na „závažné neočekávané nežádoucí účinky, které mají za následek smrt nebo ohrožení na životě subjektu hodnocení“, je povinen ve lhůtách určených zákonem o léčivech³⁰² informovat Ústav a příslušné etické komise.³⁰³ Zároveň jsou zkoušející i zadavatel povinni přijmout okamžitá opatření za účelem ochrany subjektů hodnocení před bezprostředně hrozícím nebezpečím.³⁰⁴ V krajních případech pak Ústav může danou studii pozastavit, případně rovnou ukončit.³⁰⁵

Všechny ostatní zjištěné nežádoucí účinky, které subjekty hodnocení svou intenzitou přímo neohrožují na zdraví a životě, je zadavatel i tak povinen hlásit Ústavu a etickým komisím, a to ve lhůtě 15 dnů ode dne jejich prvního zjištění.

V případě, že v důsledku nežádoucího účinku způsobeného podáním léčiva, dojde u subjektu hodnocení k újmě na zdraví, má tento subjekt právo na náhradu způsobené újmy dle předpisů civilního práva,³⁰⁶ zpravidla poskytovanou zadavatelem studie prostřednictvím osoby zkoušejícího.³⁰⁷

Problematika odpovědnosti za podání hodnoceného léčiva a odškodňování subjektů hodnocení představuje z právního hlediska velmi zajímavou a dosud ne zcela probádanou oblast,³⁰⁸ avšak vzhledem k odlišnému zaměření této práce zde přímo zmiňme jen zvláštní povinnost zadavatele sjednat si před zahájením studie povinné

³⁰⁰ § 3 odst. 5 zákona o léčivech.

³⁰¹ Srov. KRÁL, J., op. cit., s. 91.

³⁰² Zadavatel je povinen hlásit do Ústavu a komisím tyto účinky ve lhůtě do 7 dnů ode dne, kdy se o nich dozvěděl, přičemž následně upřesňující informace musí být poté poskytnuty do dalších 8 dní. Srov. § 56 odst. 4 zákona o léčivech.

³⁰³ Srov. § 58 odst. 4 zákona o léčivech.

³⁰⁴ § 56 odst. 3 zákona o léčivech.

³⁰⁵ § 56 odst. 9 zákona o léčivech.

³⁰⁶ Srov. § 2894 a násl. zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník.

³⁰⁷ Srov. JAROLÍN, M.; SCHIMMER, M., op. cit., s. 291.

³⁰⁸ Srov. ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T., op. cit., s. 700-703.; případně JAROLÍN, M.; SCHIMMER, M., op. cit., 282-293.

pojištění z důvodu možného výskytu předem nepředpokládaných nežádoucích účinků léčiva.

Sjednání tohoto pojištění je jedním z důležitých předpokladů povolení studie,³⁰⁹ přičemž zákon neuvádí žádnou minimální ani maximální výši pojištění. V praxi ale výše částky předjednaná zadavatelem a pojišťovnou podléhá přezkumu etické komise v rámci vydávání souhlasného stanoviska se zahájením klinického hodnocení.³¹⁰ Tato pojistná smlouva, případně její návrh, je jedním z dokumentů, který zadavatel komisi předkládá spolu s žádostí o vydání souhlasného stanoviska.³¹¹

7.2. Ukončení klinického hodnocení

Zákon o léčivech i jeho prováděcí vyhláška formálně rozlišují případy, kdy dojde k pozastavení³¹² a ukončení klinického hodnocení, avšak o jejich faktických rozdílech v podstatě mlčí. V realitě však toto rozlišování nehraje roli, poněvadž Ústav má tendenci v drtivé většině případů problematické studie, bez jejich předchozího pozastavení, rovnou ukončovat. *De lege lata* však oprávněním pozastavit běžící klinická hodnocení disponuje Ústav³¹³ a etické komise, které k dané studii vyslovily souhlasné stanovisko.³¹⁴

Ukončení probíhajícího klinického hodnocení³¹⁵ je v zásadě možné několika způsoby, z nichž první možností je ukončení studie po provedení všech úkonů stanovených schváleným protokolem; případně také předčasné ukončení studie z vůle zadavatele. V takovém případě je však zadavatel povinen o tom informovat Ústav, etické komise i subjekty hodnocení, kterým je povinen zajistit následnou léčbu a sledování zdravotního stavu.³¹⁶

³⁰⁹ Srov. § 53 odst. 7 písm. h) a i) zákona o léčivech.

³¹⁰ Srov. JAROLÍN, M.; SCHIMMER, M., op. cit., s. 293-296.

³¹¹ § 5 odst. 2 písm. g) vyhlášky o správné klinické praxi.

³¹² Zákodárce se zde přitom dopustil drobné terminologické nekonzistentnosti. Zatímco zákon o léčivech pracuje s pojmem „pozastavení“ (§ 56 odst. 9), vyhláška o správné klinické praxi užívá pojem „přerušeni“ (§ 11).

³¹³ § 56 odst. 9 zákona o léčivech.

³¹⁴ Komise v takovém případě své souhlasné stanovisko odvolá dle ustanovení § 53 odst. 13 zákona o léčivech.

³¹⁵ Srov. § 1 odst. 2 písm. c) vyhlášky o správné klinické praxi.

³¹⁶ Srov. § 11 odst. 1 a 2 vyhlášky o správné klinické praxi.

Dalším případem je již výše zmíněný zásah Ústavu, a eventuálně etické komise, prostřednictvím správního rozhodnutí o ukončení klinického hodnocení, kdy jeden z těchto orgánů svůj souhlas s dalším prováděním výzkumu odejme.

Náležitosti odvolání souhlasného stanoviska a některé s ním spojené důsledky obsahuje § 56 odst. 13 zákona o léčivech ve spojení s § 11 odst. 3 vyhlášky o správné klinické praxi. Toto odvolání lze přitom (stejně jako vydání souhlasného stanoviska) označit za správní rozhodnutí ve smyslu § 67 správního řádu, jelikož Ústav i etická komise zde ruší práva a ukládá některé povinnosti jmenovitě určené osobě, kterou je zadavatel.

Přímo z dikce § 54 odst. 6 zákona o léčivech vyplývá, že odvolání stanoviska etickou komisí bude mít na probíhající studii jako celek rozličné dopady v případě, kdy se bude jednat o odvolání souhlasného stanoviska multicentrickou etickou komisí a místní etickou komisí. V prvním případě je totiž nutně ukončit průběh studie ve všech místech hodnocení na celém území České republiky, zatímco v případě odvolání stanoviska pouze jednou místní etickou komisí je studie ukončena jen v místě hodnocení, pro které tato komise vykonává působnost, zatímco v ostatních místech klinického hodnocení probíhá dále bez přerušení. Předmětné ustanovení navíc umožňuje multicentrické etické komisi odvolat souhlasné stanovisko až po obligatorním vyžádání stanoviska zadavatele (a případně též místních etických komisí a zkoušejícího), přičemž obdobné pravidlo pro odvolání stanoviska místní etické komise stanoveno není.

Posledním, a z pohledu správněprávní teorie nejzajímavějším způsobem ukončení klinického hodnocení, je případ,³¹⁷ kdy je souhlasné stanovisko etické komise automaticky zneplatněno v případě, že takováto etická komise zanikne v průběhu klinického hodnocení, aniž by její činnost převzala jiná etická komise.³¹⁸

V praxi k takovýmto případům dochází jen zřídka, avšak jisté nejasnosti vzbuzuje právní forma převzetí činnosti jedné etické komise jinou etickou komisí.³¹⁹ Zákon o léčivech žádné další podrobnosti k formě takového převzetí nestanovuje, přičemž v praxi je převzetí činnosti realizováno dohodou mezi zřizovatelem zanikající komise a

³¹⁷ Pravděpodobně by mohlo jít i o nevyvratitelnou právní domněnku. Srov. HENDRYCH, D. a kol, op. cit., s. 160.

³¹⁸ Srov. § 53 odst. 11 zákona o léčivech.

³¹⁹ Na tomto místě poznamenejme, že v případě zániku multicentrické etické komise může její činnost převzít opět jen jiná multicentrická etická komise, jak plyne z dikce poslední věty ustanovení § 53 odst. 11 zákona o léčivech.

zřizovatelem etické komise přebírající tuto činnost. Následně pak dochází k předání dokumentace a informování Ústavu dle § 4 odst. 6 vyhlášky o správné klinické praxi.

Z obsahu předmětného ustanovení je patrné, že se nejedná o akt povahy čistě soukromoprávní a nabízí se tedy otázka, zdali je možné takovouto dohodu mezi zřizovatelem komisí označit za veřejnoprávní smlouvu podle části páté správního řádu, kterou ustanovení § 159 správního řádu obecně definuje jako „*dvoustranný nebo vícestranný úkon, který zakládá, mění nebo ruší práva a povinnosti v oblasti veřejného práva*“; ačkoliv je zřejmé, že tato dohoda nenaplnuje znaky ani jednoho z druhů veřejnoprávních smluv upravených v ustanovení § 160 až 162 správního řádu.³²⁰

Obecně lze konstatovat, že kromě veřejnoprávních smluv výslovně upravených správním řádem existují i další veřejnoprávní smlouvy, které jsou „*jen s obtížemi podřaditelné pod takto vymezené základní druhy veřejnoprávních smluv*“.³²¹ Existují přitom i takové hraniční případy, kdy „*lze spíše než o veřejnoprávních smlouvách dosud hovořit pouze o smlouvách s veřejnoprávními obsahovými prvky*“,³²² přičemž k těmto závěrům se v minulosti přiklonila i judikatura Nejvyššího správního soudu.³²³

Není přitom podstatné, jak je zmíněná veřejnoprávní smlouva označena ve zvláštním zákoně, je totiž nutné vždy vycházet z materiálního pojetí tohoto institutu. Dle Sládečka se tento problém týká především starších úprav, „*kteřé jsou velmi strohé (lakonické), zejména vůbec chybí uvedení základních náležitostí smlouvy*“.³²⁴

Toto je pravděpodobně případ i dohody mezi zřizovatelem etických komisí podle § 53 odst. 11 zákona o léčivech, ačkoliv současný zákon byl přijat před pouhými deseti lety, tedy již za účinnosti současného správního řádu, který na rozdíl od svého předchůdce obsahuje hmotněprávní úpravu institutu veřejnoprávních smluv. Při srovnání dikce § 53 odst. 6 zákona o léčivech a předchozí úpravy obsažené v § 35 odst. 11 zákona č.

³²⁰ Rozhodně můžeme vyloučit aplikaci ustanovení o subordinační veřejnoprávní smlouvě podle § 161 správního řádu, která dopadá na jiné okruhy vztahů a která je uzavírána namísto rozhodnutí, které však v tomto případě zákon o léčivech neumožňuje vydat. Stejně tak můžeme vyloučit užití úpravy veřejnoprávní smlouvy uzavírané mezi soukromými osobami, zejména proto, že v tomto případě neexistuje správní orgán, který by k takové smlouvě vydal souhlas podle § 162 správního řádu. Zmíněná dohoda má tak zřejmě nejbliže ke koordinační veřejnoprávní smlouvě upravené v § 160 správního řádu, avšak při srovnání dikce tohoto ustanovení je patrné, že ani podřazení předmětné dohody zřizovateli pod tento institut není zcela bezproblémové. Srov. VEDRAL, J., op. cit., s. 1256-1268.

³²¹ SLÁDEČEK, V. *Obecné správní právo*. 3., aktualizované a upravené vydání. Praha: Wolters Kluwer ČR, 2013. ISBN 978-80-7478-002-8, s. 179.

³²² HENDRYCH, D. a kol., op. cit., s. 168.

³²³ Srov. Rozsudek Nejvyššího správního soudu ze dne 7. 11. 2013, čj. 9 Afs 38/2013-53.

³²⁴ SLÁDEČEK, V., op. cit., s. 181.

79/1997 Sb., o léčivech, je totiž patrné, že současná úprava je totožná s úpravou předchozí; zákonodárce převzal celou dikci výše zmíněného ustanovení podle původního zákona a vložil ji do současného zákona o léčivech v podstatě beze změn.

I přesto, že dohodu mezi zadavateli můžeme tedy spíše než za druh veřejnoprávní smlouvy dle § 160 až 162 správního řádu označit za jinou smlouvu s veřejnoprávními prvky, neznamená to vyloučení působnosti části páté správního řádu jako celku. Obecná úprava veřejnoprávních smluv obsažená v § 159 správního řádu se na tuto dohodu uplatní ve všech případech, kdy zákon o léčivech nestanovuje úpravu vlastní. Tu však zákon o léčivech vůbec neobsahuje a ustanovení § 159 správního řádu se tak na dohodu uzavřenou mezi zřizovateli etických komisí uplatní jako celek.³²⁵

8. Nejpodstatnější změny v souvislosti s nařízením č. 536/2014

V předchozích kapitolách jsme nastínili fungování systému klinického výzkumu humánních léčiv podle současného znění zákona o léčivech, přičemž již výše jsme poznamenali, že v blízké budoucnosti dojde v této oblasti k zásadním změnám ve smyslu novely zákona o léčivech provedené zákonem č. 66/2017 Sb., která obsahově vychází z nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 536/2014.

Klíčovou novinkou zmíněného nařízení je zavedení jednotné procedury povolování klinického hodnocení v rámci EU.³²⁶ V praxi tak zadavatel již nebude muset podávat žádost o povolení studie v každém členském státě (u příslušného státního orgánu a etických komisí) samostatně; nově bude moci podat jen jedinou žádost skrze elektronický portál spravovaný Agenturou,³²⁷ ve které označí členské státy, kde se má předmětná studie provést.

Každý členský stát přitom určí tzv. „národní kontaktní místo“,³²⁸ kterým je pro Českou republiku Ústav³²⁹ a které rozhoduje o povolení klinického hodnocení (případně jeho významných změn) na území daného státu.

Zásadních změn rovněž dozná etický přezkum klinického hodnocení, jelikož současný systém multicentrických a etických komisí bude zrušen a tyto komise budou pro oblast

³²⁵ Srov. VEDRAL, J., op. cit., s. 1244.

³²⁶ Srov. Kapitola II nařízení č. 536/2014.

³²⁷ Čl. 80 nařízení č. 536/2014.

³²⁸ Čl. 83 odst. 1 nařízení č. 536/2014.

³²⁹ § 51 odst. 2 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

klinického hodnocení humánních léčivých přípravků nahrazeny jedinou etickou komisí, která bude *ex lege* označena za orgán Ústavu.³³⁰ Jeho povinností pak bude zajišťovat pro tuto centrální etickou komisi podmínky pro její činnost.³³¹ Statut této etické komisi vydá, po předchozím souhlasu ministerstva zdravotnictví, rovněž Ústav; avšak jednacím řád si nově přijme etická komise sama.³³²

Tato centrální etická komise bude dále rozdělena do skupin, jejichž počet určí statut etické komise,³³³ přičemž by tyto skupiny měly sídlit v jednotlivých krajích a vykonávat obdobnou funkci, jakou v současnosti zastávají multicentrické etické komise.³³⁴

Její členy pak přímo do těchto skupin jmenuje ministr zdravotnictví,³³⁵ přičemž zákon (na rozdíl od současné úpravy) výslovně upravuje funkci předsedy etické komise a některé jeho povinnosti.³³⁶

Úkolem centrální etické komise bude provádět etický přezkum a dohled nad klinickým hodnocením, který bude zahrnovat „*etické, lékařské a vědecké aspekty*“,³³⁷ a vydávat k žádosti o povolení klinického hodnocení své stanovisko. Způsob výkonu této činnosti blíže upraví, kromě prováděcí vyhlášky, pracovní postupy etické komise, které stanoví Ústav.³³⁸

K problematice stanoviska dále uvedme, že nové znění zákona o léčivech již nebude obsahovat formální vyluku správního řádu, avšak předmětné stanovisko komise již nebude možné materiálně označit za správní rozhodnutí ve smyslu ustanovení § 67 odst. 1 správního řádu, tak jak je tomu dnes.

Stanovisko etické komise totiž bude mít nově formu závazného stanoviska podle ustanovení § 149 správního řádu.³³⁹ Mezi rozhodnutím Ústavu a stanoviskem centrální etické komise tak vznikne vazba ve smyslu „*čisté*“ subsumpce, poněvadž zadavatel bude žádat přímo jen o vydání rozhodnutí Ústavu; vydání stanoviska komise přitom

³³⁰ § 53 odst. 1 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

³³¹ § 53 odst. 3 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

³³² § 53 odst. 4 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

³³³ § 53a odst. 1 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

³³⁴ Srov. CIKRT, T. Zákon o léčivech: reexporty, velká etická komise a Babišova kulisárna (aktualizace!), 12. 1. 2016 [cit. 17. 4. 2017], *Zdravotnický deník* [online]. Dostupný z: <http://www.zdravotnickydenik.cz/2016/01/zakon-o-lecivech-reexporty-velka-eticka-komise-a-babisova-kulisarna/>.

³³⁵ § 53a odst. 2 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

³³⁶ § 53c odst. 2 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

³³⁷ § 53b odst. 2 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

³³⁸ § 53b odst. 5 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

³³⁹ Srov. § 53c odst. 2 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

iniciuje sám Ústav a to z úřední povinnosti, čímž dojde ke snížení administrativní zátěže na straně zadavatele.³⁴⁰

Z pohledu správněprávní nauky je pak možné označit rozhodnutí Ústavu za „*finální akt*“ a stanovisko etické komise za „*podmiňující akt*“, přičemž vztah subsumpce je zde možné chápat jako absolutní,³⁴¹ jelikož Ústav musí stanovisko komise do svého finálního rozhodnutí promítnout beze změn a nemůže se od něj nikterak odchýlit.³⁴²

Jak již bylo řečeno výše, dosavadní etické komise zřízené u poskytovatelů zdravotních služeb zcela nezaniknou, jak by se mohlo na první pohled zdát, nýbrž budou dále vykonávat působnost pro jiné oblasti zdravotnictví, kde to stanovují jiné zvláštní zákony³⁴³ (např. jako etické komise pro oblast klinického hodnocení zdravotnických přípravků).³⁴⁴

Zákon o léčivech bude také nově upravovat, které z posuzovaných dokumentů musí být k žádosti o povolení klinického hodnocení povinně předloženy v českém jazyce³⁴⁵ a rovněž také rozšíří úpravu systému náhrady újmy vzniklé zúčastněným subjektům hodnocení.³⁴⁶

Výše nastíněné změny v procesu klinického hodnocení humánních léčivých přípravků je jistě možné hodnotit kladně, zejména proto, že přináší podstatné zjednodušení a zpřehlednění systému etického přezkumu nejen v rámci České republiky, ale v rámci celé Unie, s cílem posílit skutečnou nezávislost etických komisí na místech klinického hodnocení a učinit celý proces vydávání povolení k novým studiím pružnější a méně administrativně náročný.

I přesto si však musíme uvědomit, že výše uvedené změny, ačkoliv jsou již platné, vejdou v účinnost nejdříve v druhé polovině roku 2018, přičemž po dobu dalších 3 let budou stávající i nový systém provádění klinického hodnocení fungovat paralelně vedle sebe pro různé druhy studií.

³⁴⁰ Srov. HENDRYCH, D. a kol., op. cit., s. 162.

³⁴¹ Srov. STAŠA, J. Problém subsumpce správních aktů. *AUC Iuridica*. 2001, č. 1–2, s. 89.

³⁴² Srov. § 53c odst. 2 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

³⁴³ Srov. CIKRT, T. Zákon o léčivech: reexporty, velká etická komise a Babišova kulišárna (aktualizace!), 12. 1. 2016 [cit. 17. 4. 2017], *Zdravotnický deník* [online]. Dostupný z: <http://www.zdravotnickydenik.cz/2016/01/zakon-o-lecivech-reexporty-velka-eticka-komise-a-babisova-kulisarna/>.

³⁴⁴ Srov. § 16 a 17 zákona č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích.

³⁴⁵ § 55 odst. 1 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

³⁴⁶ Srov. § 58 odst. 2 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

9. Závěr

Právo klinického hodnocení humánních léčivých přípravků je důležitou a v současnosti se bouřlivě proměňující součástí práva farmaceutického, potažmo práva zdravotnického. Cílem této práce proto bylo poskytnout vhled do základních právních vztahů a institutů, jež ovlivňují celkový proces tohoto zvláštního odvětví medicínského výzkumu. Pro správné pochopení všech vztahů ovládajících proces klinických studií tak bylo nutné předložit i poměrně obsáhlý výklad zahrnující vybrané aspekty z oblasti farmacie.

Problematiku práva klinického hodnocení léčiv lze jistě označit za dosud ne zcela uspokojivě probádanou oblast, o čemž svědčí i relativní nedostatek tuzemské literatury, která by se danému tématu věnovala do větší teoretické hloubky. Z tohoto důvodu tak pro tvorbu této práce představovala důležitý pramen informací britská literatura, přičemž bylo zajímavé porovnávat některé její závěry se stávající českou právní úpravou obsaženou v zákoně o léčivech.

Nemůže být pochyb, že klinické hodnocení je jako celek silně navázáno na závazné i doporučující mezinárodní dokumenty stanovující základní principy a požadavky jak na schvalování, tak na samotné provádění předmětných klinických studií léčiv.

Jedním z účelů této diplomové práce tak bylo nejen poskytnout přehled ideových východisek současné české právní úpravy, ale též nastínění složitého historického vývoje řady institutů klinického hodnocení. Ačkoliv začal být výzkum léčiv metodicky regulován spíše až v druhé polovině dvacátého století, kořeny této regulace sahají často až do období meziválečného.

V současné době tak právní úprava klinického hodnocení podléhá řadě požadavků stanovenými či doporučenými nejen na výše zmíněné mezinárodní úrovni, ale čím dál více též na úrovni Evropské unie. O tom koneckonců svědčí i vydání nového nařízení č. 536/2014, které má za cíl celý proces výzkumu léčiv prováděný na území členských států ještě více unifikovat.

Za podstatný aspekt, jemuž byl v rámci této práci poskytnut značný prostor, lze bezesporu označit požadavek na etický přezkum náležitostí klinického hodnocení, který v minulosti vznikl jako reakce na výzkumy prováděné v nacistických koncentračních táborech.

Tento přezkum vykonávají specializované kolegiální orgány, kterými jsou nezávislé etické komise, které musí s každou klinickou studií vyjádřit své souhlasné stanovisko. Avšak současné podobě systému etických komisí lze vytknout řadu nedostatků, kterými jsou poměrně nepřehledná systematika vztahů mezi jednotlivými druhy těchto komisí, nejasná právní povaha jejich činnosti a v praxi minimální záruky jejich nezávislosti, vzhledem k tomu, že jednotlivé členy etické komise jmenuje poskytovatel zdravotních služeb, pro jehož zařízení vykonává daná komise svoji působnost.

Z tohoto důvodu je tak možné novelu zákona o léčivech provedenou zákonem č. 66/2017 Sb., jež reaguje na přijetí výše zmíněného nařízení, vnímat jako krok správným směrem, který většinu nastíněných nedostatků efektivně řeší a přispívá ke zjednodušení celého průběhu klinického hodnocení v České republice.

I přesto je však možné si položit otázku, zdali je daná novela skutečně tak progresivní, jak by mohla být a zdali stále neponechává prostor pro případné další úvahy *de lege ferenda*, zejména ve vztahu k mnohem propracovanější úpravě Velké Británie, která kupříkladu klade mnohem větší důraz na participaci různých skupin obyvatel na etickém přezkumu klinického hodnocení.

Vzhledem k rozsahu a zaměření této práce je patrné, že všechny výše nastíněné sporné otázky týkající se klinického hodnocení humánních léčivých přípravků nemohly být zcela a jednoznačně dořešeny, přičemž záměrem autora bylo na tuto problematiku poukázat a rovněž nastínit základní směry jejího možného výkladu a řešení do budoucna.

Seznam použitých zdrojů:

Monografie

CÍSAŘOVÁ, D; SOVOVÁ O. *Trestní právo a zdravotnictví. 2.*, upr. a rozš. vyd. Praha: Orac, 2000. Studijní texty (Orac). ISBN 80-86199-75-4.

DOHNAL, F. *Studijní texty k dějinám farmacie. 1.* vydání. Praha : Karolinum. 2014, ISBN 978-80-246-2608-6.

FELDSCHREIBER, P. *The law and regulation of medicines. 1.* vydání. New York: Oxford University Press, 2008. ISBN 978-0-19-953467-8.

GRUBB, A. a kol. *Principles of medical law. 3rd ed.* Oxford: Oxford University Press, 2010. ISBN 978-0-19-954440-0.

HENDRYCH, D. a kol. *Správní právo. Obecná část. 9.* Vydání. Praha: C. H. Beck, 2016. ISBN 978-80-7400-624-1.

HOETZEL, J.; Weyer, F. *Slovník veřejného práva československého. Svazek V.* Brno: Nakladatelství Rovnost, 1948 (reprint, Praha: Eurolex Bohemia, 2000). ISBN 80-902752-4-9.

HUMENÍK, I a kol. *Biomedicínsky výskum: právne, eticky, filozoficky* : zborník z medzinárodnej vedeckej konferencie Košice, 3. máj 2012. Bratislava: EuroKódex, 2012. ISBN 978-80-89447-73-2.

CHLOUPEK, V.; HARTVICOVÁ, K. a kol. *Patentový zákon. Komentář. 1 VYDÁNÍ.* Praha: C. H. Beck, 2017. ISBN 978-80-7400-268-7.

JACKSON, E. *Medical law: text, cases, and materials.* Oxford: Oxford University Press, 2006. Online resource centre. ISBN 978-0-19-926127-7.

JEMELKA, L.; PONDĚLNÍČKOVÁ, K.; BOHADLO, D. *Správní řád. Komentář. 5.* vydání. Praha : C. H. Beck, 2016. ISBN 978-80-7400-607-4.

KOPEČNÁ, E; PASEK J; JEDLIČKOVÁ A. *Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení: praktická příručka nejen pro zkoušející tým a monitory, kteří se účastní*

nebo chtějí účastnit klinických hodnocení. 1. vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-602-1.

KRÁL, J. *Farmaceutické právo.* 1. vydání. Praha: Erudikum, 2014. ISBN 978-80-905897-0-4.

MUNZAROVÁ, M. *Lékařský výzkum a etika.* Vyd. 1. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0924-4.

SLÁDEČEK, V. *Obecné správní právo.* 3., aktualizované a upravené vydání. Praha: Wolters Kluwer ČR, 2013. ISBN 978-80-7478-002-8.

SOVOVÁ, O. *Zdravotnická praxe a právo, praktická příručka.* 1. vydání. Praha: Leges, 2011. ISBN 978-80-87212-72-1.

STAUCH, M; WHEAT, K. *Text, cases and materials on medical law and ethics.* 4th ed. London: Routledge, 2011. ISBN 978-0-415-58231-5.

STNADOVÁ, V.; SVOBODNÍK, A.; KŘEPELKA, F. *Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků.* 1. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 9788024719177.

ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., *Zdravotnické právo.* Praha: Wolters Kluwer, 2016. ISBN 978-80-7552-321-1.

VEDRAL, J. *Správní řád: komentář.* 2., aktualiz. a rozš. vyd. Praha: BOVA POLYGON, 2012. ISBN 978-80-7273-166-4.

ZDRAŽILOVÁ, P; KLIKOVÁ, A. (eds.). *Kolegiální orgány ve veřejné správě: sborník z mezinárodní konference : sborník ze 7. letní mezinárodní konference uskutečněné pod záštitou JUDr. Pavla Varvařovského, veřejného ochránce práv a prof. JUDr. Naděždy Rozehnalové. CSc., děkanky Právnické fakulty Masarykovy univerzity ve dnech 24. a 25. června 2013.* Brno: Kancelář veřejného ochránce práv, c2013. ISBN 978-80-904579-9-7.

Odborné články

DOLEŽAL, A. Je účast na vědeckém výzkumu naší morální povinností?. *Časopis zdravotnického práva a bioetiky*. 2011, č. 2.

FIALÍKOVÁ, M. Přehled celosvětových témat v oblasti klinického hodnocení. *Časopis zdravotnického práva bioetiky*. 2011, č. 2.

MAREK, P; ŠPECIÁNOVÁ, Š. Druhá fáze klinického hodnocení. *Medical tribune* [online], 6. 11. 2012. [cit. 19. 4. 2017]. ISSN 1214-8911. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/28354-druha-faze-klinickeho-hodnoceni>.

MAREK, P; ŠPECIÁNOVÁ, Š. Pravidla pro vývoj nového léku. *Medical tribune* [online], 25. 9. 2012. [cit. 19. 4. 2017]. ISSN 1214-8911. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/27906-pravidla-pro-vyvoj-noveho-leku>.

MAREK, P; ŠPECIÁNOVÁ, Š. Třetí fáze klinického hodnocení. *Medical tribune* [online], 22. 11. 2012. [cit. 19. 4. 2017]. ISSN 1214-8911. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/28507-treti-faze-klinickeho-hodnoceni>.

MOJŽÍŠ, J. Mohu pracovat jako sestra pro klinickou studii? *Medical Tribune* [online]. 12. 12. 2016 [cit. 10. 4. 2017]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/41076-mohu-pracovat-jako-sestra-pro-klinickou-studii>.

PETEROVÁ, M. Historie klinického výzkumu. *Zdravotnické fórum*. 2012, č. 5.

SIERRA, X., Ethics in Medical Research in Humans: A Historical Perspective. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 [online]. [cit. 17. 4. 2017]. Dostupné z: <http://www.actasdermo.org/en/ethics-in-medical-research-in/articulo/S1578219011000187/>.

STAŠA, J. Problém subsumpce správních aktů. *AUC Iuridica*. 2001, č. 1–2.

SUCHÝ, D; HORA, M; FÍNEK, J. *Vývoj a klinické hodnocení nových léčiv*. In *Česká urologie: časopis České urologické společnosti ČLS JEP: moderní časopis pro klinické a praktické urology* [online]. Brno: Medica Publishing and Consulting, 2009. ISSN 1211-8729. Dostupné z: <http://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2009/02/02.pdf>.

SVOBODA, P. Informovaný souhlas pacienta při lékařských zákrocích (teoretická východiska, Úmluva o biomedicině – Část III). *Zdravotnictví a právo*. 2005, č. 7. ISSN 1211-6432.

SVOBODA, P. Informovaný souhlas pacienta při lékařských zákrocích (teoretická východiska, Úmluva o biomedicině - závěr). *Zdravotnictví a právo*. 2005, č. 10. ISSN 1211-6432.

VALUŠ, A. Pojem léčivého přípravku v judikatuře Soudního dvora Evropské unie. *Zdravotnické fórum*. 2012, č. 11.

VEDRAL, J. K pojetí rozhodnutí správního orgánu ve správním řádu a soudním řádu správním. *Správní právo*. 2012, č. 1-2.

VONDRÁČEK, L.; VONDRÁČEK, J. Placebo při poskytování zdravotní péče. *Zdravotnictví a právo*. 2011, č. 3.

Judikatura

Nález Ústavního soudu ze dne 20. června 2013, sp. zn. Pl. ÚS 36/11.

Rozsudek ESLP ze dne 9. listopadu 1999. Špaček, s.r.o. v. Česká republika. K pramenům práva (č. 12/1999, s. 265).

Rozsudek Nejvyššího soudu ze dne 27. 1. 2011, sp. zn. 23 Cdo 1748/2010.

Rozsudek SD EU ze dne 15. 11. 2007, ve věci Komise proti Německu, sp. zn. C-319/05.

Další zdroje

ASOCIACE INOVATIVNÍHO FARMACEUTICKÉHO PRŮMYSLU. *Nová právní úprava i temné stíny klinických hodnocení* [online]. 25. 1. 2016 [cit. 17. 4. 2017]. Dostupné z: <http://www.aifp.cz/cs/o-nas/napsali-o-nas/nova-pravni-uprava-i-temne-stiny-klinicky-hodnoceni/>.

CIKRT, T. Zákon o léčivech: reexporty, velká etická komise a Babišova kulišárna (aktualizace!). *Zdravotnický deník* [online]. 12. 1. 2016 [cit. 17. 4. 2017]. Dostupný z:

<http://www.zdravotnickydenik.cz/2016/01/zakon-o-lecivech-reexporty-velka-eticka-komise-a-babisova-kulisarna/>.

Důvodová zpráva k zákonu č. 79/1997 Sb. o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů.

Důvodová zpráva k zákonu č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách a změnách některých souvisejících zákonů.

EUROPEAN COMMISSION. *Medicinal products: The Commission welcomes the finalisation of the ICH reform*. [online]. sdělení ze dne 26. 10. 2015. [cit. 10. 4. 2017]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/dyna/enews/enews.cfm?al_id=1636.

EUROPEAN COMMISSION: *Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC*. [online]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as of 21 July 2014*. [online] sdělení ze dne 19. 6. 2014. [cit. 10. 4. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002127.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

Klinické studie šetří státní pokladnu. *Medical tribune* [online]. 1. 6. 2016. [cit. 10. 4. 2017]. ISSN 1214-8911. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/39560-klinicke-studie-setri-statni-pokladnu>.

LIBRARY OF CONGRESS. *European Union: New Regulation on Clinical Trials*. [online] sdělení ze dne 17. 4. 2014. [cit. 10. 4. 2017]. Dostupné z: <http://www.loc.gov/law/foreign-news/article/european-union-new-regulation-on-clinical-trials/>.

Marek, P; Špeciánová, Š. *Životní cyklus léků*. Jako informativní brožuru vydal Bayer, s.r.o.

MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Zákon o léčivech zajistí dostupnost klíčových léků a zlepší podmínky pro klinická hodnocení*. [online] tisková zpráva ze 13. 1. 2016 [cit. 19. 4. 2017]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/dokumenty/zakon-o-lecivech-zajisti-dostupnost-klicovych-leku-a-zlepsi-podminky-pro-klinick_11262_1.html.

Počet klinických studií v Česku klesá – šanci je přechod k časnější fázi. *Medical Tribune* [online]. 23. 6. 2015 [cit. 10. 4. 2017]. Dostupné z:

<http://www.aifp.cz/cs/o-nas/napsali-o-nas/pocet-klinickyh-studii-v-cesku-klesa-sanci-je-prechod-k-casnejsi-fazi/>.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Farmakoterapeutické informace: měsíčník pro lékaře a farmaceuty*. [online]. 2012, č. 1. [cit. 17. 4. 2017]. ISSN 1211-0647. Dostupné z: www.sukl.cz/file/70767_1_1.

STÜHLINGER, V. *Cross-border Research and Human Subject Protection in Europe – a critical look at Regulation (EU) No 536/2014*. In 5th Conference of the European Association of Health Law (EAHL), Prague, Czech Republic. 1. 10. 2015. Nepublikovaná odborná prezentace.

Statut a jednacího řádu Oblastní nemocnice Příbram a.s. Dostupné z: <http://www.nemocnicepribram.cz/pdf/ek/saj.pdf>.

Statut Etické komise VFN. Dostupné na: <http://www.vfn.cz/o-nemocnici/eticke-komise-vfn/statut-eticke-komise-vfn/>.

Statut a Jednacího řádu Etické komise nemocnice České Budějovice, a.s. Dostupné z: http://www.nemcb.cz/upload/files/Statut_a_Jednaci_rad_Eticke_komise.pdf.

V Česku klesá počet klinických studií. 23. 6. 2015 [online]. *Zdravotnictví a medicína* [cit. 19. 4. 2017]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/v-cesku-klesa-pocet-klinickyh-studii-479209>.

Abstrakt

Otázka legislativních a etických požadavků na výzkum nových léčiv nabrala v souvislosti s rozmachem farmaceutického průmyslu během minulých desetiletí na značné intenzitě.

Tato diplomová práce si tak klade za cíl komplexně popsat a analyzovat teoretická východiska současné legislativy upravující provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků na území České republiky, jakož i blíže rozebrat etický přezkum, který vykonávají specializované nezávislé etické komise. Autor se blíže věnuje i některým správněprávním aspektům spojeným s jejich činností, zejména se zabývá povahou souhlasných stanovisek etických komisí, které jsou předpokladem pro zahájení klinického hodnocení.

Práce samotná je rozdělena do devíti kapitol, přičemž úvodní kapitola se zaměřuje na obecné nastínění problematiky klinického hodnocení humánních léčivých přípravků na území České republiky.

Druhá kapitola vysvětluje základní pojmy, se kterými pracuje zákon o léčivech a které jsou pro tuto oblast farmaceutického práva specifické. Další kapitola rozebírá činnost státních institucí, které vykonávají působnost v rámci klinických studií.

Čtvrtá kapitola obsahuje prameny právní úpravy, přičemž zvláštní důraz je kladen zejména na rozlišení závazných a doporučujících mezinárodních dokumentů a genezi tuzemské právní úpravy mající své základy v právu Evropské unie.

Další kapitola charakterizuje proces klinického hodnocení a upozorňuje na jeho specifika, která jsou důležitá pro komplexní pochopení smyslu a obsahu stávajících institutů obsažených v zákoně o léčivech.

Kapitola šestá se věnuje nejdůležitějším předpokladům pro zahájení klinického hodnocení, kterými jsou informovaný souhlas zúčastněných pacientů, povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv a stanovisko etické komise, jehož nejasnou právní povahou se zabývá podstatná část této kapitoly, přičemž průběh a ukončení studie rozebírá kapitola následující.

Osmá kapitola sumarizuje a hodnotí dopady novely zákona o léčivech, která do budoucna mění současný systém činnosti etických komisí v rámci klinického hodnocení léčiv.

V závěru práce jsou shrnuty hlavní cíle a poznatky dosavadního zkoumání, přičemž je nastolena otázka dalších možných novelizací zákona o léčivech.

Klíčová slova:

farmaceutické právo, klinické hodnocení, klinická studie, etická komise

Abstract

The issue of legislative and ethical requirements on research of innovative medicines became more intense in connection to the expansion of the pharmaceutical industry in last few decades.

This master thesis aims to complexly describe and analyse theoretical bases of current legislative regulating the process of clinical trials of medicinal products for human use in the Czech Republic, as well as to take a closer look to the issue of ethical review administered by specialized ethical review committees. The author also deals with some specific responsibilities of the committees from the perspective of administrative law, especially focusing on aspects of legal nature of the positive opinions, which are one of the conditions for commencement of a clinical trial.

The thesis is divided into nine chapters and the introductory chapter is focused on the general outline of the issue of clinical trials of medicines for human use in the Czech Republic.

The aim of the second chapter is to define the basic concepts stated in the Czech medicinal products act, which are specific for this area of pharmaceutical law. The next chapter analyses the relevant competencies of individual state authorities over the clinical studies.

The fourth chapter contains the list of sources of law, whereas a particular emphasis is placed on distinction of binding and nonbinding documents and evolution of domestic law having its roots in the law of the European Union.

The next chapter describes the process of clinical trial and points out its specifics, which are essential for deeper understanding of content and meaning of the current legal instruments according to the medicinal products act.

The sixth chapter deals with the most important conditions for commencement of a clinical trial, concerning the informed consent of involved patients, the authorization of

the State Institute for Drug Control and the opinion of the ethical review committee, whereas a substantial part of the chapter contents the analysis of ambiguous legal nature of the opinion. The process and the termination of the research is encompassed in the following chapter.

The eighth chapter summarizes and evaluates the impact of the latest amendment of the medicinal products act, which modifies the current system of ethical committees within the scope of the clinical trials of medicines.

The conclusion recapitulates the main aims and results of the recent legal research, whilst the question of additional potential amendments of the medicinal products act is raised.

Key words:

Pharmaceutical law, clinical trial, clinical study, ethical review committee