

UNIVERZITA KARLOVA

Právnická fakulta

Kateřina Horáková

Klinické hodnocení léčiv

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: JUDr. Petr Svoboda, Ph.D.

Katedra správního práva a správní vědy

Datum vypracování práce (uzavření rukopisu): 31. 12. 2017

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

Dále prohlašuji, že vlastní text této práce včetně poznámek pod čarou má 146 049 znaků včetně mezer.

Kateřina Horáková

V Praze dne 31. 12. 2017

Poděkování

Úvodem bych chtěla poděkovat JUDr. Petru Svobodovi, Ph.D. za laskavé vedení této diplomové práce a za cenné rady, které mi v průběhu jejího vypracování poskytl.

Obsah

1	Úvod	1
2	Vývoj klinického hodnocení léčiv	4
3	Právní úprava klinického hodnocení léčiv	5
3.1	Mezinárodní právo a klinické hodnocení léčiv	5
3.2	Právo Evropské unie	7
3.2.1	Směrnice EU 2001/20/ES	8
3.2.2	Nařízení EU č. 536/2014	9
3.3	České právní předpisy	10
3.3.1	Zákonná úprava	10
3.3.2	Podzákonné právní předpisy	11
4	Vymezení základních pojmů	13
4.1	Klinické hodnocení léčivých přípravků	13
4.2	Léčivý přípravek	14
4.2.1	Definice léčivého přípravku dle prezentace	15
4.2.2	Definice léčivého přípravku dle funkce	16
4.3	Hodnocený léčivý přípravek	17
4.4	Placebo	17
4.5	Zadavatel	19
4.6	Zkoušející	20
4.7	Subjekt klinického hodnocení	21
4.7.1	Vulnerabilní subjekty	22
4.7.2	Nezletilé subjekty hodnocení	22
4.7.3	Odměna a kompenzace subjektu hodnocení	23
5	Organizace a orgány působící v rámci klinického hodnocení	24
5.1	Ministerstvo zdravotnictví	24
5.2	Státní ústav pro kontrolu léčiv	25
5.3	Evropská léková agentura	25
5.4	Etická komise	27
6	Postup v klinickém hodnocení léčivých přípravků	27

7	Postup před zahájením klinického hodnocení	28
8	Podmínky pro zahájení klinického hodnocení	30
8.1	Etická komise a její stanovisko	30
8.1.1	Ustavení a složení etické komise	30
8.1.2	Záruky nezávislosti etické komise	33
8.1.3	Právní povaha etické komise	34
8.1.4	Etická komise jako kolegiální orgán	36
8.1.5	Činnost etické komise a vydání stanoviska	38
8.1.6	Stanovisko etické komise pro multicentrická klinická hodnocení	41
8.1.7	Změna stanoviska etické komise	41
8.2	Povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv	42
8.2.1	Aplikace správního řádu na řízení před Ústavem	44
8.2.2	Opravné prostředky proti rozhodnutí Ústavu	45
8.3	Informovaný souhlas s provedením klinického hodnocení	46
8.3.1	Mezinárodní právní úprava	46
8.3.2	Vnitrostátní právní úprava	47
9	Zahájení a průběh klinického hodnocení	49
9.1	I. fáze	49
9.2	II. fáze	51
9.3	III. fáze	51
10	Ukončení klinického hodnocení a jeho důsledky	52
10.1	IV. fáze	54
11	Nejdůležitější změny podle nařízení EU č. 536/2014 a jeho důsledky	55
12	Závěr	58
	Seznam zkratk	I
	Seznam použitých zdrojů	II
	Abstrakt	IX
	Abstract	XI

1 Úvod

Klinické hodnocení léčiv je v současné době hnacím motorem farmaceutického průmyslu. Počet klinických hodnocení celosvětově neustále stoupá a zvyšují se rovněž náklady farmaceutických společností vynaložené na jednotlivá klinická hodnocení, které mohou dosahovat i několika miliard dolarů pro výzkumu jediného léčivého přípravku. Se vzrůstajícím rozvojem klinického hodnocení roste rovněž potřeba koherentní právní úpravy v této oblasti.

Právě benevolentnější právní úprava byla v minulosti důvodem tragických událostí, které často vedly ke zformování základních pravidel. V této práci bych ráda nastínila zásadní momenty vývoje klinického hodnocení a jejich důsledky. Rovněž bych se ráda věnovala současné právní úpravě a zmínila nejvýznamnější mezinárodní prameny práva týkající se klinického hodnocení a zaměřila se jak na prameny obecnější, tak na prameny upravující přímo jednotlivé aspekty výzkumu. Jelikož je Česká republika členem Evropské unie, neméně důležitá je rovněž evropská legislativa. Klinické hodnocení prochází právě v důsledku evropské legislativy (zejména nařízení EU č. 536/2014¹) zásadními změnami, které bych ráda shrnula v samostatné kapitole na konci této práce. Věnovat se budu rovněž vnitrostátní právní úpravě klinického hodnocení, která není v současné době upravena v samostatném právním předpise, ale je roztržena jak v zákonných, tak podzákonných právních předpisech. Poměrně problematická je úprava pokynů vydávaných Státním ústavem pro kontrolu léčiv, jejichž povaha je poněkud nejasná a ráda bych se tak této problematice věnovala podrobněji.

I přesto, že celosvětově počet klinických hodnocení stoupá, v Evropě a potažmo v České republice se naopak počet klinických hodnocení v minulých letech snížil. Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP) uvádí, že počet klinických hodnocení v České republice od roku 2006 do roku 2015 klesl o 26%.² Nabízí se zde otázka, co je možnou příčinou tohoto poklesu. Zaměřím se tedy rovněž na některé aspekty klinického hodnocení, které jsou dlouhou dobu kritizovány pro svou nejasnou povahu nebo pro nepřilíš vyhovující koncepční pojetí.

¹ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků.

² Zdravotnictví a medicína. V Česku klesá počet klinických studií. *Zdravotnictví a medicína* [online]. 2015. č.6.[cit. 28. 12. 2017]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/v-cesku-klesa-pocet-klinickyh-studii-479209>.

Klinické hodnocení léčiv je poměrně specifickou oblastí, při jejímž bližším zkoumání nelze opomenout odbornou (farmaceutickou, respektive výzkumnou) stránku tohoto oboru. Úkolem této práce však bude zejména analyzovat jednotlivé aspekty klinického hodnocení z právního hlediska a zamyslet se nad povahou jednotlivých postupů, které se v rámci klinického hodnocení aplikují a subjektů, orgánů a organizací, které v rámci něho působí.

Před samotnou analýzou dané problematiky je však nezbytné vymezit základní poměry, které se používají jak v pramenech práva, tak i v praxi mezi odborníky. Zde je nutné podotknout, že klinické hodnocení léčivých přípravků můžeme rozdělit na dvě velké oblasti, kterými je klinické hodnocení humánních léčivých přípravků a klinické hodnocení veterinárních léčivých přípravků. Tato práce se však bude věnovat pouze problematice humánních léčivých přípravků, které jsou určeny k použití u lidí.

Významnou část mé diplomové práce bude tvořit kapitola popisující postup v klinickém hodnocení léčiv, kde přehledně popíše jednotlivé kroky od preklinické fáze zkoušení, kdy jsou léky podávány pouze zvířatům v laboratorních podmínkách, až po ukončení klinického hodnocení, které je úspěšné a vede k registraci léčivého přípravku pouze v 1-2 případech z 10 tisíc zkoušených látek.³

Blíže se zaměřím rovněž na podmínky pro zahájení klinického hodnocení, přičemž rozeberu tři základní z nich, konkrétně stanovisko etické komise, povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv a informovaný souhlas. Jako neproblematičtější z těchto tří podmínek se jeví posouzení etické stránky věci etickou komisí. Nejasné je zde jak posouzení její povahy jako takové, tak i povahy jejího stanoviska. Za hlubší úvahu rovněž stojí i záruky její nezávislosti.

V poslední části se zaměřím na samotný průběh klinického hodnocení a popíše všechny tři obligatorní fáze klinického hodnocení, které doplním o nepovinnou čtvrtou fázi probíhající až po registraci léčivého přípravku. Popis průběhu klinického hodnocení zakončím analýzou možností jeho ukončení a případných důsledků.

Pro úplnost dodejme, že právo klinického hodnocení léčivých přípravků pochopitelně není samostatným právním odvětvím, ale spadá pod farmaceutické právo, které

³ Klinické studie – otázky a odpovědi [online]. AIFP 15. 5. 2014 [cit. 27. 12. 2017]. Dostupné z: <http://www.aifp.cz/cs/aktuality/informace-pro-media/klinicke-studie-otazky-a-odpovedi/>

je podmnožinou práva zdravotnického.⁴ Ani zdravotnické právo však „nemůžeme zařadit mezi klasická právní odvětví. ... Jde vlastně o shluk právních norem upravujících poskytování zdravotní péče“⁵. Klinické hodnocení léčiv navíc spadá pod farmaceutické právo v užším slova smyslu, které se zabývá „otázkami vznikajícími při vývoji, hodnocení, výrobě a distribuci léčivých přípravků“⁶.

Klinické hodnocení léčiv je oblastí farmaceutického práva, která sice prošla mnohaletým vývojem, ale i přesto se stále potýkáme s poměrně omezeným množstvím teoretické literatury, zejména tuzemské. Hlavním zdrojem pro vypracování této práce budou tedy prameny práva, zejména vnitrostátní právní předpisy a evropská legislativa.

Diplomová práce byla zpracována podle právní úpravy účinné ke dni 31. 12. 2017.

⁴ KRÁL, J. *Farmaceutické právo*. 1. vydání. Praha: Erudikum, 2014. ISBN 978-80-905897-0-4, s. 22.

⁵ ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol. *Zdravotnické právo*. Praha: Wolters Kluwer, 2016. ISBN 978-80-7552-321-1, s. 31.

⁶ KRÁL, J., op. cit., s. 22.

2 Vývoj klinického hodnocení léčiv

„Pokud se ptáme, kdy se začala psát historie klinického výzkumu, měli bychom se ptát také, kdy se na světě objevil první lékař.“⁷

Pokud bychom chtěli zjišťovat historické kořeny “klinického hodnocení“, museli bychom zapátrat v období 4. tisíciletí před naším letopočtem, kdy se v Egyptě začaly objevovat první náznaky léčitelství.⁸ Postupem času se léčitelství a zkoušení nových “léků“ rozšířilo do celého světa. Ve společnosti se rovněž začaly utvářet první zásady léčení nemocných. Můžeme zmínit např. známou Hippokratovu přísahu z roku 400 př. n. l., která zakotvila zásadu, že lékař nemůže podat smrtící lék a musí jednat tak, aby byl nemocnému vždy ku prospěchu. Konkrétnější zásady se pak rozvinuly během 19. století, kdy vznikl např. Percivalův kodex, který hlásal, *„že experimentální léčba může být použita pouze v případě, že ostatní možnosti selžou“* nebo Beaumonský kodex, který nabádal lékaře k obdržení dobrovolného informovaného souhlasu od pacienta a ukončení experimentální léčby v případě, že to pacient vyžaduje.

Vývoj klinického hodnocení sebou nepřinášel vždy pouze pokrok, ale mnohdy znamenal vážné následky na zdraví subjektů. Právě tragické události byly často impulzem k přehodnocení dosavadních principů a pravidel, které se tak ukázaly jako nedostačující. Zmíním zde alespoň tři případy z novodobé historie, které považuji za nejzásadnější.

K prvnímu závažnému případu, který vedl ke zpřísnění pravidel klinického hodnocení, došlo již ve 30. letech 20. století v USA. V roce 1937 zde zamřelo více než 100 lidí v důsledku použití sulfanilamidu, což je látka, která je pro člověka vysoce toxická.⁹ K této události došlo zejména z toho důvodu, že léčivo nebylo před podáním člověku testováno na zvířatech, což byla již v té době běžná praxe většiny farmaceutických firem. Problematické však bylo, že takový postup žádná legislativa nevyžadovala, a tak FDA¹⁰ vydala nový zákon, který zakotvoval povinnost léčivý přípravek nejprve testovat na zvířatech a po ukončení tohoto testování předat výsledky státní autoritě. Až po jejich posouzení mohl být léčivý přípravek uveden na trh.

⁷ PETEROVÁ, M. Historie klinického výzkumu. *Zdravotnické fórum*. 2012, č. 5, s. 19.

⁸ Dochovaly se např. záznamy o použití malachitu jako očního promazávacího prostředku.

⁹ PETEROVÁ, M. Historie klinického výzkumu. *Zdravotnické fórum*. 2012, č. 5, s. 20.

¹⁰ Zkratka FDA znamená Food and Drug Administration – regulační autorita pro léčiva a potraviny Spojených států amerických.

K formulování novodobých principů velmi významně přispěl soudní proces s 23 lékaři, kteří prováděli lékařské experimenty na lidech během druhé světové války. Proces vyústil k formulování Norimberského kodexu, který bude níže rozebrán v kapitole mezinárodních pramenů klinického hodnocení.

Jedna z nejtragičtějších událostí, která nesmí být opomenuta, se stala v 60. letech minulého století. Jednalo se o tzv. Thalidomidovou tragédii.¹¹ Thalidomid byl lék, který se používal jako sedativum a lék proti zvracení u těhotných žen.¹² Vzhledem k tomu, že šlo o značně rozšířený lék, jehož prodeje byly v té době srovnatelné s prodejem aspirinu, mělo jeho užití tragické následky. Od roku 1955 do roku 1961, kdy byl lék stažen z prodeje, se narodilo až 20 000 dětí ve 46 zemích s vrozenými vadami.¹³

Tragická událost vedla v Evropě k vytvoření Helsinské deklarace a v USA k přijetí tzv. Kefauver-Harrisova dodatku k zákonu o potravinách, léčivech a kosmetice, který mimo jiné nově zakotvil povinnost užití informovaného souhlasu a hlášení nežádoucích účinků.

3 Právní úprava klinického hodnocení léčiv

Vzhledem k tomu, že jsou na klinické hodnocení léčiv kladeny stále větší nároky, ať již z hlediska etického, odborného ale třeba i administrativního, existuje stále větší potřeba koherentní a přesné právní úpravy a to nejen na vnitrostátní, ale i na mezinárodní úrovni. I přesto, že právní úprava byla v minulosti ke klinickému hodnocení benevolentnější, poměrně velké množství případů poškození zdraví pacientů vedlo k podstatnému zpřísnění pravidel.

3.1 Mezinárodní právo a klinické hodnocení léčiv

Na úrovni mezinárodního práva nalezneme jak úmluvy upravující lidská práva obecně, jejichž ustanovení se klinického hodnocení pouze nepřímo dotýkají, tak úmluvy, které se specializují přímo na oblast farmaceutického výzkumu.

Mezi první dokumenty zdůrazňující zásadní význam lidské důstojnosti patří Všeobecná deklarace lidských práv. I přesto, že je Všeobecná deklarace lidských práv nezávazným dokumentem, měla zásadní význam pro formulování dalších mezinárodních úmluv i vnitrostátních předpisů jednotlivých států. V článku 1 deklarace uvádí že, „*všichni lidé se rodí svobodní a sobě rovní co do důstojnosti a práv. Jsou nadáni rozumem*

¹¹ PETEROVÁ, M. Historie klinického výzkumu. *Zdravotnické fórum*. 2012, č. 5, s. 20.

¹² ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 689.

¹³ PETEROVÁ, M. Historie klinického výzkumu. *Zdravotnické fórum*. 2012, č. 5, s. 21.

a svědomím a mají spolu jednat v duchu bratrství“. Právě důstojnost, svoboda a ochrana jednotlivce, jsou základním principem, na který je kladen důraz při stanovení pravidel klinického hodnocení léčiv.¹⁴

Dalším mezinárodním pramenem vztahujícím se k této oblasti je Mezinárodní pakt o občanských a politických právech, který v článku 7 stanoví, že *„nikdo nebude bez svého svobodného souhlasu podrobován lékařským nebo vědeckým pokusům“.* Mezinárodní pakt o hospodářských, sociálních a kulturních právech v čl. 15 zmiňuje *„možnost každého užívat plodů vědeckého pokroku a jeho využití“*¹⁵. Oba tyto pakty jsou pro Českou republiku právně závazné a vztahuje se na ně článek 10 Ústavy České republiky, který říká, že *„vyhlášené mezinárodní smlouvy, k jejichž ratifikaci dal Parlament souhlas a jimiž je Česká republika vázána, jsou součástí právního řádu; stanoví-li mezinárodní smlouva něco jiného než zákon, použije se mezinárodní smlouva“.*

Za stěžejní mezinárodní pramen práva týkající se medicínského práva můžeme považovat Úmluvu Rady Evropy o lidských právech a biomedicině, která položila základ pro další mezinárodní i vnitrostátní dokumenty. Tato úmluva je stejně jako výše zmíněné pakty právně závazná a pro Českou republiku vstoupila v platnost 1. října 2001, kdy byla rovněž uveřejněna ve Sbírce mezinárodních smluv pod číslem 96/2001 Sb. m. s.

Jde o dokument, který je založen na hodnotách ochrany lidské důstojnosti, což uvádí i vysvětlující zpráva k této Úmluvě následovně: *„koncept lidské důstojnosti (...) představuje základní hodnotu, kterou je třeba uchovat“*¹⁶.

Pro klinické hodnocení léčiv má zásadní význam kapitola V. této Úmluvy, která je zaměřena na vědecký výzkum. V článku 15 této úmluvy je stanoveno, že svoboda v oblasti vědeckého výzkumu je zaručena. Vysvětlující zpráva Rady Evropy k Úmluvě o biomedicině k tomuto uvádí, že *„svoboda vědeckého výzkumu v oboru biologie a medicíny je ospravedlněna nejen právem lidstva na znalosti, ale také značným pokrokem. (...) Tato svoboda však není absolutní“*¹⁷. Vyloučení absolutní svobody v tomto smyslu znamená, že musí být při výzkumu respektovány všechny aplikovatelné prameny práva a výzkum musí probíhat zejména v souladu s etickými principy. Článek 17 a 18 této úmluvy se dále zabývá

¹⁴ ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 685.

¹⁵ Tamtéž, s. 685.

¹⁶ Rada Evropy. *Vysvětlující zpráva k úmluvě o biomedicině*. [online] Bod 9. [cit. 28.12 2017] dostupné z: <https://rm.coe.int/16800ccde5> .

¹⁷ Rada Evropy. *Vysvětlující zpráva k úmluvě o biomedicině*. [online] Bod 95 a 96. [cit. 28.12 2017] dostupné z: <https://rm.coe.int/16800ccde5> .

ochranou osob, schválením výzkumu a informovaným souhlasem osob, které se výzkumu účastní a také ochranou osob, které nejsou schopné dát souhlas.

Další neméně významnou oblast mezinárodního práva tvoří etické kodexy. Zde je nutné zmínit Norimberský kodex, který byl přijat v roce 1947 a reagoval na nehumánní pokusy v medicínské oblasti během 2. světové války.¹⁸ Jde o kodex o 10 člancích, jehož cílem bylo nastavit základní pravidla pro provádění výzkumu a zabránit tak jeho zneužití. Zdůrazněna je opět role dobrovolného souhlasu osoby s výzkumem, který kodex ve svém článku 1 označuje za základní podmínku. Kodex nebyl nikdy právně závazný a je pouhou deklarací základních principů. Na počátku své existence nebyl dokonce vědci a lékaři plně přijímán a byl označován za „*brzdu vědeckého pokroku*“. Jeho význam pro formulování základních zásad je však značný a postupem času se jeho principy promítly do národní legislativy mnoha států.

Světová lékařská asociace předložila v roce 1964, v té době ještě nezávazný dokument, Etické zásady pro lékařský výzkum s účastí lidských bytostí tzv. Helsinskou deklaraci. Jde o dokument navazující na principy zakotvené v Norimberském kodexu, ale upravuje je poněkud benevolentněji. Světová zdravotnická organizace tento dokument sedmkrát revidovala, přičemž poslední revize proběhla v roce 2013 a zdůraznila potřebu šíření výsledků výzkumu. Zakotvila zásady náhrady škody za způsobenou újmu a v neposlední řadě zdůraznila vyšší ochranu tzv. vulnerabilních skupin zapojených do výzkumu.¹⁹ Helsinská deklarace se stala závaznou až po revizi v roce 1996²⁰, kdy už bylo její znění poněkud striktnější a jednotlivá ustanovení byla méně diskutabilní.

Podle preambule jde o „*návod k etickým zásadám lékařského výzkumu zahrnujícího lidské subjekty*“. Toto úmluva upravuje jak obecné oblasti jako jsou např. všeobecné zásady výzkumu nebo informovaný souhlas, ale i specializovanější oblasti jako je např. použití placebo nebo problematika etických komisí ve výzkumu.

3.2 Právo Evropské unie

Evropské právo významně zasahuje do vnitrostátních právních řádů států Evropské Unie. Oblast klinického hodnocení léčiv není výjimkou. Základ pro evropskou právní úpravu

¹⁸ ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 687.

¹⁹ WMA. *WMA publishes its revised declaration of Helsinki* [online]. 18. 10. 2013 [cit. 14. 11. 2017]. Dostupné z: <https://www.wma.net/news-post/wma-publishes-its-revised-declaration-of-helsinki/>.

²⁰ PETEROVÁ, M. Historie klinického výzkumu. *Zdravotnické fórum*. 2012, č. 5, s. 21.

klinického hodnocení léčiv nalezneme v primárních právních předpisech, konkrétně v Listině základních práv Evropské unie a Smlouvě o fungování Evropské unie.

Listina základních práv Evropské unie v článku 1 zdůrazňuje nedotknutelnost lidské důstojnosti a potřebu ochrany a respektu k ní. Článek 3 dále zmiňuje právo každého na to, „*aby byla respektována jeho fyzická a duševní nedotknutelnost*“ a zároveň stanoví, že udělení svobodného a informovaného souhlasu je jednou ze základních podmínek, které musí být dodrženy.

Článek 168 Smlouvy o fungování Evropské unie uvádí, že „*Evropská unie doplňuje politiku členských států a je zaměřena na zlepšování veřejného zdraví, předcházení lidským nemocem a odstraňování příčin ohrožení tělesného a duševního zdraví*“. K naplnění tohoto ustanovení jsou Evropský parlament a Rada oprávněni přijímat „*opatření k zajištění vysokých standardů kvality a bezpečnosti léčivých přípravků*“²¹.

Jádro evropské úpravy klinického hodnocení léčivých přípravků nalezneme v sekundárních právních předpisech, a to v nařízeních a směrnicích. Postupný vývoj v oblasti klinického hodnocení však ukázal, že úprava v podobě směrnic je nedostatečná, jelikož „*zakládá povinnost členských států k provedení vlastní normotvorbou*“²² a členské státy nejsou schopny dosáhnout zajištění spolehlivých záruk a vysokých standardů klinického hodnocení.²³ Proto se Evropská unie v současné době přiklonila k úpravě v podobě nařízení, jelikož nařízení je „*přímo použitelné v každém členském státě a je přímo zakázáno reprodukovat obsah nařízení do vnitrostátního právního aktu*“²⁴.

3.2.1 Směrnice EU 2001/20/ES

Směrnice EU 2001/20/ES²⁵ je předpisem Evropského parlamentu a Rady, který si klade za cíl primárně harmonizovat úpravu klinických hodnocení napříč členskými státy a zároveň zjednodušit jejich realizaci. Směrnice rovněž zdůrazňuje roli zachování lidských práv, jejichž úprava vychází zejména z mezinárodních dokumentů.²⁶ Definuje také celou řadu důležitých pojmů, což je považováno za její nesporné pozitivum a je nutné vyzdvihnout

²¹ Článek 168 odst. 4 Smlouvy o fungování Evropské unie.

²² SVOBODA, P. *Úvod do evropského práva*. 5. vydání. Praha: C. H. Beck, 2013. ISBN 978-80-7400-488-9., s. 148.

²³ Důvod (4) nařízení EU č. 536/2014.

²⁴ SVOBODA, P., op. cit., s. 147.

²⁵ Směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sblížení právních předpisů a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků.

²⁶ Důvod (2) směrnice EU č. 2001/20/ES výslovně zmiňuje Helsinskou deklaraci ve znění z roku 1996.

také její značný přínos pro bezpečnost a rozvoj etiky klinických hodnocení a rozvoj spolehlivosti získaných dat.²⁷

Na druhou stranu se v průběhu účinnosti tohoto předpisu ukázalo, že úprava klinického hodnocení v podobě směrnice je nedostatečná, jelikož dává příliš široký prostor pro národní úpravu. Zamýšlené harmonizace nebylo ani po více než deseti letech dosaženo. Právní úprava v podobě směrnice se ukazuje jako nevýhodná rovněž proto, že se zadavatelé a zkoušející nemohou dovolávat přímo použitelného právního předpisu Evropské unie a musí odkazovat na prováděcí předpisy členských států, což je problematické zejména v případech, kdy se klinické hodnocení odehrává ve vícero státech.

I přesto, že jedním z cílů bylo zjednodušení celého postupu, měla tato regulace spíše opačný efekt. Během její účinnosti došlo k poklesu počtu klinických hodnocení na území Evropské unie o 25% a to zejména z důvodu zvýšené administrativní zátěže a exponenciálního zvýšení nákladů.²⁸ Vzhledem k výše uvedeným důvodům se stala směrnice 20001/20/ES jednou z nejkritizovanějších evropských předpisů v oblasti farmacie a její nedostatečnost vedla k tvorbě nového evropského nařízení.

3.2.2 Nařízení EU č. 536/2014

Nařízení EU č. 536/2014 bylo přijato 16. 4. 2014 Evropským parlamentem a Radou. Jeho účelem je odstranit nedostatky výše uvedené směrnice, zejména dosáhnou kýžené harmonizace.

I přesto, že bylo nařízení přijato již v roce 2014, ještě stále není účinné. Jeho účinnost je podmíněna zřízením portálu EU a databáze EU pro klinická hodnocení,²⁹ přičemž nařízení nenabyde účinnosti dříve, než 6 měsíců potom, co Komise vydá oznámení o splnění funkčnosti portálu a databáze v Úředním věstníku Evropské unie.³⁰ Původně mělo být nařízení účinné již od října roku 2018, ale vzhledem k technickým obtížím při zřizování portálu bylo posunuto očekávané datum účinnosti až na rok 2019.

²⁷ 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], s. 2.

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

²⁸ NHS EUROPEAN OFFICE. *The new EU Clinical trials regulation*. [online]. 5. 1. 2017 [cit. 28. 12. 2017] Dostupné z: <http://www.nhsconfed.org/regions-and-eu/nhs-european-office/influencing-eu-policy/clinical-trials>.

²⁹ Čl. 99 nařízení EU č. 536/2014.

³⁰ Čl. 82 odst. 3 nařízení EU č. 536/2014.

Jednotlivým změnám týkajícím se nové evropské právní úpravy bude věnována samostatná kapitola níže.

3.3 České právní předpisy

Základ vnitrostátní úpravy najdeme stejně jako v mezinárodním právu v lidskoprávním předpise, konkrétně v článku 6 Listiny základních práv a svobod, který vyzdvihuje ochranu lidského života a v článku 31, kde je uvedeno, že má každý právo na ochranu svého zdraví za splnění zákonných podmínek.

3.3.1 Zákonná úprava

Základním zákonným předpisem upravujícím oblast léčiv obecně, je zákon č. 378/2008 Sb., o léčivech, k jehož vytvoření velkou měrou přispěla transpozice předpisů Evropské unie. Zároveň byl tento zákon přijat jako reakce na rozhodnutí Evropského soudního dvora v případě Komise versus Česká republika³¹, kde byla Česká republika uznána vinnou z porušení evropského práva, konkrétně z nedodržení transpoziční lhůty pro provedení směrnice.³² Důvodová zpráva k zákonu o léčivech k tomuto uvádí, že „*právní úprava představuje úplné převzetí principů a pravidel stanovených v relevantních právních předpisech Evropských společenství*“³³. V důsledku nesplnění transpoziční lhůty je nutné tuto novou právní úpravu přijmout, jelikož v opačném případě by nebyla „*Česká republika schopna právně vymahatelným způsobem uplatňovat požadavky nových předpisů*“³⁴.

Klinické hodnocení léčiv je v tomto zákoně upraveno v hlavě IV., dílu 1, kde se nachází jak úprava hodnocení humánních léčivých přípravků, tak veterinárních léčivých přípravků, jejichž výzkum nepodléhá tak přísným právním a etickým požadavkům. Úprava klinického hodnocení se v tomto zákoně soustředí nejen na vymezení základních pojmů, ale i na jednotlivé aspekty průběhu klinického hodnocení od zahájení až po ukončení.

Vzhledem k tomu, že vnitrostátní právní úprava musí neustále odpovídat evropským předpisům, jak bylo řečeno výše, proběhla z tohoto důvodu novelizace zákona o léčivech již několikrát.³⁵ Adaptaci zákona na evropskou legislativu představuje rovněž novela zákona o léčivech provedená zákonem č. 66/2017 Sb., která by měla mimo jiné přispět k harmonizaci

³¹ Rozhodnutí Soudního dvora ze dne 8. listopadu 2007, spis. zn. C - 60/07.

³² Směrnice Komise č. 2004/33/ES ze dne 22. března 2004, která stanoví některé technické požadavky na krev a krevní plazmu.

³³ Důvodová zpráva k zákonu č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, Obecná část, bod 3.

³⁴ Tamtéž, Obecná část, bod 3.

³⁵ Před novelou zákona o léčivech provedenou zákonem č. 66/2017 Sb. byl zákon novelizován již jedenáctkrát, přičemž většina těchto novelizací znamenala pouze dílčí a ne natolik výrazné změny.

právní úpravy klinického hodnocení v České republice ve vztahu k ostatním členským státům Evropské unie.

Novela zejména mění způsob působení etických komisí a ruší tzv. dvoustupňový systém schvalování stanovisek u multicentrických etických komisí a zavádí etickou komisi, která bude orgánem Ústavu.³⁶ Nově jsou zde řešeny také aspekty náhrady újmy způsobené v souvislosti s klinickým hodnocením³⁷ a ochrana některých skupin subjektů hodnocení.³⁸

Hlavní cílem této novely je ve vztahu ke klinickému hodnocení zajistit, aby Česká republika byla i nadále „*plnohodnotným účastníkem regulačního systému Evropské unie v oblasti léčiv (...) a aby odborná kapacita posuzujících a regulačních institucí sledovala vývoj nových poznatků a technologií za účelem maximálních odborných záruk v oblasti ochrany veřejného zdraví a zejména bezpečnosti subjektů hodnocení ve vztahu k hodnoceným léčivým přípravkům v rámci klinického hodnocení*“³⁹. Zlepšením podmínek klinického hodnocení se Česká republika snaží přispět k atraktivitě klinických hodnocení a tím i ke zvýšení jejich počtu, což by mělo zajistit dostupnost nejmodernějších léčivých přípravků v co nejkratším možném čase.⁴⁰

Vzhledem k tomu, že novela neupravuje pouze oblast klinického hodnocení léčiv, byla u ní nastavena tzv. dělená účinnost.⁴¹ Účinnost téměř celé části týkající se klinického hodnocení závisí na účinnosti nařízení EU č. 536/2014, respektive na zveřejnění oznámení Komise v úředním věstníku Evropské unie podle čl. 82 odst. 3 o zřízení portálu EU a databáze EU. Jak již bylo řečeno výše, splnění této podmínky se odhaduje na rok 2019.

3.3.2 Podzákoné právní předpisy

Zákonná úprava je dále konkretizována v prováděcích právních předpisech. Zde je nutné zmínit vyhlášku č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a podmínkách klinického hodnocení,⁴² jejímž cílem je určit konkrétní podmínky provádění hodnocení, které mají spíše technický a administrativní charakter. Zejména jde o konkretizaci podmínek postupu a

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

³⁷ § 58 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

³⁸ § 52 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

³⁹ Důvodová zpráva k zákonu č. 66/2017 Sb. kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony, Obecná část, Bod 1.2.

⁴⁰ Návrh zákona včetně důvodové zprávy k zákonu 66/2017 Sb. kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony, Shrnutí závěrečné zprávy RIA, Bod 3.1.

⁴¹ Část V., článek VIII zákona 66/2017 Sb.

⁴² Vyhláška Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a podmínkách klinického hodnocení léčiv.

definování povinností jednotlivých orgánů působících v rámci klinického hodnocení. Vyhláška obsahuje také přílohy, ve kterých jsou definovány náležitosti formulářů, protokolů a zpráv souvisejících s průběhem klinického hodnocení.⁴³ Dalším podzákoným předpisem je vyhláška č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv,⁴⁴ která je zásadním předpisem pro postup v preklinické fázi hodnocení.

Vedle zákonné úpravy a podzákoných právních předpisů vydává Státní ústav pro kontrolu léčiv pokyny, které jsou pro klinického hodnocení publikovány pod zkratkou KLH a jsou vydávány pro jednotlivé oblasti klinického hodnocení.⁴⁵ Tyto pokyny mají dle Statutu Ústavu upřesňovat některé aspekty klinického hodnocení⁴⁶ a v některých pokynech Ústav přímo uvádí, že mají *“doporučující charakter“*⁴⁷. Na druhou stranu Ústav v pokynech týkajících se klinického hodnocení konstatuje, že jsou *„vydávány na základě a v souladu“* se zákonem o léčivech a vyhláškou o správné klinické praxi. V zákoně o léčivech navíc nalezneme ustanovení, které přímo říká, 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“*⁴⁸. Označení pokynů za *“doporučující“* nebo *“upřesňující“* je tedy poměrně zavádějící, jelikož z citovaného zákonného ustanovení je zřejmé, že pokyny mají mít závaznou povahu, když vyjmenované subjekty jsou *“povinny dodržovat“* pravidla v nich stanovená.

Formální označení tohoto pramene závazných pravidel jako *“pokyn“* není podstatné, a tak trochu matoucí, jelikož pojmem *“pokyn“* (např. podle daňových zákonů) se obvykle rozumí interní normativní instrukce, kterou vydává ústřední správní úřad pro podřízené správní úřady za účelem jednotného výkladu a aplikace zákonů. K těmto pokynům, potažmo směrnícím se vztahuje judikatura správních soudů např. rozsudek Nejvyššího správního soudu ze dne 23. 8. 2007 sp. zn. 7Afs 45/2007 nebo rozsudek Nejvyššího správního soudu ze dne 16. 8. 2010 sp. zn. 2Afs 53/2010, ve kterých soud konstatuje, že pokyn není všeobecně závazný právní předpis, nicméně jeho obsah nemůže být bez právního významu. Zdá se

⁴³ Např. Protokol klinického hodnocení, Zpráva o průběhu klinického hodnocení apod.

⁴⁴ Vyhláška Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 86/2008 Sb. o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv.

⁴⁵ Např. KLH-11-Etické komise, KLH -16-Zadavatel.

⁴⁶ Článek 4 písm. g) Statutu státního Ústavu pro kontrolu léčiv ze dne 6. 8. 2013 dostupného z: <http://www.sukl.cz/sukl/statut-sukl> .

⁴⁷ Např. Pokyn KLH-22-Požadavky na text informací pro subjekty hodnocení/informovaného souhlasu, dostupný na: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-22-verze-3>.

⁴⁸ §56 odst. 13 zákona o léčivech.

však, že tato judikatura není na pokyny Ústavu použitelná, jelikož se týká odlišného právního institutu.

Pokud dojdeme k závěru, že pokyny Ústavu mají závazný charakter a vyloučíme, že jde o interní předpis (respektive interní směrnici), nabízí se otázka, jakou právní formu tyto pokyny mají.

Ústav je správním úřadem, který je zřízen a jeho působnost je stanovena zákonem o léčivech.⁴⁹ V tomto smyslu je možné Ústav považovat za správní úřad podle čl. 79 odst. 1 Ústavy, který může „na základě a v mezích zákona vydávat právní předpisy“, je-li k tomu zákonem zmocněn.⁵⁰ Zákon o léčivech však výslovné zmocňovací ustanovení k vydání pokynů Ústavu neobsahuje, pouze v několika ustanoveních ukládá povinnost řídit se jimi a přitom o nich mluví jako o „pokynech Ústavu“, z čehož bychom mohli vyvozovat, jakési implicitní zmocnění. Můžeme tedy uvažovat, zda pokyny Ústavu nejsou alespoň z materiálního hlediska podzákonými právními předpisy ve smyslu čl. 79 odst. 3 Ústavy, kterým však chybí jednoznačné (výslovné) zákonné zmocnění. V takovém případě je otázkou, zda má Ústav při vydávání pokynů dostatečně stanovenou (upravenou) pravomoc v souladu s požadavkem citovaného článku 79 odst. 3 Ústavy, podle něhož „*správní úřady mohou (...) vydávat právní předpisy, jsou-li k tomu zákonem zmocněny*“. Navíc, dojdeme-li k závěru, že jde o závazný podzákoný předpis vydaný správním úřadem, měl by být publikován ve Sbírce zákonů⁵¹, když jde o právní předpis s celostátní působností ve smyslu §1 odst. 1 písm. e) zákona č. 309/1999 Sb., což také není u pokynů Ústavu splněno.

4 Vymezení základních pojmů

Před výkladem samotné problematiky klinického hodnocení léčivých přípravků je nutné vymezit základní pojmy, se kterými pracuje příslušná legislativa, a jsou používány rovněž v textu této práce.

4.1 Klinické hodnocení léčivých přípravků

Klinické hodnocení léčivých přípravků je vymezeno v zákoně o léčivech a rozumí se jím „*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*

⁴⁹ Bližší charakteristika Ústavu bude rozebrána v dalších kapitolách.

⁵⁰ Čl. 79 odst. 3 Ústavy České republiky.

⁵¹ Srov. §1 odst. 1 písm. e) zákona 309/1999 Sb., o Sbírce zákonů a Sbírce mezinárodních smluv.

*subjektech hodnocení*⁵². Úkolem klinického hodnocení je zejména prokázání bezpečnosti a snášenlivosti léku, ověření léčivých účinků, zjištění nežádoucích účinků⁵³ a určení farmakokinetických parametrů⁵⁴ a chování léku v lidském organismu⁵⁵.

Kromě klinického hodnocení humánních léčivých přípravků je v zákoně o léčivech upraveno rovněž klinické hodnocení veterinárních léčivých přípravků, které jsou určeny výlučně pro použití u zvířat. Klinickým hodnocením veterinárních léčivých přípravků se rozumí „*vědecké hodnocení, které se provádí na cílových druzích zvířat za účelem ověření nejméně jedné vědecké domněnky, která se týká účinnosti nebo bezpečnosti hodnoceného veterinárního léčivého přípravku pro cílové druhy zvířat*“⁵⁶. Základní rozdíl mezi oběma druhy hodnocení je v tom, že na klinické hodnocení humánních léčivých přípravků jsou kladeny vyšší bezpečností, etické, ale i administrativní a technické nároky.

Klinické hodnocení léčivých přípravků můžeme dále dělit na hodnocení otevřené, u kterého je zkoušejícímu i subjektu hodnocení známo, kterým subjektům je podáváno placebo, a hodnocení zaslepené, kde nejsou tyto informace dostupné.

Jako synonymum pro pojem klinického hodnocení byl používán pojem klinická studie.⁵⁷ Nařízení EU č. 536/2014 mezi oběma pojmy rozlišuje a nebude proto možné je nadále zástupně používat. Nařízení používá pojem klinická studie jako pojem nadřazený pojmu klinické hodnocení. Toto rozlišení je v souladu s ostatními předpisy Evropské unie, které se týkají léčivých přípravků a mezinárodními pokyny, které jsou založeny na dualitě klinických studií a dělí je na klinické hodnocení a neintervenní studie.⁵⁸

4.2 Léčivý přípravek

Léčivý přípravek je v zákoně definován jako „*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*

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

⁵³ Rozumí se jimi nepříznivá a nezamýšlená odezva lidského organismu na léčivý přípravek.

⁵⁴ Jde o parametry charakterizující pobyt léčiv v lidském organismu.

⁵⁵ SÚKL. *Co jsou nežádoucí účinky léčiv*[online], [cit. 28. 12. 2017], dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinky-leciv> .

⁵⁶ § 60 odst. 1 zákona o léčivech.

⁵⁷ ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK T. a kol., op. cit., s. 693.

⁵⁸ Důvod (3) Nařízení EU č. 536/2014.

účelem stanovení lékařské diagnózy“⁵⁹. Léčivé přípravky rozdělujeme na humánní léčivé přípravky, které jsou určeny k podávání lidem⁶⁰ a na veterinární léčivé přípravky, které jsou určeny k použití výlučně u zvířat⁶¹.

Důvodová zpráva k zákonu o léčivech uvádí, že zákonnou definici léčivého přípravku můžeme rozdělit na dvě části. Konkrétně na definici léčivého přípravku dle prezentace, které odpovídá § 2 odst. 2 písm. a) zákona o léčivech a definici léčivého přípravku soustředící se na mechanismy jeho působení, které odpovídá § 2 odst. 2 písm. b) zákona o léčivech. Tato definice je v odborné literatuře obvykle nazývána jako definice léčivého přípravku dle funkce.

U léčivých přípravků můžeme rovněž rozlišovat tzv. materiální a formální pojetí.⁶² Materiální pojetí se soustředí na posouzení konkrétního produktu, který se hodnotí podle kritérií stanovených jak v definici dle funkce, tak v definici dle prezentace. Pokud daný produkt zmíněná kritéria splňuje, považuje se za léčivý přípravek dle materiálního pojetí. Formální pojetí léčivého přípravku je založeno na zákonném výčtu kategorií produktů nebo látek, které jsou za léčivé přípravky přímo označeny.⁶³

4.2.1 Definice léčivého přípravku dle prezentace

Tato definice vyjadřuje, že léčivým přípravkem není pouze takový výrobek, který má konkrétní vlastnosti léčivého přípravku, ale je jím i takový výrobek, kterému jsou léčebné vlastnosti pouze přisuzovány. Problematikou definice léčivého přípravku dle prezentace se zabýval také Soudní dvůr Evropské unie ve svém rozsudku ze dne 15. 11.2007 ve věci Komise proti Německu sp. zn. C - 319/05, kde konstatoval, „že pojem prezentace výrobku musí být vykládán extenzivně...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, jenž jsou spotřebitelé oprávněni očekávat s ohledem na jejich prezentaci“. Nehraje zde tedy roli, zda má daný produkt příslušné objektivní vlastnosti, ale to jak je vnímán průměrnými spotřebiteli.

⁵⁹ § 2 odst. 1 zákona o léčivech.

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

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

⁶² KRÁL, J., op. cit., s. 34.

⁶³ Výčet kategorií léčivých přípravků je uveden v § 2 odst. 2 zákona o léčivech.

Vzhledem k tomu, že je pojem průměrný spotřebitel poměrně nekonkrétní a není v právních předpisech definován, zabývaly se jím opakovaně soudy jak na vnitrostátní⁶⁴, tak i evropské úrovni. Jedním ze zásadních rozhodnutí je rozsudek Soudního dvora Evropské unie ze dne 16. 7. 1998 ve věci Gut Springenheide and Tusky v. Oberkreisdirektor Steinfurt, sp. zn. C - 210/96, kde je průměrný spotřebitel definován jako „osoba, která je v rozumné míře dobře informovaná a v rozumné míře pozorná a opatrná“.

Definice dle prezentace tedy cílí primárně na ochranu spotřebitele před produkty, které jsou za léčivé přípravky vydávány, nicméně nesplňují zákonem stanovené předpoklady jako je např. ověření jejich vlastností v rámci klinického hodnocení nebo jejich řádná registrace. Spotřebitelé jsou tedy chráněni před „škodlivými, či toxickými léčivými přípravky jako takovými, ale také před různými léčivými přípravky používanými namísto vhodných léčivých přípravků“⁶⁵.

4.2.2 Definice léčivého přípravku dle funkce

Za léčivý přípravek dle této definice jsou považovány „produkty, které obsahují látku či látky, jejichž farmakologické, imunologické či metabolické vlastnosti byly vědecky prokázány a které jsou skutečně určeny ke stanovení lékařské diagnózy nebo k obnově úpravě či ovlivnění fyziologických funkcí“⁶⁶.

I u této definice léčivého přípravku Soudní dvůr Evropské unie apeluje na použití extenzivního výkladu. Ve svém rozsudku ze dne 16. 5. 1991, sp. zn. C-122/89 uvádí, že význam pojmů obnova, úprava a modifikace tělesných funkcí musí být vykládán široce a to zejména proto, aby bylo možné pod definici zahrnout všechny látky, které mají vliv na lidský organismus. Naopak restriktivní kritérium pro zařazení produktu do kategorie léčivých přípravku bylo určeno v rozsudku ze dne 15. 11. 2007 ve věci Komise v. Německo, sp. zn. C-319/05, kde Soudní dvůr Evropské unie došel k závěru, že pod definici léčivého přípravku dle funkce nesmí být řazeny látky, které sice mají vliv na lidský organismus, ale ten nedosahuje takové intenzity, aby mohl být považován za významný.

⁶⁴ Např. rozsudek Nejvyššího soudu ze dne 30. 5. 2007, sp. zn. 32 Odo 229/2006 nebo rozsudek Nejvyššího soudu ze dne 10. 1. 2011, sp. zn. 23 Cdo 5184/2009.

⁶⁵ KRÁL, J., op. cit. , s. 31.

⁶⁶ KRÁL, J., op. cit. , s. 32.

V judikatuře Soudního dvora Evropské Unie se objevuje i řada dalších kritérií pro posuzování léčivého přípravku dle funkce a to zejména: složení, farmakologické vlastnosti, podmínky použití, rozšíření nebo rizika užívání.⁶⁷

Z výše uvedeného vyplývá, že definice léčivého přípravku dle funkce cílí na objektivní zhodnocení vlastností daného produktu. K hodnocení dochází zpravidla ve dvou fázích. Nejprve musí být zjištěno, zda výrobek obsahuje látky, které mají účinek na lidský organismus. Následně se zkoumá, zda jsou tyto látky způsobilé vyvolat významný účinek, případně i další kritéria uvedená výše.⁶⁸

4.3 Hodnocený léčivý přípravek

Hodnocený léčivý přípravek definuje zákon o léčivech jako „*lékovou formu léčivé látky nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (placebo), které se testují nebo používají pro srovnání v klinickém hodnocení.*“⁶⁹ Hodnoceným léčivým přípravkem může být rovněž registrovaný léčivý přípravek za podmínky, že byl změněn způsob jeho použití nebo má být vyráběn jiným způsobem, než doposud registrovaná podoba léčivého přípravku. Za takovou změnu se považuje i změna složení lékové formy nebo obalu. K hodnocení léčivého přípravku dochází také v případech, kdy se podoba ani složení léčivého přípravku neliší, ale je změněna jeho indikace.

Hodnocené léčivé přípravky musí být vždy vyrobeny v souladu se zásadami správné výrobní praxe, které zajišťují, aby byly subjekty hodnocení vystaveny co nejnižšímu riziku a nedocházelo ke zkreslení výsledků v důsledku nízké jakosti nebo účinnosti léčivého přípravku.

4.4 Placebo

Pojem placebo vychází z latinského slova „*placeo*“ líbit se a je to „*inertní lék či léčebná procedura, obvykle látka, která vypadá (event. chutná) jako studovaný lék, ale neobsahuje účinnou složku. V kontrolovaném pokusu bývá p. (placebo) podáváno kontrolní skupině osob. Pacient však může ucítit úlevu, jestliže p. věří (p. efekt)*“⁷⁰. Znamená to tedy, že placebo je napohled nerozeznatelné od hodnoceného léčivého přípravku, ale ve

⁶⁷ Srov. Pokyn UST-30, dostupný na: <http://www.sukl.cz/sukl/ust-30-verze-4>.

⁶⁸ Srov. Pokyn UST-30, dostupný na: <http://www.sukl.cz/sukl/ust-30-verze-4>.

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

⁷⁰ VOKURKA, M.; HUGO, J. a kol. *Velký lékařský slovník*, Praha: Maxdorf, 5. vydání. 2005. ISBN 978-80-7345-456-2, s. 715.

skutečnosti jde o neškodnou látku, která neobsahuje žádnou farmaceuticky respektive medicínsky významnou látku.⁷¹

Používání placebo při provádění klinického hodnocení je poměrně diskutovaným tématem a názory na jeho použití se různí zejména z toho důvodu, že podávání placebo dané osobě nepřináší žádný konkrétní a prokazatelný prospěch.⁷²

Kritérium prospěchu pro pacienta je zdůrazněno v Helsinské deklaraci, která v článku 5 uvádí, že „*při provádění medicínského výzkumu na lidech je nezbytné upřednostňovat zájem a blaho pacienta, který se výzkumu účastní, před zájmy vědy a společnosti.*“ Otázkou zde zůstává, zda může použití placebo splňovat kritérium upřednostnění blaha pacienta. Touto otázkou se dlouhodobě zabývá Světová lékařská organizace, pod jejíž záštitou Helsinská deklarace v roce 1964 vznikla. Výsledkem diskuzí byla revize Helsinské deklarace v roce 2013, která přinesla článek 33 týkající se placebo. Ten stanoví, že „*přínos, rizika, zátěže a efektivita nového zákroku se musí testovat a porovnávat s prokazatelně nejlepšími současnými postupy*“ přičemž existují výjimky, kdy toto pravidlo nemusí být bezvýhradně respektováno.

Těmito výjimkami jsou situace, kdy:

- I) neexistuje žádná prokazatelná alternativa k danému zkoušenému léčivému přípravku, nebo
- II) je proveden „*méně efektivní zákrok*“, než takový, který by odpovídal zákroku nejlepšímu a jeho účinky jsou ověřeny za pomoci použití placebo nebo neléčením, nebo
- III) jde o situaci, kdy „*méně efektivní zákrok*“ nepředstavuje pro danou osobu žádné závažné riziko, zejména takové, které by pro ni znamenalo nenávratnou újmu.

Zásadní etický rozměr problematiky použití placebo v klinických hodnoceních podtrhuje upozornění uvedené rovněž v čl. 33 Helsinské deklarace, které zdůrazňuje, že je „*nezbytné věnovat mimořádnou snahu, aby se takové případy (použití placebo) nezneužívaly.*“

Použití placebo je rovněž zásadní pro spolehlivost zjištěných údajů. Je prokázáno, že pokud je v rámci klinického hodnocení použito placebo jako srovnávací látka, jsou výsledky průkaznější než v případě, že je porovnáván hodnocený léčivý přípravek s nejlepším

⁷¹ HERRING, J. *Medical Law and Ethics*. Oxford: Oxford University Press, 5. vydání. 2014. Online resource centre. ISBN 978-0-19-870226-9, s. 606.

⁷² Srov. HERRING, J., op. cit., s. 606-607.

dostupným způsobem léčby.⁷³ Podpurným argumentem pro použití placeba v rámci klinického hodnocení je také fakt, že pokud by placebo v klinických hodnoceních nebylo používáno, náklady na klinické hodnocení by exponenciálně vzrostly a vzrostla by tak i cena samotného léčivého přípravku.⁷⁴

4.5 Zadavatel

Zadavatelem může být dle zákona o léčivech „fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování klinického hodnocení“⁷⁵. Zadavatelem je osoba, která má bydliště, nebo je usazena na území České republiky nebo v jiném členském státě nebo může jít o osobu, která sama o sobě nesplňuje výše zmíněné kritérium, ale stanovila si svého oprávněného zástupce, který tuto podmínku splňuje.

Povinnosti zadavatele jsou obecně upraveny v zákoně o léčivech a blíže je specifikuje vyhláška o správné klinické praxi.⁷⁶ Zadavatel je odpovědný zejména za to, že je klinické hodnocení prováděno v souladu s protokolem a všemi relevantními právními předpisy a získané údaje v průběhu klinického hodnocení jsou pravdivé a je zachována jejich věrohodnost.

Zadavatel nese rovněž odpovědnost za výběr zkoušejícího. Při jeho výběru musí být zohledněna jeho kvalifikace. Posuzuje se, zda má dostatečné prostředky k provádění klinického hodnocení. S vybraným zkoušejícím následně uzavírá zadavatel písemnou smlouvu o provádění klinického hodnocení.⁷⁷ Zadavatel má povinnost před zahájením klinického hodnocení předložit žádost nebo ohlásit klinické hodnocení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.⁷⁸ V průběhu hodnocení odpovídá zadavatel také za řádný monitoring a má možnost provádět audit. Monitoring slouží zejména ke kontrole dodržování práv subjektů hodnocení a ověření věrohodnosti získaných dat a dodržování protokolu.⁷⁹

V průběhu klinického hodnocení může dojít ke změně zadavatele na jeho návrh, který musí předložit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Ústav má povinnost žádost

⁷³ JACKSON, E. *Medical law: text, cases, and materials*. Oxford: Oxford University Press, 2006. Online resource centre. ISBN 978-0-19-926127-7, s. 466.

⁷⁴ FIALÍKOVÁ, M. Přehled celosvětových témat v oblasti klinického hodnocení. *Časopis zdravotnického práva bioetiky*. [online]. 2011, č. 2, s. 19. [28. 12. 2017]. ISSN 1804-8137. dostupný na: <http://medlawjournal.ilaw.cas.cz/index.php/medlawjournal/article/view/11/pdf>.

⁷⁵ § 81 odst. 2 písm. b) zákona o léčivech.

⁷⁶ § 12 - § 21 vyhlášky o správné klinické praxi.

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

⁷⁸ § 13 vyhlášky o správné klinické praxi.

⁷⁹ Pokynu KLH-16 – zadavatel, Bod 5.8.1., dostupný na: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-16-verze-1>.

zamítnout nebo potvrdit ve lhůtě 30 dnů.⁸⁰ Změnou zadavatele dochází k převodu veškerých práv a povinností původního zadavatele na jinou osobu.

Nejčastějšími zadavateli klinického hodnocení jsou farmaceutické společnosti, přičemž v České republice jsou to obvykle zahraniční nadnárodní farmaceutické společnosti, jejichž cílem je uvést na trh nový lék. Méně časté jsou tzv. akademické studie, ve kterých může být zadavatelem přímo lékař nebo odborná společnost.⁸¹

4.6 Zkoušející

Zkoušející je „lékař, který odpovídá za průběh klinického hodnocení v daném místě hodnocení“⁸². V případě, že je klinické hodnocení prováděno v jednom místě týmem osob, je zkoušející, který vede tým osob označen jako hlavní zkoušející. V takovém případě nese odpovědnost za to, aby byly jednotlivým zkoušejícím přidělovány úkoly takovým způsobem, který neohrožuje bezpečnost ani věrohodnost hodnocení. Vyhláška o správné klinické praxi umožňuje, aby byl zadavatel zároveň zkoušejícím.⁸³ K tomu bude docházet zejména v případech, kdy je zadavatelem přímo lékař.

Zkoušejícím může být pouze osoba, která ukončila vysokoškolské vzdělání v magisterském studijním programu všeobecné lékařství⁸⁴ a zároveň musí mít potřebnou praxi a zkušenosti, které zaručí, že klinické hodnocení bude prováděno správně, v souladu se zásadami správné klinické praxe a všemi právními předpisy. Výběr zkoušejícího provádí výlučně zadavatel, nicméně vhodnost jeho výběru posuzuje etická komise na základě předloženého životopisu nebo jiných dokumentů, které potvrzují kvalifikaci zkoušejícího. V případě, že je zkoušející v závislém poměru k provozovateli zdravotnického zařízení, musí před zahájením klinického hodnocení získat jeho souhlas.⁸⁵

Jednou ze základních povinností zkoušejícího je dle vyhlášky o správné klinické praxi⁸⁶ získání písemného souhlasu subjektu hodnocení před jeho zařazením do studie. Dále musí zkoušející zajistit, aby byl hodnocený léčivý přípravek užíván v souladu se schváleným protokolem a musí vést o jeho užívání přesnou a průkaznou dokumentaci. Za účelem

⁸⁰ § 59 odst. 2 zákona o léčivech.

⁸¹ O lécích – poznej své léky. *Kdo platí náklady na studie* [online]. [cit. 28. 12. 2017], dostupný z: <http://www.olecich.cz/encyklopedie/kdo-plati-naklady-na-studie>.

⁸² § 52 odst. 2 zákona o léčivech.

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

⁸⁴ § 21 odst. 1 zákona o léčivech.

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

⁸⁶ § 7 vyhlášky o správné klinické praxi.

správného užívání hodnoceného přípravku musí být subjekt hodnocení zkoušejícím poučen a zkoušející musí pravidelně správný způsob použití kontrolovat.⁸⁷

Další povinností zkoušejícího je zajistit subjektu hodnocení potřebnou lékařskou péči v případě, že dojde k nežádoucí příhodě.⁸⁸ Pokud jde o závažnou nežádoucí příhodu, je zkoušející rovněž povinen oznámit tuto příhodu zadavateli a to buď ve formě písemného hlášení, nebo musí být potvrzena podrobnou písemnou zprávou.⁸⁹ Zkoušející má dle zákona o léčivech povinnost zajistit, aby nebylo klinické hodnocení prováděno na osobách, u kterých to zákon neumožňuje.⁹⁰

4.7 Subjekt klinického hodnocení

Dle zákona o léčivech je subjektem hodnocení „*fyzická 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*“⁹¹. Subjektem klinického hodnocení může být zdravý jedinec, ale i jedinec trpící určitým onemocněním, tedy pacient. Zdraví jedinci jsou hodnocenými subjekty nejčastěji v I. fázi klinického hodnocení, kde by bylo podání hodnoceného léku nemocným jedincům ještě příliš rizikové anebo ve studiích, které jsou zaměřeny zejména na preventivní přípravky, jako jsou např. očkovací látky. Pojem pacient je někdy v odborné literatuře používán zástupně s pojmem subjekt hodnocení a bude takto používán i v této diplomové práci.

Ať už jde o zdravého jedince nebo pacienta, musí být vždy dodržena zásada, že „*práva, bezpečnost a kvalita života subjektu hodnocení vždy převažují nad zájmy vědy a společnosti*“⁹². Důvodová zpráva k zákonu o léčivech k tomuto uvádí, že „*předvídatelná rizika a obtíže pro subjekty hodnocení musí být vždy vyváženy předpokládanými přínosy pro subjekty hodnocení, případně pro další potenciální pacienty*“⁹³. Pokud by byl léčebný přínos nižší, než pravděpodobná rizika, klinické hodnocení nemůže být vůbec zahájeno. Míra rizikovosti navíc není posuzována pouze před zahájením hodnocení, ale je sledována po celou dobu jeho trvání. Pokud by došlo ke zjištění, že přínos již nepřesahuje možná rizika, hodnocení by muselo být ukončeno. Posuzování rizikovosti je jedním z aspektů, jehož

⁸⁷ § 7 odst. 6 vyhlášky o správné klinické praxi.

⁸⁸ § 7 odst. 4 vyhlášky o správné klinické praxi.

⁸⁹ § 10 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi.

⁹⁰ § 52 odst. 2 zákona o léčivech.

⁹¹ § 51 odst. 2 písm. g zákona o léčivech.

⁹² § 51 odst. 1 zákona o léčivech.

⁹³ Důvodová zpráva k zákonu č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, Zvláštní část, komentář k § 52.

prostřednictvím je zajištěna vysoká ochrana subjektů hodnocení, která hraje při posuzování přípustnosti daného klinického hodnocení klíčovou roli.

Ochrana subjektu je rovněž zajištěna prostřednictvím institutu svobodného informovaného souhlasu, který je jedním ze základních předpokladů pro zahájení hodnocení jak podle vnitrostátních, tak i mezinárodních pramenů práva. Za získání informovaného souhlasu před zahájením hodnocení odpovídá zkoušející, popř. jím pověřená osoba. Ten musí subjektu poskytnout úplné a transparentní informace a nesmí subjekt žádným způsobem v rozhodování ovlivňovat. Subjekt hodnocení může svou účast v hodnocení také kdykoliv ukončit odvoláním dříve uděleného souhlasu.⁹⁴

4.7.1 Vulnerabilní subjekty

Zákon o léčivech stanovuje zvláštní podmínky účasti na klinickém hodnocení pro tzv. vulnerabilní neboli zranitelné skupiny osob, jejichž svobodná vůle účastnit se hodnocení může být velmi snadno ovlivněna různými aspekty. Mezi tyto subjekty patří osoby omezené ve svéprávnosti, osoby nezletilé, osoby, které nejsou schopny dát souhlas vzhledem ke svému zdravotnímu stavu a osoby tzv. závislé. Těmi se rozumí osoby ve vazbě nebo výkonu trestu odnětí svobody, osoby, kterým jsou poskytovány zdravotní služby bez jejich souhlasu a těhotné nebo kojící ženy.⁹⁵ Zákonnou podmínkou pro zařazení výše zmíněných subjektů do klinického hodnocení je, že se pro tyto osoby předpokládá „*preventivní nebo léčebný přínos*“⁹⁶. Tento požadavek je mimo jiné⁹⁷ v souladu s čl. 17 Úmluvy o biomedicině, který říká, že je možné výzkum provádět pouze v případě, že jeho „*výsledky mohou přinést skutečný a přímý prospěch pro zdraví dotyčné osoby*“.

4.7.2 Nezletilé subjekty hodnocení

Pro provádění klinického hodnocení na nezletilých subjektech zákon stanoví přísnější požadavky, než pro ostatní skupiny subjektů hodnocení. Jelikož není nezletilý schopen udělit informovaný souhlas, vyžaduje se souhlas zákonného zástupce, jehož vůle má vyjadřovat předpokládanou vůli nezletilého. Nezletilý musí být zároveň přiměřeným způsobem poučen o očekávaných benefitech a rizicích a musí mu být umožněno, aby vyjádřil, zda souhlasí s provedením hodnocení. Pokud by totiž s hodnocením projevoval zjevný nesouhlas, nemělo by být hodnocení vůbec provedeno.⁹⁸ U nezletilých subjektů je

⁹⁴ § 52 odst. 3 písm. e) zákona o léčivech.

⁹⁵ § 52 odst. 2 zákona o léčivech.

⁹⁶ § 52 odst. 2 zákona o léčivech.

⁹⁷ Podobně např. čl. 8 Helsinské deklarace.

⁹⁸ Čl. 17 Úmluvy o biomedicině.

vzhledem k úrovni jejich rozumového a mravního vývoje obzvláště důležité dbát na etické aspekty a je nutné „*akcentovat maximální možnou minimalizaci bolesti, nepohodlí, strachu a veškerých dalších předvídatelných rizik nezletilého*“⁹⁹. Z tohoto důvodu musí být pro tuto skupinu subjektů „*protokol klinického hodnocení odsouhlasen etickou komisí, která má zkušenosti v oblasti dětského lékařství, nebo která zajistí pro takové vyjádření kvalifikované stanovisko*“¹⁰⁰.

U nezletilých subjektů hodnocení se rovněž uplatňuje tzv. pravidlo subsidiarity. To vyjadřuje, že nezletilé osoby smí být do klinického hodnocení zahrnuty jen v případech, kdy jsou data získaná od zletilých subjektů nedostačující nebo pokud nelze vycházet z výsledků jiných výzkumných postupů.¹⁰¹

Výše zmíněné restriktce pro provádění klinického hodnocení na nezletilých subjektech se přiměřeně použijí¹⁰² i na zletilé osoby, které nejsou způsobilé udělit souhlas s klinickým hodnocením.¹⁰³

4.7.3 Odměna a kompenzace subjektu hodnocení

Zákon umožňuje, aby byla subjektu hodnocení poskytnuta kompenzace a odměna. Kompenzací se rozumí náhrada nákladů, které musel subjekt v souvislosti s výkonem hodnocení vynaložit, přičemž obvykle jde pouze o náhradu nákladů na cestovné.¹⁰⁴

Odměna je prostředek, kterým jsou subjekty hodnocení motivovány k účasti v něm. Nejčastěji je odměna subjektům poskytována v I. fázi klinického hodnocení, která probíhá na zdravých jedincích. Ti jsou odměňováni zejména vzhledem k tomu, že jim účast na klinickém hodnocení obvykle nepřináší přímý zdravotní prospěch. V ostatních fázích klinického hodnocení není poskytování odměny natolik časté, jelikož jsou tyto fáze vnímány prvořadě jako snaha o zlepšení zdravotního stavu subjektu.¹⁰⁵

Možnost poskytnutí odměny však neplatí bezvýhradně. Zákon o léčivech zakazuje poskytování odměny nezletilým osobám a zletilým osobám, které jsou právně nezpůsobilé

⁹⁹ KRÁL, J., op. cit., s. 86.

¹⁰⁰ § 52 odst. 6 písm. h) zákona o léčivech.

¹⁰¹ KRÁL, J., op. cit., s. 86.

¹⁰² Rozdílné je např. to, že protokol klinického hodnocení musí odsouhlasit komise, která má zkušenosti s příslušnou chorobou subjektu nebo postiženou skupinou pacientů.

¹⁰³ § 52 odst. 7 zákona o léčivech.

¹⁰⁴ 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. 301.

¹⁰⁵ JAROLÍN, M.; SCHIMMER, M., opt. cit., s. 298.

dát souhlas ke klinickému hodnocení tak, že nesmí být „poskytnuta žádná pobídka nebo finanční částka kromě kompenzace“¹⁰⁶.

Výši odměny a kompenzace vždy posuzuje etická komise ještě před zahájením klinického hodnocení tak, že posoudí, zda kompenzace odpovídá skutečně vynaloženým nákladům a zda je odměna stanovena konkrétně a „odpovídá povaze klinického hodnocení, a to zejména ve vztahu k těm výzkumným úkonům, z nichž nemá subjekt hodnocení přímý prospěch“¹⁰⁷.

5 Organizace a orgány působící v rámci klinického hodnocení

Jak již bylo výše naznačeno, klinické hodnocení je oblast, jejíž právní regulace se neustále vyvíjí a již v současné době je poměrně rozsáhlá. Aby bylo zajištěno, že bude klinické hodnocení prováděno v souladu se všemi právními předpisy, musí existovat organizace a orgány, které provádějí dohled nad touto oblastí a zároveň ji regulují.

V České republice jsou pravomoci týkající se klinického hodnocení svěřeny dvěma veřejnoprávním orgánům, konkrétně Ministerstvu zdravotnictví a Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Na evropské úrovni potom působí Evropská léková agentura.

5.1 Ministerstvo zdravotnictví

Ministerstvo zdravotnictví je ústředním orgánem státní správy, mimo jiné pro oblast „zdravotnické vědeckovýzkumné činnosti“¹⁰⁸ pod kterou spadá právě klinické hodnocení léčivých přípravků. Ministerstvo je orgánem, který klinické hodnocení spíše zastřešuje, než že by se na něm přímo podílelo. Přesto jsou mu zákonem o léčivech svěřeny dílčí pravomoci, které se týkají zejména etického dohledu. Ministerstvo zdravotnictví má právo ustavit svou etickou komisi, jejíž členy jmenuje ministr zdravotnictví¹⁰⁹ a s přihlédnutím ke stanovisku Ústavu schvaluje žádosti etických komisí o schválení oprávnění vykonávat činnost jako multicentrická etická komise.¹¹⁰

Ministerstvo zdravotnictví je rovněž nadřízeným orgánem Státního ústavu pro kontrolu léčiv¹¹¹ a jako jeho nejbližší nadřízený správní orgán působí jako orgán odvolací a

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

¹⁰⁷ § 5 odst. 3 písm. d) vyhlášky o správné klinické praxi.

¹⁰⁸ § 10 odst. 1 zákona č. 2/1969 Sb. o zřízení ministerstev a jiných ústředních orgánů státní správy ČR.

¹⁰⁹ § 53 odst. 1 zákona o léčivech.

¹¹⁰ § 53 odst. 3 zákona o léčivech.

¹¹¹ § 13 odst. 1 zákona o léčivech.

přezkoumává soulad rozhodnutí Ústavu s právními předpisy.¹¹² Z moci úřední může Ministerstvo zdravotnictví zahájit i tzv. přezkumné řízení, „*jestliže po předběžném posouzení věci dojde k závěru, že lze mít důvodně za to, že rozhodnutí bylo vydáno v rozporu s právními předpisy*“¹¹³.

5.2 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Státní ústav pro kontrolu léčiv je správním úřadem s celostátní působností, který sídlí v Praze. Byl zřízen na základě zákona o léčivech¹¹⁴, ve kterém jsou zakotveny rovněž jeho pravomoci. Základní směřování činnosti Ústavu je definováno ve statutu Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Ke klinickému hodnocení se vztahuje především povinnost zajišťovat, aby údaje získané v průběhu výzkumu odpovídaly skutečnosti a byly získány eticky, zejména z důvodu ochrany zdraví všech osob.¹¹⁵ Povinností Ústavu je také zajistit, aby „*v oblasti humánních léčiv a zdravotnických prostředků byly prováděny [sic] objektivní a potřebná klinická hodnocení a chránil cílovou skupinu před nežádoucími příhodami*“¹¹⁶.

Ústav při své činnosti v rámci klinického hodnocení rovněž spolupracuje s různými institucemi a orgány jak na národní, tak i mezinárodní úrovni. Na vnitrostátní úrovni uskutečňuje zejména úkoly zadané nadřízeným orgánem, tedy Ministerstvem zdravotnictví. Na mezinárodní úrovni jde zejména o evropské instituce, hlavně o Evropskou lékovou agenturu.

Ústav je také tzv. národní lékovou agenturou (National Competent Authority) a při své činnosti spolupracuje s 28 zahraničními lékovými agenturami ze všech členských států Evropské Unie, ale i s agenturami jiných států (např. lékovou agenturou USA, Kanady nebo Japonska).¹¹⁷

5.3 Evropská léková agentura

Evropská léková agentura (EMA) je decentralizovaná agentura Evropské unie, která má své sídlo v Londýně. Byla zřízena na základě nařízení Rady (ES) ze dne 31. března 2004

¹¹² § 89 odst. 1 správního řádu.

¹¹³ § 95 odst. 1 správního řádu.

¹¹⁴ Článek 2 Statutu Státního ústavu pro kontrolu léčiv ze dne 6. 8. 2013, dostupný na: <http://www.sukl.cz/sukl/statut-sukl?highlightWords=statut>

¹¹⁵ Článek 4 bod 1 písm. f) Statutu Státního ústavu pro kontrolu léčiv, dostupný na: <http://www.sukl.cz/sukl/statut-sukl?highlightWords=statut>

¹¹⁶ Článek 4 bod 2 písm. h) Statutu Státního ústavu pro kontrolu léčiv, dostupný na: <http://www.sukl.cz/sukl/statut-sukl?highlightWords=statut>

¹¹⁷ SÚKL. *Zahraníční lékové agentury*. [online]. [cit. 28. 12. 2017], dostupný na: <http://www.sukl.cz/sukl/kontakty-lekove-agentury-v-eu>

č.726/2004¹¹⁸ a nahradila doposud fungující Evropsku agenturu pro hodnocení léčivých přípravků. Evropská léková agentura se řadí mezi tzv. regulační agentury pro jednotlivé oblasti politik a tím pádem není orgánem Evropské unie, nicméně má svou vlastní právní subjektivitu.¹¹⁹

Agentura zajišťuje, aby se na evropském trhu, respektive v rámci Evropského hospodářského prostoru, vyskytovaly pouze léčivé přípravky, které jsou bezpečné a účinné. Mezi její hlavní cíle patří podpora vysoké úrovně klinických hodnocení a včasná dostupnost nových léčivých přípravků.¹²⁰

I přesto, že jsou klinická hodnocení povolována výlučně institucemi na úrovni členských států (v ČR Státním ústavem pro kontrolu léčiv), agentura dohlíží na dodržování pravidel správné klinické praxe a vede databázi klinických hodnocení, které probíhají v rámci Evropské unie.

Hlavní činnost lékové agentury však spočívá v registraci léčivých přípravků a to tzv. centralizovaným postupem registrace, jehož hlavní výhodou je, že pokud farmaceutická společnost podá žádost o registraci přímo u Agentury a následně se stane držitelem rozhodnutí o registraci, platí tato registrace ve všech státech Evropské unie a Evropského hospodářského prostoru. Právě díky postupu při registraci léčivých přípravků můžeme Agenturu zařadit mezi tzv. kvazi-regulační orgány (quasi-regulatory agencies). Znamená to, že je Agentura orgánem, který má pravomoc „*vydávat podkladová rozhodnutí o žádostech, které podávají subjekty v rámci centralizovaných komunitárních řízení a konečné rozhodnutí je zpravidla v pravomoci Evropské komise*“¹²¹. V praxi dochází k tomu, že Výbor pro humánní léčivé přípravky vypracuje stanovisko k žádosti o registraci léčivého přípravku a toto stanovisko je následně předloženo Evropské komisi, která je kompetentní k vydání konečného rozhodnutí.¹²²

¹¹⁸ Nařízení Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi, a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky.

¹¹⁹ HANDRLICA, J. in POMAHAČ, R.; HANDRLICA, J. *Evropské správní právo*. Praha: C. H. Beck, 2012. ISBN 978-80-7400-437-7, s. 76.

¹²⁰ European medicines Agency, *About us – European Medicines Agency (EMA)* [online]. 11. 8. 2016 [cit. 28. 12. 2018], dostupné na:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid.

¹²¹ HANDRLICA, J. in POMAHAČ, R.; HANDRLICA, J.; op. cit., s. 75.

¹²² HANDRLICA, J. in POMAHAČ, R.; HANDRLICA, J.; op. cit., s. 75.

Ani po registraci léčivého přípravku činnost Agentury nekončí, jelikož má povinnost sledovat bezpečnost léčivých přípravků zaregistrovaných v Evropské unii a dohlíží také na dodržování povinností farmaceutických společností v oblasti farmakovigilance.

5.4 Etická komise

Vzhledem k tomu, že jsou na klinická hodnocení kladeny stále větší etické nároky, je nutné, aby existoval orgán dohlízející právě na etickou stránku klinického hodnocení, zejména z hlediska ochrany subjektů hodnocení. Takovým orgánem je etická komise.

Etická komise je definovaná v zákoně o léčivech jako „*nezávislý orgán tvořený odborníky z oblasti zdravotnictví a osobami bez vzdělání z oblasti lékařství, jejichž povinností je chránit práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení a zajistit tuto ochranu i vyjádřením svého stanoviska k protokolu klinického hodnocení, vhodnosti zkoušejících a zařízení, k metodám a dokumentům používaným pro informaci subjektů hodnocení a získání jejich informovaného souhlasu*“¹²³.

Hlavním úkolem etické komise je zhodnotit přípustnost klinického hodnocení dle zákonem stanovených kritérií ještě před jeho zahájením a nad schváleným hodnocením vykonávat po celou dobu jeho existence dohled.

Etické komise můžeme rozdělit podle ustavujícího orgánu na komisi ustavenou poskytovatelem zdravotních služeb a na komisi ustavenou Ministerstvem zdravotnictví. Za speciální druh etické komise můžeme považovat tzv. etickou komisi pro multicentrická hodnocení pro jejíž ustavení se vyžaduje souhlas Ministerstva zdravotnictví.¹²⁴

Působnost, činnost, účel a způsob ustavení etických komisí bude zmíněn v dalších kapitolách, jelikož úzce souvisí s podmínkami pro zahájení klinického hodnocení.

6 Postup v klinickém hodnocení léčivých přípravků

Průběh klinického hodnocení léčivých přípravků má přesně stanovená pravidla. Ještě před samotným zahájením klinického hodnocení musí dojít k tzv. preklinickým zkouškám, jejichž hlavním úkolem je ověřit bezpečnost léčivého přípravku do takové míry, aby jeho použití na subjektech klinického hodnocení nepředstavovalo nepřijatelné riziko.

¹²³ § 53 odst. 1 zákona o léčivech.

¹²⁴ § 3 odst. 4 vyhlášky o správné klinické praxi.

Aby mohlo být klinické hodnocení zahájeno, musí být vydána náležitá povolení ze strany Státního ústavu pro kontrolu léčiv a příslušné etické komise. Poté, co je klinické hodnocení zahájeno, prochází zpravidla třemi, respektive čtyřmi navazujícími fázemi. Výsledky klinického hodnocení jsou podkladem pro podání žádosti o registraci léčivého přípravku.

7 Postup před zahájením klinického hodnocení

Ještě předtím, než je zahájeno samotné klinické hodnocení, musí být nový léčivý přípravek zkoumán jinak než na lidech. Tato fáze výzkumu se nazývá tzv. **preklinické testování**. Cílem je ověřit, zda daný testovaný přípravek dosahuje takové míry bezpečnosti, aby mohl být podán subjektům hodnocení, tedy lidem. Z hlediska bezpečnosti se v této fázi ověřuje zejména to, zda není daný přípravek schopen vyvolat rakovinu (tzv. karcinogenita), genetickou mutaci (tzv. mutagenita), otravu (tzv. toxicita) nebo vrozenou vývojovou vadu vyvíjejícího se plodu (tzv. teratogenita).¹²⁵ S bezpečností léčivého přípravku souvisí také nastavení vhodného dávkování pro následné fáze klinického hodnocení, tedy jeho maximální a minimální hodnoty.

Postup pro preklinické testování není upraven v zákoně o léčivech ani ve vyhlášce o správné klinické praxi, ale je upraven ve vyhlášce č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv, jejímž cílem je upravit „*postupy pro neklinické zkoušení bezpečnosti léčiv při provádění laboratorních zkoušek podle zásad správné laboratorní praxe*“¹²⁶.

Preklinické testování můžeme rozdělit do dvou základních skupin na testování in vitro, které probíhá na buňkách tkáních nebo orgánech v laboratorních podmínkách a testování in vivo, které se provádí na pokusných zvířatech. I přesto, že testování in vitro umožňuje snížení počtu pokusných zvířat, není možné je z klinického testování eliminovat úplně, jelikož mají zásadní význam pro ověření účinků daného testovaného přípravku na celý živý organismus a na jeho orgánové systémy, což testování na buněčných organismech neumožňuje.¹²⁷

¹²⁵ KRÁL, J., op. cit., str. 81.

¹²⁶ §1 vyhlášky č. 86/2008 Sb. o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv

¹²⁷ SOUČKOVÁ, L.; KOSTKOVÁ, H.; DEMLOVÁ, R. Jak se vyvíjí nový lék *Praktické lékařství*.

[online] 2015 č. 11 (4). [cit. 28. 12. 2017] ISSN - 1803-5329. dostupné na:

<https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2015/04/07.pdf>

Aby byly výsledky preklinického testování co nejpřesnější, aplikují se zkoumané přípravky jak zvířatům zdravým, tak zvířatům, která vykazují změny organismu odpovídající indikaci zkoušeného přípravku.¹²⁸ Testovaný přípravek musí být rovněž použit minimálně na dvou různých druzích zvířat¹²⁹ a v různých modelových situacích.

Testování léčiv na zvířatech je poměrně kontroverzním tématem, a proto je nutné v tomto ohledu zmínit zákon na ochranu zvířat¹³⁰, který ve své části V. upravuje některé etické aspekty testování na pokusných zvířatech a vyhlášku o stanovení zásad správné laboratorní praxe, jejímž cílem je „*upravit postupy pro neklinické zkoušení bezpečnosti léčiv*“¹³¹.

V souvislosti se stoupajícím zájmem o ochranu pokusných zvířat jsou vyvíjeny nové způsoby výzkumu, během nichž nejsou živé organismy používány vůbec. Jedná se o počítačové programy, které jsou schopny nasimulovat působení daného přípravku na lidský nebo zvířecí organismus.¹³² Někteří autoři se však domnívají, že i „*vzhledem k pokračujícímu vývoji nových metod budou mít pokusy na zvířatech i do budoucna své nezastupitelné místo*“¹³³.

Fáze preklinického testování trvá v průměru 3-6 let¹³⁴ a jak již bylo řečeno, její úspěšné zakončení je předpokladem pro postup do fáze klinického hodnocení. Tento krok však zdaleka není samozřejmostí u všech hodnocených látek, jelikož u většiny z nich se neprokáže dostatečná bezpečnost a účinnost. Uvádí se, že z každých 10 000 látek z preklinického hodnocení je do fáze klinického hodnocení připuštěno pouhých 5-6.¹³⁵

¹²⁸ Král J., opt. cit, str. 81.

¹²⁹ SOUČKOVÁ, L.; KOSTKOVÁ, H.; DEMLOVÁ, R. Jak se vyvíjí nový lék *Praktické lékařství*. [online] 2015 č. 11 (4). [cit. 28. 12. 2017] ISSN - 1803-5329. dostupné na: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2015/04/07.pdf>

¹³⁰ Část V. zákona č. 246/1992 Sb. na ochranu zvířat proti týrání.

¹³¹ §1 vyhlášky č. 86/2008 Sb. o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv.

¹³² STAROBOVÁ, O.; LANDA, L., NOVÁKOVÁ, J.; ŠULCOVÁ, A. Výzkum nových léčiv od zrodu k registraci. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotnických oborů: portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity [online]. 2006 [cit. 11. 12. 2017]. Dostupný z: <https://portal.med.muni.cz/download.php?fid=29>. ISSN 1801-6103, s. 12.

¹³³ STAROBOVÁ, O.; LANDA, L., NOVÁKOVÁ, J.; ŠULCOVÁ, A. Výzkum nových léčiv od zrodu k registraci. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotnických oborů: portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity [online]. 2006 [cit. 11. 12. 2017]. Dostupný z: <https://portal.med.muni.cz/download.php?fid=29>. ISSN 1801-6103, s. 13.

¹³⁴ AIFP. *Klinické studie – otázky a odpovědi*. [online]15. 5. 2014 [cit. 12. 11. 2017], dostupný na: <http://www.aifp.cz/cs/aktuality/informace-pro-media/klinicke-studie-otazky-a-odpovedi/>.

¹³⁵ AIFP. *Klinické studie – otázky a odpovědi*. [online]15. 5. 2014 [cit. 12. 11. 2017], dostupný na: <http://www.aifp.cz/cs/aktuality/informace-pro-media/klinicke-studie-otazky-a-odpovedi/>.

8 Podmínky pro zahájení klinického hodnocení

V okamžiku, kdy preklinické testování dospěje do fáze, kdy je bezpochyby prokázána účinnost léčivého přípravku, a jsou vyloučena všechna nepřiměřená rizika, je možné přistoupit k další fázi vývoje léku, kterou je klinické hodnocení. „*Prokázání skutečnosti, že předvídatelná rizika pro subjekty hodnocení jsou dostatečně vyvážena předpokládanými benefity*“¹³⁶ zákon o léčivech výslovně považuje za jednu ze základních podmínek zahájení klinického hodnocení. Zákon o léčivech rovněž stanoví, že „*klinické hodnocení může být zahájeno zadavatelem, pouze pokud k danému klinickému hodnocení vydala souhlasné stanovisko etická komise a Ústav vydal povolení k zahájení klinického hodnocení nebo nezamítl klinické hodnocení, které (...) podléhá ohlášení nebo ohlásil zadavateli, že proti ohlašovanému klinickému hodnocení nemá námitky*“¹³⁷. Za samostatnou podmínku pro zahájení klinického hodnocení, a podle některých autorů za jednu z nejdůležitějších,¹³⁸ je rovněž považováno udělení informovaného souhlasu všech subjektů účastnících se takového hodnocení.

8.1 Etická komise a její stanovisko

8.1.1 Ustavení a složení etické komise

Právní základ pro ustavení etické komise najdeme v zákoně o léčivech a v prováděcí vyhlášce o správné klinické praxi.¹³⁹ Dle zákona o léčivech může být etická komise ustavena poskytovatelem zdravotních služeb nebo Ministerstvem zdravotnictví. V případě, že poskytovatel zdravotních služeb neustaví vlastní etickou komisi, může využít na základě smlouvy služby etické komise působící u jiného poskytovatele.¹⁴⁰

Konkrétní podmínky pro ustavení etické komise najdeme ve vyhlášce o správné klinické praxi, která stanoví, že ustavením etické komise se rozumí písemné jmenování jejích členů.¹⁴¹ V případě, že se jedná o etickou komisi ustavenou Ministerstvem zdravotnictví, jmenuje její členy ministr zdravotnictví.¹⁴² Jmenující orgán si musí od budoucích členů etické komise vyžádat souhlas se jmenováním a také prohlášení o tom, že splňují podmínky podle §53 odst. 2 zákona o léčivech.

¹³⁶ ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 696

¹³⁷ § 55, odst. 1 zákona o léčivech.

¹³⁸ ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 698.

¹³⁹ Vyhláška č. 226/2008 Sb.

¹⁴⁰ § 53 odst. 1 zákona o léčivech.

¹⁴¹ § 3 odst. 1 zákona o správné klinické praxi.

¹⁴² § 53 odst. 1 zákona o léčivech.

Mezi tyto podmínky patří zejména prohlášení člena, že bude svou funkci zastávat nestranně a bude zachovávat mlčenlivost o všech skutečnostech, které se v průběhu výkonu své činnosti dozví. Aby byla zajištěna správná a korektní činnost etické komise, má její zřizovatel po ustavení povinnost uveřejnit tzv. pravidla jednání a pracovních postupů a seznam jejích členů.

Ještě než nastane účinnost novely zákona o léčivech, provedené zákonem č. 66/2017 Sb. a nařízení EU č. 536/2014, je možné ustavit rovněž tzv. etickou komisi pro multicentrické hodnocení, která se liší od místní etické komise tím, že je její stanovisko k základním aspektům klinického hodnocení platné po celé České republice.¹⁴³ Aby mohla místní komise vykonávat činnost multicentrické etické komise, musí podat žádost na Ministerstvo zdravotnictví a současně musí předložit příslušnou dokumentaci Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, který má povinnost posoudit, zda daná komise splňuje veškeré požadavky. Následně sdělí své stanovisko Ministerstvu zdravotnictví, které vydá rozhodnutí určující, zda může daná etická komise vydávat stanoviska i pro multicentrická klinická hodnocení. Zákon o léčivech přitom stanoví, že „*toto rozhodnutí vydá Ministerstvo zdravotnictví s přihlédnutím ke stanovisku Ústavu*“¹⁴⁴.

Ze znění zákona je patrné, že zde má stanovisko Ústavu spíše doporučující charakter a není závazným stanoviskem ve smyslu § 149 odst. 1 správního řádu, nicméně i přesto má Státní ústav pro kontrolu léčiv v tomto případě postavení dotčeného orgánu ve smyslu § 136 správního řádu, jelikož má povinnost předložit „*vyjádření, které je podkladem pro rozhodnutí správního orgánu*“¹⁴⁵, tedy Ministerstva zdravotnictví.

Vyhláška o správné klinické praxi ukládá Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv povinnost vést seznam ustavených etických komisí včetně kontaktních informací, informací o jejích členech, a třeba také informaci o tom, jaká stanoviska byla konkrétní etickou komisí vydána.¹⁴⁶ V současné době působí na území České republiky 11 komisí pro multicentrická hodnocení¹⁴⁷ a více než 100 místních etických komisí¹⁴⁸.

¹⁴³ Důvodová zpráva k zákonu č. 378/2008 Sb. zákon o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, Zvláštní část, komentář k §54.

¹⁴⁴ § 53 odst. 3 zákona o léčivech.

¹⁴⁵ § 136 odst. 1 písm. b) správního řádu.

¹⁴⁶ § 3 odst. 3 vyhlášky o správné klinické praxi.

¹⁴⁷ SÚKL. *Etické komise pro multicentrická klinická hodnocení* [online]. [28. 12. 2018] dostupný na: <http://www.sukl.cz/sukl/eticke-komise-pro-multicentricka-klinicka-hodnoceni>.

¹⁴⁸ SÚKL. *Etické komise ustavené při zdravotnických zařízeních* [online]. [28. 12. 2018] dostupný na <http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/eticke-komise-ustavene-pri-zdravotnickych-zarizenich>.

Etická komise je orgán, který je tvořen minimálně 5 členy s odpovídající kvalifikací a zkušenostmi zaručujícími, že komise bude svou činnost vykonávat na náležité odborné úrovni a bude schopna posoudit předložené klinické hodnocení z hlediska „vědeckého, lékařského a etického“¹⁴⁹. Právě z toho důvodu, že je klinické hodnocení posuzováno z několika různých hledisek, je nutné, aby kvalifikace a zaměření členů etické komise bylo různorodé. Zákon o léčivech k tomuto stanoví podmínku, že „alespoň 1 z členů etické komise musí být osobou bez zdravotnického vzdělání a bez odborné vědecké kvalifikace a alespoň 1 z členů etické komise musí být osobou, která není v pracovním poměru, obdobném pracovněprávním vztahu nebo v závislém postavení k poskytovateli zdravotních služeb“¹⁵⁰. Na tuto podmínku musí být rovněž pamatováno v případě, že by došlo ke jmenování nových členů potom, co již byla etická komise ustavena.¹⁵¹

Lze konstatovat, že zákonem stanovené požadavky na složení etických komisí představují naplnění pouze základních mezinárodních požadavků a vnitrostátní právní úprava nejde nad rámec nutného minima.¹⁵² Vzhledem k tomu, že by etická komise měla být schopna posoudit nejen vědeckou, ale i etickou stránku věci, existují názory, že by jejími členy měly být i osoby s právním vzděláním nebo zástupci různých menšin či komunit napříč společností.¹⁵³ Mezi členy etických komisí by měly být rovněž zařazeny osoby, které se již klinického hodnocení účastnily jako subjekty, jelikož právě jejich zkušenosti mohou při posuzování vhodně doplnit znalosti odborníků. Opomíjet by se neměla ani genderová vyváženost etických komisí.¹⁵⁴

I přesto, že zákonná úprava v České republice povinnost zařazení žádné z výše zmíněných skupin osob neobsahuje, dává členům etické komise možnost přizvat si další odborníky pro případ, kdy je pro správné a komplexní posouzení daného klinického

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

¹⁵⁰ § 53 odst. 2 zákona o léčivech.

¹⁵¹ § 3 odst. 2 vyhlášky o správné klinické praxi.

¹⁵² Stejně minimální požadavky pro složení etických komisí jsou stanoveny např. v bodě 3. 2 Směrnice o správné klinické praxi, ICH guideline E6 (RI), dostupné na: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf.

¹⁵³ COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS) IN COLLABORATION WITH THE WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO); *International Ethical Guideline for Health-Related Research Involving Humans*. Switzerland: WHO Press, 2016. ISBN: 978-929036088-9, s. 88.

¹⁵⁴ Srov. JACKSON, E. op. cit., s. 482-483.

hodnocení nezbytný další odborný názor, respektive názor odborníka s odlišným zaměřením, než je zaměření členů etické komise.¹⁵⁵

Můžeme tedy uzavřít, že etická komise může klinické hodnocení posoudit komplexně pouze tehdy, pokud bude zajištěno její různorodé složení.

S ustavením a složením etické komise souvisí také otázka jejího zániku, který může být vzhledem k tomu, že je etická komise také orgánem dohledu nad probíhajícími klinickými hodnoceními, poněkud problematický. V takových případech má osoba, která etickou komisi ustavila, povinnost oznámit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, zda za současnou etickou komisi přebírá činnost komise jiná a sdělí mu seznam probíhajících klinických hodnocení u zanikající etické komise.¹⁵⁶ Pokud však žádná jiná etická komise činnost nepřevzme, „*má se za to, že souhlasné stanovisko etické komise s prováděním daného klinického hodnocení je neplatné*“¹⁵⁷. V takovémto případě je tedy dané klinické hodnocení ukončeno bez jakéhokoliv zavinění zkoušejícího nebo zadavatele.

8.1.2 Záruky nezávislosti etické komise

V zákonné definici etické komise je uvedeno, že etická komise je „*nezávislý orgán*“.¹⁵⁸ Otázkou však zůstává, zda jsou záruky její nezávislosti natolik dostatečné, abychom toto tvrzení mohli použít. První podmínku „nezávislosti“ představuje zákonný požadavek, že etická komise musí mít alespoň jednoho člena, který není v pracovním nebo obdobném vztahu k poskytovateli zdravotních služeb, u kterého má etická komise působit. Vezmeme-li v potaz, že etická komise musí mít minimálně 5 členů, zdá se, že podmínka nezávislosti jediného člena není plně dostačující. Dodejme, že etické komise zřizované při poskytovatelích zdravotních služeb zároveň poskytovatel zdravotních služeb i ustavuje, což tvrzení o nezávislosti etické komise rozhodně nepodporuje. O nezávislosti etické komise v tomto smyslu bychom mohli uvažovat pouze u etických komisi ustavených Ministerstvem zdravotnictví.

Další záruku nezávislosti by měla představovat povinnost člena oznámit jakýkoliv osobní zájem na provádění klinického hodnocení a povinnost zdržet se rozhodování o něm nejen před vydáním stanoviska etické komise, ale i v případě, že by osobní zájem vznikl

¹⁵⁵ § 53 odst. 5 zákona o léčivech.

¹⁵⁶ § 4 odst. 6 vyhlášky o správné klinické praxi.

¹⁵⁷ § 53 odst. 11 zákona o léčivech.

¹⁵⁸ § 53 odst. 1 zákona o léčivech.

teprve v průběhu vykonávání odborného dohledu.¹⁵⁹ I přesto, že zákon o léčivech tuto povinnost ukládá, již dále nestanovuje žádné kontrolní ani sankční mechanismy pro případ, že by člen komise svou oznamovací povinnost nesplnil.

Zmínku související se střetem zájmů nalezneme rovněž v pokynu Ústavu KLH-11, ve kterém je uvedeno, že pouze členové komise, kteří jsou nezávislí na zkoušejícím a zadavateli, by se měli podílet na rozhodování o otázkách týkajících se klinického hodnocení.¹⁶⁰ Tato podmínka však musí být brána za automatickou, jelikož pokud by nebyla splněna, odporovalo by to samotné podstatě činnosti etické komise.

Z výše uvedeného vyplývá, že jsou konkrétní záruky nezávislosti etické komise v současné právní úpravě nedostačující. Pozitivní změnu by však měla přinést novela zákona o léčivech, provedená zákonem č. 66/2017 Sb., podle níž má být ustavena pouze jediná etická komise, která bude orgánem Ústavu.¹⁶¹

8.1.3 Právní povaha etické komise

Zákon o léčivech výslovně stanoví, že „*etická komise není správní orgán a na vydávání stanoviska a postup etické komise se správní řád nevztahuje.*“¹⁶² Je zajisté možné, aby zvláštní právní předpis, kterým zákon o léčivech ve vztahu ke správnímu řádu nepochybně je, vyloučil aplikaci obecného předpisu, jelikož všeobecně platí pravidlo, že zvláštní právní úprava má přednost před obecnou. U správního řádu však musíme brát v tomto ohledu v potaz, že i v případě, že zvláštní zákon stanoví, že se na něj správní řád nepoužije, musí být vždy aplikovány základní zásady činnosti správních orgánů uvedené v § 2 - 8 správního řádu.¹⁶³

Jako problematické se však může jevit tvrzení, že etická komise není správní orgán. Král v tomto ohledu konstatuje, že správní orgán je „*objektivní kategorie daná faktickou činností a pravomocemi tohoto subjektu, a tudíž nelze takto zjednodušeně derogovat, že se o správní orgán nejedná*“¹⁶⁴. Pokud tedy posoudíme povahu etické komise z hlediska materiálního, můžeme dojít k názoru, že určité znaky činnosti správního orgánu vykazuje.

¹⁵⁹ § 53 odst. 2 písm. a) zákona o léčivech.

¹⁶⁰ Pokyn KLH-11-Etická komise, dostupný na: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-11-verze-1>.

¹⁶¹ Nové pojetí etické komise bude blíže charakterizováno v kapitole Nejdůležitější změny podle nařízení EU č. 536/2014.

¹⁶² § 53 odst. 1 zákona o léčivech.

¹⁶³ § 177 odst. 1 správního řádu.

¹⁶⁴ KRÁL, J.; op. cit.; s. 89.

Správní řád definuje správní orgán jako orgán moci výkonné, orgán územního samosprávného celku nebo jiný orgán, respektive fyzickou nebo právnickou osobu vykonávající veřejnou správu.¹⁶⁵ Právě kategorie tzv. jiných orgánů, zajišťuje, aby bylo možné pod zákonnou definici správního orgánu subsumovat i méně typické orgány, které nespádají pod přímo vyjmenované kategorie.¹⁶⁶ Domnívám se, že by etická komise mohla být právě tímto zvláštním typem správního orgánu. Je nutné podotknout, že úprava etických komisí v zákonech s obdobným zaměřením takovouto restrikci aplikace správního řádu a vyloučení označení za správní orgán neobsahuje. Jako příklad můžeme uvést zákon o zdravotnických prostředcích¹⁶⁷, kde má etická komise obdobnou funkci jako etická komise ustavená podle zákona o léčivech¹⁶⁸ nebo transplantační zákon¹⁶⁹, kde etická komise rozhoduje přímo o právech jednotlivce a proto se její postavení blíží ještě výrazněji postavení správního orgánu.¹⁷⁰

Správní řízení je dle správního řádu považováno za „*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*“¹⁷¹. Pokud vezmeme v potaz, že jednou z podmínek zahájení klinického hodnocení je vydání kladného stanoviska etické komise, které je výsledkem postupu spočívajícího ve vyhodnocení předložených podkladů, můžeme konstatovat, že je stanovisko rozhodnutím svého druhu. Udělení kladného nebo záporného stanoviska má rovněž zásadní význam pro práva a povinnosti konkrétní osoby, v tomto případě zejména pro osobu zadavatele, která o vydání stanoviska žádá. Ani rozhodovací činnost etické komise tedy materiální povahu správního orgánu nepopírá.

Správním orgánům obecně není svěřena pouze rozhodovací pravomoc, ale vykonávají i dozorové a kontrolní činnosti.¹⁷² Zákon o léčivech etické komisi ukládá

¹⁶⁵ § 1 odst. 1 správního řádu.

¹⁶⁶ Srov. VOPÁLKA, V. in HENDRYCH, D. a kol. Správní právo. Obecná část. 8. vydání. Praha: C. H. Beck, 2012, s. 352.

¹⁶⁷ Zákon č. 268/2014 Sb. o zdravotnických prostředcích.

¹⁶⁸ 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. 93.

¹⁶⁹ Zákon č. 285/2002 Sb. o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů.

¹⁷⁰ KRÁL, J. *Etické komise ve zdravotnictví jako kolegiální orgány*. In: ZDRAŽILOVÁ, P; KLIKOVÁ, A. (eds.), op. cit., s. 94.

¹⁷¹ § 9 správního řádu.

¹⁷² KRÁL, J.; op. cit.; s. 89.

povinnost zajišťovat „*dohled nad každým klinickým hodnocením, ke kterému vydala souhlasné stanovisko, a to v intervalech přiměřených stupni rizika pro subjekty hodnocení, nejméně však jednou za rok*“¹⁷³. I v tomto ohledu můžeme konstatovat, že se povaha činnosti etické komise blíží činnosti správního orgánu.

Můžeme tedy uzavřít, že i přesto, že etická komise dle zákona o léčivech formálně správním orgánem není, z hlediska materiálního můžeme naopak dojít k závěru, že správním orgánem je, zejména přihlédneme-li k obsahové stránce její činnosti a rozsahu svěřených pravomocí. Jako podpůrný argument můžeme použít také fakt, že zákon o léčivech umožňuje, aby etická komise ustavená podle tohoto zákona vydala své stanovisko k jiným oblastem biomedicínského výzkumu¹⁷⁴ jako je například výzkum zdravotnických prostředků. Zákon o zdravotnických prostředcích¹⁷⁵ tvrdí, že etická komise není správním orgánem, neobsahuje.

8.1.4 Etická komise jako kolegiální orgán

Pokud dojdeme k závěru, že je etická komise v určitém ohledu správním orgánem, nabízí se rovněž otázka, zda jde i orgánem kolegiálním.

Kolegiální princip je vyjádřen tak, že „*správní orgán je tvořen více osobami a k rozhodnutí takového orgánu je vždy nezbytná určitá souhlasná společná vůle jeho členů*“¹⁷⁶. Správní řád upravuje činnost kolegiálních správních orgánů v §134 a následujících, kde jsou stanoveny konkrétní zásady a postupy jeho činnosti.

První z nich je zásada, že řízení před kolegiálním orgánem vede předseda, respektive člen, na kterém se sbor usnese, pokud zvláštní zákon nestanoví jinak.¹⁷⁷ Zákonná ani podzákonná úprava etické komise pro klinická hodnocení však uspořádání vnitřní struktury tohoto orgánu neupravuje a tudíž neukládá povinnost takovou funkci ustavit. Na druhu stranu vyhláška o správné klinické praxi stanoví, že etická komise vykonává svou činnost podle písemných pracovních postupů.¹⁷⁸ Pokud nahlédneme do jednacích řádů, respektive

¹⁷³ § 53 odst. 11 zákona o léčivech.

¹⁷⁴ § 53 odst. 2 zákona o léčivech.

¹⁷⁵ Zákon č. 268/2014 Sb. o zdravotnických prostředcích.

¹⁷⁶ KLIKOVÁ, A. *Kolegiální orgány v obecné rovině*. 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. 13

¹⁷⁷ § 134 odst. 1 správního řádu.

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

statutů etických komisí¹⁷⁹, které se právě za tyto písemné pracovní postupy považují, zjistíme, že úprava funkce předsedy etické komise a vymezení jeho pravomocí je jejich obvyklou součástí.

Správní řád rovněž stanoví, že kolegiální orgán rozhoduje hlasováním, na kterém jsou v zásadě přítomni pouze členové kolegiálního orgánu a kolegiální orgán je způsobilý se usnášet za přítomnosti nadpoloviční většiny svých členů a usnesení je i nadpoloviční většinou přijato. V tomto ohledu je ve vyhlášce o správné klinické praxi stanoveno, že etická komise je usnášeníschopná pouze v případě, že je přítomno 5 členů, kteří splňují zákonem stanovené požadavky, což v případě, že má etická komise 5 členů představuje přísnější požadavek usnášeníschopnosti, než jak je stanoveno ve správním řádu, jelikož znamená usnášeníschopnost za přítomnosti všech členů.

Právní předpisy naopak nijak výslovně neupravují, jakým způsobem má etické komise rozhodovat, respektive jaká většina je potřebná pro vydání kladného stanoviska. V jednotlivých jednacích řádech a statutech etických komisí je tato otázka upravena rozdílně a můžeme se setkat se stanovením způsobu rozhodování nadpoloviční většinou¹⁸⁰, ale i jednomyslným způsobem.¹⁸¹ Vezmeme-li v potaz důležitost stanoviska etické komise, můžeme absenci zákonné úpravy způsobu hlasování etické komise považovat přinejmenším za nešťastnou, zejména pokud si uvědomíme, že v etické komisi je často pouze jediná osoba bez odborného vzdělání, která v případě hlasování nadpoloviční většinou nemá možnost prosadit svůj názor a stanovisko může v takovém případě ztratit na komplexnosti.

Naopak úprava vylučující veřejnost z konečného hlasování ohledně stanoviska je napříč jednacími řády a statuty poměrně koherentní a veřejnost je ze samotného hlasování etické komise vyloučena. Rozdílnou úpravu bychom však našli v jednotlivých pracovních postupech, pokud bychom zkoumali veřejnost jednání etické komise. V některých postupech najdeme ustanovení, která veřejnost z jednání etické komise vylučují. V jiných postupech je

¹⁷⁹ Např. Jednací řád etické komise FN Motol dostupný na: <http://www.fnmotol.cz/odborna-verejnost/eticka-komise/jednaci-rad/>; jednací řád etické komise FN Olomouc dostupný na: <http://public.fnol.cz/www/ek/default.htm#> nebo statut etické komise Thomayerovi nemocnice dostupný na: <http://www.ftn.cz/statut-eticke-komise-282/>.

¹⁸⁰ Etická komise fakultní nemocnice Ostrava, informace dostupná na: <http://www.fno.cz/eticka-komise>, Jednací řád etické komise fakultní nemocnice Olomouc dostupný na: http://public.fnol.cz/www/ek/dokumenty/jednaci_rad.pdf.

¹⁸¹ Jednací řád etické komise FN Motol dostupný na: <http://www.fnmotol.cz/odborna-verejnost/eticka-komise/jednaci-rad/>.

naopak přítomnost veřejnosti povolena. Důležité je poukázat také na fakt, že zákon výslovně zakazuje přítomnost zkoušejícího při přijímání stanoviska etické komise.¹⁸²

I přesto, že můžeme mezi úpravou kolegiálních orgánů ve správním řádu a úpravou etických komisí spatřovat některé odchylky, můžeme konstatovat, že etická komise podstatné znaky kolegiálního orgánu naplňuje.

8.1.5 Činnost etické komise a vydání stanoviska

Činnost etické komise byla již okrajově popsána v předchozích kapitolách, ale i přesto je nutné se na ní zaměřit podrobněji, zejména pokud jde o jednu z nejdůležitějších činností, konkrétně vydávání stanoviska.

Základní úpravu činnosti etické komise najdeme samozřejmě v zákoně o léčivech a prováděcí vyhlášce o správné klinické praxi. Jak již bylo nastíněno, tato úprava však není natolik podrobná, aby pokrývala veškeré postupy etické komise a proto vyhláška o správné klinické praxi stanoví, že etická komise plní svou činnost podle písemných pracovních postupů, kterými se rozumí „*podrobné písemné metody provádění jednotlivých úkonů v rámci klinického hodnocení, jejichž cílem je dosáhnout jednotného provádění těchto úkonů*“¹⁸³.

I přesto, že mají pracovní postupy zajistit jednotné provádění úkonů v rámci klinického hodnocení, po bližším srovnání můžeme zjistit, že pravidla v nich obsažená nejsou úplně jednotná, což můžeme demonstrovat na příkladu týkajícího se způsobu hlasování etických komisí, který byl zmíněn výše. Tyto postupy mají dle zákona upravovat zejména složení etické komise, způsob vedení schůzí, způsob provádění dohledu nad klinickým hodnocením a také posouzení podkladů pro klinické hodnocení a vydání stanoviska.¹⁸⁴ Často se však můžeme setkat s pracovními postupy, které z velké části pouze konstatují zákonná ustanovení a bližší specifikaci postupů zahrnují pouze okrajově.

Základním úkolem etické komise je posoudit klinické hodnocení a vydat k němu stanovisko. Proto, aby mohlo být klinické hodnocení posouzeno komplexně a objektivně, je nutné, aby zadavatel nebo zkoušející předložil žádost o vyjádření stanoviska s prováděním

¹⁸² § 4 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi.

¹⁸³ § 1 odst. 2 písm. i) vyhlášky o správné klinické praxi.

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

klinického hodnocení¹⁸⁵ a předložil k žádosti veškeré podklady, které jsou pro vydání takového stanoviska potřebné.

Seznam těchto dokumentů upravuje vyhláška o správné klinické praxi. Jedná se o protokol a jeho případné dodatky, text informovaného souhlasu, postup pro nábor subjektů, informace pro zkoušejícího, informace o kompenzaci výdajů a odměnách pro subjekty hodnocení, dokumenty potvrzující kvality zkoušejícího a návrh pojistné smlouvy. V případě, že se etické komisi zdají předložené dokumenty nedostačující, má právo požádat o předložení dalších dokumentů nebo doplnění informací¹⁸⁶ zejména v případě, že by „*přispěly účelně k ochraně práv, bezpečnosti a/ nebo zdraví subjektů hodnocení*“¹⁸⁷.

Jedním z nejdůležitějších předkládaných dokumentů je právě protokol klinického hodnocení, jelikož obsahuje základní popis léčivého přípravku, výsledky preklinické fáze hodnocení a základní cíle a postupy, které se během klinického hodnocení mají aplikovat.¹⁸⁸

Potom, co etická komise žádost společně s požadovanými dokumenty obdrží, má povinnost ji na schůzi etické komise projednat a na základě zjištěných skutečností vydat kladné nebo záporné odůvodněné stanovisko. Toto stanovisko musí vydat v přiměřené časové lhůtě¹⁸⁹, nejpozději 60 dnů od okamžiku, kdy žádost obdržela.¹⁹⁰ Ve výjimečných případech může být tato lhůta prodloužena o 30¹⁹¹ respektive následně o dalších 90 dnů¹⁹² nebo není stanovena vůbec¹⁹³. Své stanovisko musí etické komise předat zadavateli a Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Ze zákonné úpravy není zcela jednoznačné, zda má stanovisko etické komise povahu podkladového aktu ve vztahu k navazujícímu rozhodování Ústavu o vydání povolení. Logika i správní praxe však nasvědčují, že ano. Stanovisko etické komise se tedy předkládá jako obligatorní podklad pro posouzení klinického hodnocení Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Nabízí se tedy otázka, jakou povahu má stanovisko etické komise vzhledem k tomu, že je vydáno orgánem, který z formálního hlediska není správním orgánem, na jeho postup se nevztahuje správní řád, ale přesto je jeho souhlasné stanovisko jednou z podmínek pro

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

¹⁸⁶ § 5 odst. 2 vyhlášky o správné klinické praxi.

¹⁸⁷ Pokyn KLH-11- Etická komise, bod 3.1.5, dostupný na <http://www.sukl.cz/leciva/klh-11-verze-1>.

¹⁸⁸ Příloha č. 1 vyhlášky o správné klinické praxi.

¹⁸⁹ Pokyn KLH-11- Etická komise, bod 3.1.2, dostupný na: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-11-verze-1>

¹⁹⁰ § 53 odst. 9 zákona o léčivech.

¹⁹¹ V případě, že jde o klinické hodnocení pro genovou terapii nebo somatickou buněčnou terapii, nebo pokud je předmětem klinického hodnocení léčivý přípravek obsahující geneticky modifikované organismy.

¹⁹² § 53 odst. 9 zákona o léčivech.

¹⁹³ V případě xenogenní buněčné terapie.

zahájení klinického hodnocení. Z tohoto pohledu je možné uvažovat o tom, že stanovisko je:

1. jakési (podkladové) závazné stanovisko *sui generis*, na které se ale nevztahuje §149 správního řádu, protože je jeho aplikace vyloučena, nebo jde o
2. (pokladové) rozhodnutí, které lze posoudit analogicky jako rozhodnutí o předběžných dílčích (etických) aspektech budoucího klinického hodnocení. S tím, že pravomoc k vydání finálního aktu, který zakládá právo zahájit a vést klinické hodnocení je svěřena Ústavu, přičemž tato varianta se zdá pravděpodobnější.

V žádném případě není možné uvažovat, že jde o nezávazné vyjádření, které by bylo pouhým vodítkem pro rozhodnutí jiného orgánu.

Pokud tedy uznáme, že jde o podkladové rozhodnutí, můžeme v tomto postupu z formálního hlediska spatřovat prvky řetězení správních aktů, které se vyznačuje tím, že „jsou jednotlivé správní akty vydávány samostatně a postupně a každý z nich směřuje vůči svému adresátovi, jemuž je také samostatně oznamován“¹⁹⁴. Jeden správní akt zároveň podmiňuje vydání druhého (navazujícího či finálního) rozhodnutí. Kladné stanovisko etické komise je tedy v tomto případě samostatný správní akt, který podmiňuje vydání povolení Ústavu.

Kromě formálního hlediska je nutné zmínit také obsahovou stránku stanoviska. Zákon o léčivech obsahuje pouze požadavek, že součástí stanoviska musí být odůvodnění. Další obsahové náležitosti specifikuje vyhláška o správné klinické praxi v § 5 odst. 7. Mezi tyto obligatorní obsahové části patří zejména identifikační údaje, seznam hodnocených dokumentů, výrok, datum a podpis alespoň jednoho člena etické komise.

Stanovisko etické komise zásadním způsobem ovlivňuje práva a povinnosti zadavatele, který by měl mít možnost se proti případnému zápornému stanovisku bránit. Vzhledem k tomu, že je aplikace správního řádu na postup etické komise vyloučena, není možné se bránit klasickým odvoláním proti rozhodnutí správního orgánu.

Je možné uvažovat o napadení stanoviska správní žalobou podle soudního řádu správního, kterou může podat ten, „kdo tvrdí, že byl na svých právech zkrácen přímo nebo v důsledku porušení svých práv v předcházejícím řízení úkonem správního orgánu, jímž se

¹⁹⁴ STAŠA, J. in HENDRYCH, D., op. cit., s. 230.

*zakládají, mění, ruší nebo závazně určují jeho práva nebo povinnosti*¹⁹⁵. V praxi se však tento postup v podstatě nevyužívá.

8.1.6 Stanovisko etické komise pro multicentrická klinická hodnocení

Vzhledem k tomu, že stále ještě fungují etické komise pro multicentrická klinická hodnocení, je nutné nastínit rovněž způsob jejich fungování, respektive vydávání stanoviska.

Žádost k etické komisi pro multicentrická klinická hodnocení předkládá zadavatel v případě, že má být klinické hodnocení provedeno na více místech v rámci České republiky. Zároveň však musí podat žádost o vydání stanoviska k místní etické komisi, respektive k etické komisi zřízené poskytovatelem zdravotních služeb v místě, kde má dané klinické hodnocení probíhat. Multicentrická etická komise má v tomto případě povinnost posoudit pouze všeobecné aspekty klinického hodnocení, kterými jsou zejména organizace a opodstatnění klinického hodnocení, evaluace přínosů a rizik, ale také pojištění odpovědnosti, výše kompenzace a odměny nebo způsob náboru subjektů hodnocení.¹⁹⁶ Místní etická komise se naopak vyjadřuje pouze ke skutečnostem, které jsou spojeny s konkrétním místem, kde má být klinické hodnocení prováděno, zejména k vhodnosti zkoušejícího a jeho spolupracovníků a vhodnosti poskytovatele zdravotních služeb.¹⁹⁷

V praxi může dojít k situaci, kdy bude stanovisko etické komise pro multicentrické klinické hodnocení kladné, ale místní etická komise shledá lokální podmínky za nevyhovující a vydá tedy stanovisko záporné. V takovém případě nemůže v daném místě klinické hodnocení probíhat a stanovisko místní etické komise je pro dané místo rozhodující. Rovněž může nastat opačná situace, kdy multicentrická etická komise vydá záporné stanovisko a místní etické komise naopak kladné. V takovém případě je rozhodující stanovisko multicentrické etické komise a klinické hodnocení nemůže být provedeno vůbec.

Speciální kategorií jsou také multicentrická hodnocení, která probíhají současně v několika členských státech Evropské unie. V takovém případě vydává stanovisko přímo Státní ústav pro kontrolu léčiv a to na základě stanoviska multicentrické etické komise.¹⁹⁸

8.1.7 Změna stanoviska etické komise

Etická komise vydává své stanovisko k podmínkám klinického hodnocení, které platí v okamžiku, kdy jsou posuzovány a v průběhu provádění klinického hodnocení se mohou

¹⁹⁵ § 65 odst. 1 zákona č. 150/2002 Sb. soudní řád správní.

¹⁹⁶ § 54 odst. 2 zákona o léčivech.

¹⁹⁷ § 53 odst. 3 zákona o léčivech.

¹⁹⁸ § 54 odst. 5 zákona o léčivech.

změnit. Z tohoto důvodu je nutné, aby etická komise vykonávala nad klinickým hodnocením dohled a v okamžiku porušení pravidel klinického hodnocení přijala příslušná opatření.

V případě, že není porušení natolik závažné, aby byla ohrožena bezpečnost subjektů hodnocení, může si etická komise ke změně okolností vyžádat stanovisko zadavatele, popřípadě zkoušejícího. Pokud ani posléze nedojde k závěru, že je možné bez přijetí jakýchkoli opatření v hodnocení pokračovat, má právo dočasně nebo trvale odvolat své kladné stanovisko, zejména pokud „*se vyskytnou nové skutečnosti podstatné pro bezpečnost subjektů hodnocení nebo zadavatel či zkoušející poruší závažným způsobem podmínky provádění či uspořádání klinického hodnocení*“¹⁹⁹. O odvolání souhlasu etická komise informuje bez zbytečného odkladu zkoušejícího a zadavatele a tuto skutečnost oznámí rovněž Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.²⁰⁰

Odvolání souhlasu má obdobné právní účinky a zřejmě i obdobnou právní povahu jako původní kladné stanovisko (souhlas) a platí o něm obdobně vše, co bylo uvedeno výše o stanovisku jako takovém.

8.2 Povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Další nezbytnou podmínkou pro zahájení klinického hodnocení je získání povolení respektive ohlášení klinického hodnocení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Řízení před Ústavem tedy může probíhat ve dvou režimech.

Relativně jednodušší je režim **ohlášení klinického hodnocení**, který je přípustný pouze v případě, že dané klinické hodnocení:

- probíhá za použití registrovaných léčivých přípravků v České republice nebo v členských státech Evropské unie;
- nebo jsou použity „*přípravky neregistrované v České republice nebo členských státech, které nejsou získané biotechnologickými postupy, či nejde o přípravky, které obsahují látky lidského či zvířecího původu*“²⁰¹.

¹⁹⁹ § 53 odst. 13 zákona o léčivech.

²⁰⁰ § 6 odst. 3 vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁰¹ §55 odst. 5 zákona o léčivech.

V tomto případě má zadavatel povinnost podat žádost, kterou se ohlašuje klinické hodnocení a předložit k ní relevantní dokumentaci, která je specifikována v pokynu Ústavu KLH-20 verze 5.²⁰²

Povšimněme si, že zákon používá pro ohlášení poněkud kuriózní formulaci *“žádost o ohlášení“*, která ve své podstatě evokuje povinnost ohlašovatele nejprve zažádat o možnost klinické hodnocení ohlásit. Praxe i ostatní ustanovení zákona však nasvědčují, že jde o klasický ohlašovací režim.

Poté, co Ústav žádost s příslušnou dokumentací obdrží, má povinnost nejprve posoudit její úplnost a do 10 dnů od doručení oznámit výsledek tohoto posuzování zadavateli. V případě, že by žádost měla formální nedostatky, musí Ústav vyzvat zadavatele, aby tyto nedostatky odstranil do 90 dnů, přičemž doplnění žádosti může zadavatel provést pouze jednou. Pokud k odstranění nedostatků ve stanovené lhůtě nedojde, Ústav řízení automaticky zastaví.

Zákon o léčivech stanoví, že ohlašované klinické hodnocení je povoleno v případě, že „*Ústav ve lhůtě 60 dnů²⁰³ od oznámení úplnosti žádosti tuto žádost nezamítne a neoznámí zadavateli, že klinické hodnocení se zamítá*“²⁰⁴. Režim ohlášení tedy v tomto případě funguje na principu fikce vydání správního aktu, který se vyznačuje tím, že na základě nečinnosti správního orgánu vzniknou žadateli práva a povinnosti. Nečinnost zde má stejné účinky, jako by byl vydán správní akt.²⁰⁵ Fikce vydání správního aktu může rovněž nastat pouze v případě, že žadatel (ohlašovatel) skutečně splnil všechny zákonem stanovené hmotněprávní podmínky. V záporné variantě musí Ústav ve stanovené lhůtě oznámit žadateli (ohlašovateli) rozhodnutí o zamítnutí žádosti. Zde jde samozřejmě o skutečně vydané rozhodnutí, které může žadatel napadnout odvoláním podle správního řádu, které je popsáno níže. Zákon o léčivech dává rovněž Ústavu možnost, aby k ohlášenému klinickému hodnocení výslovně vyjádřil své kladné stanovisko ještě před uplynutím lhůty, což je výhodné zejména v případech, kdy je nezbytné celý proces urychlit. Rychlost a menší administrativní zátěž jsou zároveň hlavní výhodou ohlašovacího režimu, který může být tímto způsobem zjednodušen zejména proto, že se v následném klinickém hodnocení zkouší léčivé přípravky

²⁰² Pokyn KLH-20-Žádost o povolení/ ohlášení klinického hodnocení, dostupný na: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-20-verze-5>.

²⁰³ Lhůta se zkracuje na 30 dní v případě, že má být hodnocený léčivý přípravek použit v souladu s rozhodnutím o registraci v České republice.

²⁰⁴ § 55 odst. 5 zákona o léčivech.

²⁰⁵ STAŠA, J. in HENDRYCH, D. a kol., op. cit., s. 227.

vyznačující se nízkou mírou rizikovosti, zejména pokud jde o případy již registrovaných léčivých přípravků.

Druhý režim zakotvený v zákoně je založen na klasickém podání žádosti o **povolení klinického hodnocení** a následném rozhodnutí. Tento režim je určen pro všechna klinická hodnocení, která nesplňují kritéria pro ohlašovací režim²⁰⁶ s výjimkou klinických hodnocení majících povahu „*genové terapie, jejímž výsledkem je modifikace genetické identity subjektu hodnocení*“²⁰⁷, jejichž povolení není přípustné za žádných okolností.

Postup povolovacího režimu je v první fázi identický s režim ohlašovacím, jelikož nejprve musí Ústav ověřit úplnost žádosti a předložené dokumentace a případně vyzvat žadatele k nápravě nedostatků. Následně musí Ústav žádost posoudit a vydat rozhodnutí ve lhůtě 90 dnů. Pokud by šlo o klinické hodnocení, které by bylo obtížné odborně posoudit, může Ústav prodloužit lhůtu pro vydání rozhodnutí o dalších 90 dní.²⁰⁸ Výsledkem řízení v tomto režimu je tedy rozhodnutí o povolení klinického hodnocení, které je klasickým správním rozhodnutím.

8.2.1 Aplikace správního řádu na řízení před Ústavem

Státní ústav pro kontrolu léčiv je pro řízení podle zákona o léčivech správním orgánem²⁰⁹ a jako takový je oprávněn vést správní řízení a vydávat rozhodnutí. Zákon o léčivech pro Státní ústav pro kontrolu léčiv, na rozdíl od etické komise, nestanoví žádná omezení pro aplikaci správního řádu a neobsahuje ani žádné ustanovení, které by vyloučilo označení Ústavu za správní orgán.

V případě, že zvláštní právní předpis aplikaci správního řádu nevyloučí, a ani nestanoví, v jakém rozsahu se má správní řád aplikovat, použije se pravidlo subsidiarity, které říká, že „*zákon nebo jeho jednotlivá ustanovení se použijí, nestanoví-li zvláštní zákon jiný postup*“²¹⁰. Vzhledem k tomu, že zákon o léčivech upravuje procesní otázky řízení týkajícího se klinického hodnocení pouze minimálně, použijí se ustanovení pro vedení správního řízení téměř v celém rozsahu.

²⁰⁶ Zákon o léčivech v § 55 odst. 6 výslovně zdůrazňuje, že povolení ústavu je nezbytné pro klinická hodnocení, kde mají léčivé přípravky povahu genové terapie, somatické buněčné terapie včetně xenogenní buněčné terapie nebo pokud obsahují geneticky modifikované organismy.

²⁰⁷ § 55 odst. 6 zákona o léčivech.

²⁰⁸ § 55 odst. 3 písm. b) zákona o léčivech.

²⁰⁹ SÚKL. *Přehled právních předpisů, kterými se SÚKL jako správní orgán řídí při své činnosti*. [online]. [28. 12. 2018], dostupný na: <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-pravnich-predpisu-kterymi-se-sukl-jako-spravni-organ>.

²¹⁰ § 1 odst. 2 správního řádu.

8.2.2 Opravné prostředky proti rozhodnutí Ústavu

Zákon o léčivech nedefinuje žádné speciální opravné prostředky proti rozhodnutí Ústavu, proto se opět na základě subsidiarity použijí opravné prostředky zakotvené ve správním řádu.

Žadatel o povolení, respektive ohlašovatel klinického hodnocení se může primárně bránit klasickým odvolání proti prvoinstančnímu rozhodnutí, kterým je právě rozhodnutí Ústavu, přičemž je nutné, aby byla zachována obecná lhůta pro podání odvolání podle správního řádu, která činí 15 dní ode dne oznámení rozhodnutí.²¹¹

Správní řád stanoví, že odvolání musí být podáno k orgánu, který rozhodoval v první instanci,²¹² v tomto případě ke Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Ústav má právo původní rozhodnutí změnit nebo zrušit v případě, že tímto postupem plně vyhoví rozsahu odvolání.²¹³ Pokud Ústav k takovému závěru nedojde, musí předat spis se svým stanoviskem odvolacímu orgánu, kterým je nejbližší nadřízený správní orgán,²¹⁴ v tomto případě Ministerstvo zdravotnictví. V případě, že Ministerstvo zdravotnictví vyhodnotí, že Státní ústav pro kontrolu léčiv vydal rozhodnutí, které je v rozporu s právními předpisy, nebo je věcně nesprávné, tak:

- napadené rozhodnutí nebo jeho část zruší a řízení zastaví, nebo
- napadené rozhodnutí zruší a věc vrátí k novému projednání Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, přičemž je Ústav vázán při novém rozhodování právním názorem Ministerstva zdravotnictví, nebo
- rozhodnutí Ústavu nebo jeho část změní.²¹⁵

Správní řád rovněž stanoví, že proti rozhodnutí odvolacího orgánu není přípustné se znovu odvolat.²¹⁶ Pokud by účastník řízení nesouhlasil s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví, má možnost postupovat cestou správního soudnictví, konkrétně žalobou proti rozhodnutí správního orgánu, která je přípustná v případě, že účastník řízení „*tvrdí, že byl na svých právech zkrácen přímo nebo v důsledku porušení svých práv v předcházejícím řízení úkonem správního orgánu, jímž se zakládají, mění, ruší nebo závazně určují jeho*

²¹¹ § 83 odst. 1 správního řádu.

²¹² § 86 odst. 1 správního řádu.

²¹³ Srov. § 87 správního řádu.

²¹⁴ § 88 odst. 1 správního řádu.

²¹⁵ Srov. § 90 odst. 1 správního řádu.

²¹⁶ Srov. § 91 odst. 1 správního řádu.

*práva nebo povinnosti*²¹⁷. Soud v takovém případě může dané rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví zrušit nebo vyslovit, že je nicotné.²¹⁸

8.3 Informovaný souhlas s provedením klinického hodnocení

Posledním ze základních předpokladů pro zahájení klinického hodnocení je získání informovaného souhlasu od všech subjektů, které se mají daného hodnocení zúčastnit.²¹⁹

Informovaný souhlas je všeobecně jedním z právních důvodů, který umožňuje zásah do lidské integrity.²²⁰ Pokud by zde takový právní důvod neexistoval, jednalo by se o neoprávněný zásah, který by mohl přesáhnout do trestněprávní roviny, zejména pokud by znamenal poškození zdraví pacienta.²²¹ Informovaný souhlas je tedy jednou z podmínek vylučujících protiprávnost, konkrétně jde o přípustné riziko.²²²

Je nutné zdůraznit, že informovaný souhlas pro klinická hodnocení musí splňovat přísnější kritéria, než obecný informovaný souhlas, který pacient uděluje při provádění běžných lékařských zákroků.

8.3.1 Mezinárodní právní úprava

Speciální úpravu informovaného souhlasu pro vědecký výzkum, respektive klinická hodnocení nalezneme jak v mezinárodních, tak vnitrostátních předpisech. Z mezinárodních předpisů můžeme jmenovat zejména Helsinskou deklaraci a Úmluvu o biomedicině.

Helsinská deklarace se věnuje informovanému souhlasu poměrně rozsáhle ve svém článku 25 až 31. V úvodu je zdůrazněna role dobrovolné účasti subjektů na klinickém výzkumu, kdy je výslovně uvedeno, že „*do výzkumu nemůže být zařazen nikdo proti své vůli*“²²³. Následně jsou zde konkretizovány jednotlivé náležitosti informovaného souhlasu a jeho forma, přičemž informace musí být sděleny vždy s přihlédnutím k individualitě subjektu tak, aby nevznikaly žádné pochybnosti o tom, zda subjekt sděleným informacím porozuměl.²²⁴ Deklarace rovněž obsahuje ustanovení týkající se nezávislého postavení subjektu hodnocení, jehož rozhodování nesmí podléhat žádnému nátlaku ze strany lékaře.²²⁵

²¹⁷ § 65 odst. 1 soudního řádu správního.

²¹⁸ Srov. § 65 odst. 1 soudního řádu správního.

²¹⁹ ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 698.

²²⁰ Dalším právním důvodem pro zásah do integrity bez souhlasu je např. povinné léčení nebezpečných nakažlivých nemocí nebo poskytnutí první pomoci pacientovi, který není schopen vyjádřit svůj souhlas.

²²¹ ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 699.

²²² Srov. § 31 odst. 2 trestního zákoníku.

²²³ Čl. 25 Helsinské deklarace.

²²⁴ Čl. 26 Helsinské deklarace.

²²⁵ Čl. 27 Helsinské deklarace.

Helsinská deklaráce neopomíjí ani úpravu osob, které nejsou samy způsobilé dát s výzkumem, respektive s klinickým hodnocením, souhlas.²²⁶ Ty již nebudou v této kapitole dále rozebírány, jelikož jednotlivé aspekty jejich zařazení do klinického hodnocení včetně informovaného souhlasu byly rozebírány v kapitole vulnerabilních a nezletilých subjektů.

Speciální úpravu informovaného souhlasu nalezneme rovněž v Úmluvě o biomedicině, konkrétně v části věnující se ochraně osob zapojených do vědeckého výzkumu, kde je stanoveno, že výzkum na člověku může probíhat pouze pokud „*osoby zapojené do výzkumu byly informovány o svých právech a zárukách, které zákon stanoví na jejich ochranu*“²²⁷ a pokud byl dán informovaný souhlas, který splňuje obecné požadavky podle článku 5 a navíc je tento souhlas:

- výslovný, což znamená, že nestačí, pokud byl souhlas vysloven konkludentně a nemůže jít ani o souhlas presumovaný;
- konkrétní, tedy takový, který není generální a opravňuje k provedení konkrétních zákroků;
- zdokumentovaný, tedy musí jít o písemný souhlas nebo ústní souhlas, který je zaznamenán do protokolu.²²⁸

8.3.2 Vnitrostátní právní úprava

Ve vnitrostátních předpisech nalezneme pro informovaný souhlas rovněž obecnou úpravu a speciální úpravu pro klinická hodnocení. Obecná úprava je obsažena zejména v občanském zákoníku a v zákoně o zdravotních službách, přičemž v případě klinických hodnocení má přednost speciální úprava zahrnutá v zákoně o léčivech a vyhlášce o správné klinické praxi.

Občanský zákoník obsahuje obecné pravidlo vztahující se k lékařským pokusům na člověku, které říká, že pokud má být pokus proveden, vyžaduje se písemná forma informovaného souhlasu. Zákon o zdravotních službách žádné specifické pravidlo pro informovaný souhlas spojený s výzkumem na člověku neobsahuje. Tyto předpisy je však nutné používat subsidiárně pro otázky, které nejsou upraveny zákonem o léčivech ani vyhláškou o správné klinické praxi.

²²⁶ Čl. 28 a následující Helsinské deklaráce.

²²⁷ Čl. 16 bod iv) Úmluvy o biomedicině.

²²⁸ SVOBODA, P. Informovaný souhlas pacienta při lékařských zákrocích (teoretická východiska, Úmluva o biomedicině - závěr). *Zdravotnictví a právo*. 2005, č. 10. ISSN 1211-6432, s. 9.

Zákon o léčivech stanoví, že klinické hodnocení je možné provádět pouze v případě, že byl subjekt hodnocení informován zkoušejícím, případně osobou jím pověřenou, o cílech, rizicích a podmínkách, za kterých má být klinického hodnocení prováděno a stejně tak o možnosti kdykoliv od klinického hodnocení odstoupit. Vyhláška o správné klinické praxi na tato obecná ustanovení navazuje konkrétním vymezením 20 obsahových náležitostí.²²⁹ „*Text informovaného souhlasu musí být srozumitelný a v jazyce, kterému subjekt hodnocení dobře rozumí.*“²³⁰ Teprve v okamžiku, kdy byly subjektu sděleny všechny tyto informace, je možné jeho případný souhlas považovat za informovaný. Zde se dostáváme k prvnímu obligatornímu prvku informovaného souhlasu, kterým je právě informovanost.²³¹

Kromě obsahových náležitostí musí být informovaný souhlas skutečným projevem vůle subjektu, což je zároveň i jeho druhá podstatná náležitost.²³² V tomto ohledu nesmí být subjekt hodnocení žádným způsobem ovlivňován ze strany zkoušejícího²³³, což znamená, že zkoušející nesmí subjekt hodnocení zejména přesvědčovat k zahájení účasti v klinickém hodnocení a stejně tak i k setrvání v něm.

V tomto ohledu je problematický zejména fakt, že pacient je často v závislém postavení vůči zkoušejícímu a nerozhoduje se pouze na základě faktických informací, které se od zkoušejícího dozví, ale rovněž na základě předchozího vztahu s lékařem, který může být založen na vděčnosti za předchozí poskytnuté služby. Dle Norkové²³⁴ by měl lékař opakovaně připomínat, že účast v hodnocení je dobrovolná a subjekt má možnost z něj kdykoliv vystoupit, bez toho aniž by vzájemný vtaž pacienta a lékaře nějak utrpěl. Někteří odborníci také uvádí, že přesto, že jsou subjekty náležitě informovány, často se domnívají, že hlavním cílem provedení klinického hodnocení je zlepšení jejich zdravotního stavu a jejich primární motivací bývá často vidina získání nového léku. V tomto ohledu podotýká, že zkoušející by měl subjektům hodnocení zdůraznit, že „*účast ve studii není pro pacienta zárukou, že obdrží novou efektivnější léčbu*“²³⁵. Připomeňme, že právě pro jisté závislé či

²²⁹ Jednotlivé obsahové náležitosti jsou vyjmenovány v příloze č. 2 vyhlášky o správné klinické praxi a patří mezi ně např. upozornění, že jede o výzkumnou činnost, postupy, které mají být použity nebo veškerá předvídatelná rizika

²³⁰ ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 699.

²³¹ Srov. ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 23.

²³² Tamtéž, s. 23.

²³³ Srov. § 8 odst. 1 vyhlášky o správné klinické praxi

²³⁴ NORKOVÁ, O. Očekávání osobního přínosu subjektu z účasti na klinickém hodnocení. *Časopis zdravotnické právo a bioetika*. [online]. 2012, č. 1, s. 39. [cit. 28. 12. 2017] ISSN 1804-8137. dostupné z: <http://medlawjournal.ilaw.cas.cz/index.php/medlawjournal/issue/view/4>.

²³⁵ NORKOVÁ, O. Očekávání osobního přínosu subjektu z účasti na klinickém hodnocení. *Časopis zdravotnické právo a bioetika*. [online]. 2012, č. 1, s. 40. [cit. 28. 12. 2017] ISSN 1804-8137. dostupné z: <http://medlawjournal.ilaw.cas.cz/index.php/medlawjournal/issue/view/4>.

oslabené postavení pacienta při rozhodování o udělení informovaného souhlasu je zde ještě navíc etická komise a její nezávislé posuzování.

Jak vyplývá z výše uvedeného, za obstarání informovaného souhlasu odpovídá zkoušející, který musí subjektu hodnocení sdělit všechny podstatné informace, přičemž pro získání informovaného souhlasu může používat pouze materiály, které předem schválil zadavatel, etická komise a Státní ústav pro kontrolu léčiv.²³⁶ Jeho povinností je rovněž dát prostor pro dotazy subjektu hodnocení a následně je zodpovědět.²³⁷

9 Zahájení a průběh klinického hodnocení

V okamžiku, kdy jsou splněny všechny podmínky pro zahájení klinického hodnocení, může zadavatel, respektive zkoušející, přistoupit k první fázi klinického hodnocení a projít postupně všemi třemi na sebe navazujícími fázemi, které budou charakterizovány níže. Nepovinnou fází klinického hodnocení je IV. fáze nazývaná jako poregistrační studie, která je zaměřená na zjištění vzácných vedlejších účinků.²³⁸ Důležité je rovněž podotknout, že jednotlivé fáze klinického hodnocení nejsou v dnešní době striktně oddělovány a mohou se navzájem prolínat.²³⁹

Zadavatel je povinen zahájit klinické hodnocení ve lhůtě 12 měsíců od vydání povolení, respektive od vzniku oprávnění zahájit ohlášené klinické hodnocení. O zahájení klinického hodnocení musí zadavatel neprodleně uvědomit etickou komisi a Ústav.²⁴⁰

9.1 I. fáze

V první fázi klinického hodnocení dochází poprvé k podání hodnoceného léčivého přípravku člověku.²⁴¹ Jelikož bylo léčivo zkoušeno až do této fáze pouze na zvířatech v preklinickém testování, vyžaduje se zde mimořádná opatrnost. Lék může být podán zpravidla pouze zdravým jedincům, u kterých není takové riziko způsobení újmy na zdraví jako u nemocných pacientů. Lék je rovněž podáván ve velmi malých dávkách, které jsou

²³⁶ § 8 odst. 2 vyhlášky o správné klinické praxi.

²³⁷ § 8 odst. 3 vyhlášky o správné klinické praxi.

²³⁸ ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 694.

²³⁹ 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. [cit. 29. 12. 2017] ISSN 1211-8729, s. 143. Dostupné na: <http://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2009/02/02>.

²⁴⁰ § 55 odst. 8 zákona o léčivech

²⁴¹ STAROBOVÁ, O., LANDA, L., NOVÁKOVÁ J., ŠULCOVÁ, A. *Výzkum nových léčiv od zrodu k registraci. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotnických oborů: portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity* [online]. 2006 [cit. 29. 12. 2017]. s. 18. ISSN 1801-6103, Dostupný na: <<http://portal.med.muni.cz/>>.

pouhým zlomkem dávky, která již u zvířat v preklinickém testování nezpůsobovala toxické projevy.²⁴² Léčivý přípravek je testován pouze jednorázově nebo krátkodobě ve specializovaných klinicko-farmakologických pracovištích, kde je subjekt pod dohledem lékařů a klinických farmakologů.²⁴³ I přes všechna bezpečnostní opatření vykazuje první fáze klinického hodnocení výši míru rizikovosti, než fáze ostatní, a proto je lék podáván pouze jednotkám až desítkám subjektů.²⁴⁴

Z první fáze klinického hodnocení jsou rovněž vyloučeny tzv. vulnerabilní skupiny subjektů, zejména děti nebo těhotné ženy²⁴⁵ a to především proto, že jim klinické hodnocení v této fázi nemůže přinést žádný přímý prospěch a jejich zařazení do této fáze by odporovalo zákonným ustanovením.

Jak již bylo řečeno výše, v první fázi je lék podáván zpravidla zdravým subjektům, u kterých se nepředpokládá, že by aplikace měla jakékoliv terapeutické účinky a přinesla by jim prospěch. Účelem první fáze tedy není zhodnocení účinnosti aplikovaného léčiva, ale zjišťuje se zejména chování léku v lidském organismu, schopnost jeho vstřebávání a snášenlivost, tedy farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti. Na základě výsledků první fáze hodnocení je následně sestaveno dávkovací schéma pro fáze následující.

I přes výše zmíněná pravidla je možné výjimečně za určitých okolností zapojit do první fáze klinického hodnocení nemocné pacienty. Jde o taková klinická hodnocení, ve kterých by bylo podání léčivého přípravku zdravému subjektu, vzhledem k jeho povaze, vysoce nevhodné. Takovým případem jsou například léky určené onkologickým pacientům.²⁴⁶

²⁴² 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. [cit. 29. 12. 2017] ISSN 1211-8729, s. 143. Dostupné na: <http://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2009/02/02>.

²⁴³ STAROBOVÁ, O., LANDA, L., NOVÁKOVÁ J., ŠULCOVÁ, A. *Výzkum nových léčiv od zrodu k registraci. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotnických oborů: portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity* [online]. 2006 [cit. 29. 12. 2017]. s. 148. ISSN 1801-6103, Dostupný na: <http://portal.med.muni.cz/>.

²⁴⁴ SOUČKOVÁ, L; KOSTKOVÁ, H; DELMOVÁ, R. Jak se vyvíjí nový lék. *Praktické lékárenství* [online]. 2015, č. 4, [cit. 29. 12. 2017] s. 146. ISSN - 1803-5329, dostupný na: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2015/04/07.pdf>.

²⁴⁵ STRNADOVÁ, V. *Minimum pro klinické hodnocení léčiv*, Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita. 2006. ISBN: 80-7305-560-0, s. 8.

²⁴⁶ ²⁴⁶ SOUČKOVÁ, L; KOSTKOVÁ, H; DELMOVÁ, R. Jak se vyvíjí nový lék. *Praktické lékárenství* [online]. 2015, č. 4, [cit. 29. 12. 2017] s. 146. ISSN - 1803-5329, dostupný na: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2015/04/07.pdf>.

9.2 II. fáze

Pokud je léčivý přípravek v první fázi klinického hodnocení uznán za bezpečný, pokračuje jeho výzkum do druhé fáze, která se někdy nazývá jako *“pilotní studie”*.²⁴⁷ Ve druhé fázi se již hodnocený léčivý přípravek podává pacientům, tedy nemocným subjektům, které splňují požadavky indikace daného léčivého přípravku.²⁴⁸ Zde již mluvíme o terapeutickém účinku, jelikož podávaný léčivý přípravek by měl mít pro subjekt hodnocení přímý prospěch. V této fázi rovněž vzrůstá počet subjektů hodnocení na desítky, ve většině případů spíše stovky.

Fáze II je obvykle rozdělena na fázi IIa a fázi IIb. Fáze IIa slouží k ověření *„účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku u menší skupiny (cca 200 pacientů) s cílovým onemocněním, stanovení rozsahu farmakoterapeutických dávek a terapeutického rozmezí a vyhodnocení závislosti účinku na dávce”*²⁴⁹. Fáze IIb, někdy nazývané jako *“pivot trial”*, se účastní větší množství subjektů, než fáze IIa. Jejím účelem je zejména ověřit účinek hodnocení léčivého přípravku v závislosti na aplikované dávce a vyhodnotit její nežádoucí účinky. Hlavním smyslem II. fáze klinického hodnocení tedy zůstává hodnocení bezpečnosti a tolerance léčivého přípravku, ale liší se v rozsahu i hloubce zkoumání.

Pokud je ve fázi II dosahováno dobrých výsledků, může být postupně rozšiřován počet subjektů a klinické hodnocení může přejít do III. fáze. Klinické hodnocení ve fázi II trvá obvykle dva roky.²⁵⁰

9.3 III. fáze

III. fáze je někdy nazývána rovněž jako *“rozšířená klinická studie”* nebo *“předregistrační studie”*. Hodnocený léčivý přípravek se v této fázi aplikuje stovkám až tisícům subjektů obvykle v několika zemích. Úkolem této fáze je především *„prokázat*

²⁴⁷ STAROBOVÁ, O., LANDA, L., NOVÁKOVÁ J., ŠULCOVÁ, A. *Výzkum nových léčiv od zrodu k registraci. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotnických oborů: portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity* [online]. 2006 [cit. 29. 12. 2017]. s. 18. ISSN 1801-6103, Dostupný na: <<http://portal.med.muni.cz/>>.

²⁴⁸ SOUČKOVÁ, L; KOSTKOVÁ, H; DELMOVÁ, R. Jak se vyvíjí nový lék. *Praktické lékařství* [online]. 2015, č. 4, [cit. 29. 12. 2017] s. 148. ISSN - 1803-5329, dostupný na: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2015/04/07.pdf>.

²⁴⁹ 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. [cit. 29. 12. 2017] ISSN 1211-8729, s. 143. Dostupné na: <http://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2009/02/02>.

²⁵⁰ ŠUSTEK, P. in ŠUSTEK, P.; HOLČAPEK, T. a kol., op. cit., s. 694.

srovnatelnost nové léčby z hlediska bezpečnosti a účinnosti se soudobým standardem“²⁵¹.

Aby mohlo být tohoto cíle dosaženo, je III. fáze často:

- „*kontrolovaná*“, což znamená, že léčivý přípravek je srovnáván s tzv. kontrolou, kterou může být placebo nebo aktivní komparátor, popřípadě jiná dávka hodnoceného léčivého přípravku.
- „*randomizovaná*“, což znamená, že je náhodně určeno, zda bude subjektu podán léčivý přípravek nebo komparátor.
- „*zaslepená*“, kdy pacient neví, zda je mu podávám hodnocený léčivý přípravek nebo komparátor.²⁵²

Ve třetí fázi klinického hodnocení je posuzováno, zda je léčivý přípravek správně indikován a kompletuje se spektrum všech nežádoucích účinků. Sestavuje se rovněž dokumentace potřebná pro podání žádosti o registraci a všechny potřebné podklady. Fáze III končí v okamžiku, kdy jsou bezpochyby prokázány všechny skutečnosti rozhodné pro podání žádosti o registraci.

10 Ukončení klinického hodnocení a jeho důsledky

Za okamžik ukončení klinického hodnocení se dle vyhlášky o správné klinické praxi považuje „*okamžik, kdy ve vztahu k subjektům hodnocení je proveden v České republice poslední úkon stanovený protokolem klinického hodnocení*“²⁵³. Mezi tyto úkony se však neřadí další sledování subjektu hodnocení. Vyhláška rovněž umožňuje, aby byl v protokolu stanoven jiný okamžik ukončení hodnocení, než který uvádí zákonná definice. Zadavatel má povinnost oznámit ukončení klinického hodnocení Ústavu a všem etickým komisím, u kterých k provádění klinického hodnocení docházelo, ve lhůtě 90 dnů.²⁵⁴

Náležitosti oznámení ukončení klinického hodnocení obsahuje příloha č. 8 vyhlášky o správné klinické praxi. Podle této přílohy musí oznámení obsahovat informace o provedeném klinickém hodnocení. Jde zejména o informace o zkoušejících, zkušebních místech, počtu subjektů a o popis a zhodnocení průběhu studie. Dále musí zadavatel uvést

²⁵¹ 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. [cit. 29. 12. 2017] ISSN 1211-8729, s. 144. Dostupné na: <http://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2009/02/02>.

²⁵² Klinického hodnocení může probíhat v režimu tzv. dvojitého zaslepení, kdy neví pacient ani lékař, zda je podáván komparátor nebo hodnocený léčivý přípravek.

²⁵³ § 1 odst. písm. c) vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁵⁴ § 56 odst. 5 zákona o léčivech.

informaci o předběžných závěrech klinického hodnocení a o zásazích, které musely být v průběhu klinického hodnocení provedeny, jako jsou např. zásahy etických komisí nebo přímo zásahy zadavatele.

Ukončení klinického hodnocení tedy při klasickém modelu, kdy klinické hodnocení projde všemi třemi fázemi a není předčasně ukončeno, spočívá pouze v naplnění podmínek protokolu a následném oznámení o ukončení příslušným orgánům. Toto oznámení již není předmětem dalšího zkoumání před etickou komisí ani Ústavem a ukončení se nepotvrzuje žádným dalším rozhodnutím.

Výsledky klinického hodnocení jsou však základním podkladem pro podání žádosti o registraci léčivého přípravku, která se podává ke Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, případně k Evropské lékové agentuře. Pokud by tedy bylo ukončení klinického hodnocení předčasné nebo výsledky klinického hodnocení nekompletní nebo nedostačující, riskuje zadavatel klinického hodnocení, že jeho léčivý přípravek nebude registrován. V tomto ohledu můžeme konstatovat, že schválení ukončení klinického hodnocení ze strany jakékoliv autority není potřebné, zejména vezmeme-li v potaz následné zkoumání výsledků klinického hodnocení v procesu registrace.

Vedle tohoto způsobu ukončení klinického hodnocení existují další možnosti, jak klinické hodnocení ukončit, ať již ze strany zadavatele nebo etické komise, popřípadě Ústavu. Tyto možnosti ale již neznamenají úspěšné ukončení klinického hodnocení.

První takovou možností je předčasné ukončení hodnocení ze strany zadavatele. Zadavatel má povinnost informovat o ukončení klinického hodnocení etickou komisí a Ústav ve lhůtě 15 dnů. Lhůta je zde kratší než v předchozím případě zejména proto, že ukončením podávání hodnoceného léčivého přípravku mohou být poškozeny subjekty hodnocení. Z tohoto důvodu musí zadavatel v oznámení o ukončení uvést kromě ostatních náležitostí²⁵⁵ také způsob zajištění další léčby subjektů hodnocení.²⁵⁶ Obligatorní součástí tohoto oznámení je rovněž zdůvodnění předčasného ukončení.

Klinické hodnocení může být ukončeno také na základě rozhodnutí Ústavu o ukončení provádění klinického hodnocení.²⁵⁷ Ústav takto rozhodne v případě, že „*podmínky*

²⁵⁵ Ostatní náležitosti oznámení jsou zde stejné jako v případě, kdy zadavatel oznamuje úspěšné ukončení klinického hodnocení.

²⁵⁶ Příloha č. 8 vyhlášky o správné klinické praxi.

²⁵⁷ Ústav může klinické hodnocení rovněž pouze pozastavit, pokud není porušení podmínek natolik vážné, aby mohlo poškodit zdraví subjektů hodnocení.

uvedené v žádosti o povolení nebo ohlášení klinického hodnocení a v příslušné dokumentaci nejsou splněny nebo pokud získal nové informace, které jsou podstatné pro bezpečnost subjektů hodnocení nebo vědecké opodstatnění klinického hodnocení“²⁵⁸. Ústav může klinické hodnocení zastavit také v případě, že zanikne zadavatel a nemá právního nástupce.²⁵⁹ Ústav má v obou těchto případech povinnost informovat o ukončení příslušné etické komise.

Pro úplnost je nutné zmínit také možnost etické komise ukončit klinické hodnocení odvoláním kladného stanoviska z důvodu podstatného porušení pravidel a ukončení hodnocení z důvodu ukončení činnosti etické komise, jejíž činnost nepřevzala komise jiná. Oba tyto způsoby ukončení byly podrobněji popsány výše v kapitole etická komise a její stanovisko.

10.1 IV. fáze

IV. fáze klinického hodnocení probíhá až po registraci léčivého přípravku, a proto je také nazývána jako *“poregistrační studie“*. Jak již bylo řečeno výše, tato fáze není pro všechna klinická hodnocení obligatorní, ale Státní ústav pro kontrolu léčiv může povinnost provedení poregistrační studie uložit v rozhodnutí o registraci.²⁶⁰ Jejím cílem je zejména ověřit bezpečnost léčivého přípravku v běžné klinické praxi a shromáždit *„informace o výskytu nežádoucích účinků, o účincích při dlouhodobém podávání, nové informace o možných interakcích s jinými léky“*²⁶¹. Na rozdíl od předchozích fází klinického hodnocení se poregistrační studií zabývá rovněž zákon o léčivech, který rozlišuje poregistrační studii účinnosti a poregistrační studii bezpečnosti. Povinnost provést poregistrační studii bezpečnosti může Ústav uložit, *„má-li pochybnosti týkající se bezpečnostních rizik registrovaného léčivého přípravku“*²⁶². Naopak stanovit povinnost provést poregistrační studii účinnosti může v případě, že *„poznatky o určitém onemocnění nebo klinické metodologii naznačují, že předchozí hodnocení účinnosti by mělo být podstatně revidováno.“*²⁶³

²⁵⁸ § 56 odst. 9 zákona o léčivech.

²⁵⁹ § 56 odst. 9 zákona o léčivech.

²⁶⁰ Srov. § 31a písm. b) zákona o léčivech.

²⁶¹ SOUČKOVÁ, L; KOSTKOVÁ, H; DELMOVÁ, R. Jak se vyvíjí nový lék. *Praktické lékařství* [online]. 2015, č. 4, [cit. 29. 12. 2017] s. 146. ISSN - 1803-5329, dostupný na: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2015/04/07.pdf>.

²⁶² § 32a odst. 1 písm. a) zákona o léčivech.

²⁶³ § 32a odst. 1 písm. b) zákona o léčivech.

Speciálním typem poregistrační studie upravené v zákoně o léčivech je také tzv. *neintervenční poregistrační studie*, o jejímž zahájení musí zadavatel předem informovat Ústav.²⁶⁴ Neintervenční studie musí mít přesně stanovený výzkumný plán, který má zabránit zneužití léčivého přípravku k marketingovým účelům, což výslovně zakazuje i zákon o léčivech v §93j odst. 4, který říká, že „*neintervenční poregistrační studie bezpečnosti nesmějí být prováděny, pokud by propagovaly používání konkrétního léčivého přípravku.*“

11 Nejdůležitější změny podle nařízení EU č. 536/2014 a jeho důsledky

Jak již bylo nastíněno výše, klinické hodnocení léčivých přípravků projde v blízké době zásadními změnami nejen na vnitrostátní, ale i evropské úrovni. V roce 2019 by mělo nabýt účinnosti nařízení EU č. 536/2014, které poměrně významně ovlivní znění zákona o léčivech a navazující předpisy.

Nařízení EU č. 536/2014 si klade za cíl zjednodušit a harmonizovat klinické hodnocení. V tomto ohledu je zásadním přínosem zřízení jednotného postupu pro povolování klinických hodnocení v rámci EU. Ten spočívá v tom, že zadavatel již nebude muset žádat o povolení klinického hodnocení v jednotlivých členských státech, ale bude moci podat žádost společně s příslušnou dokumentací prostřednictvím portálu EU.²⁶⁵ V této žádosti zadavatel označí všechny členské státy, ve kterých má být klinické hodnocení provedeno, přičemž klinické hodnocení je následně i v jednotlivých členských státech posouzeno.

Portál EU je podle nařízení „*jediný vstupní bod pro předkládání údajů a informací týkajících se klinických hodnocení*“²⁶⁶. Portál má být zřízen za spolupráce Evropské lékové agentury, členských států a Komise, přičemž portál musí být vyvinut tak, aby byl „*technicky vyspělý a uživatelsky vstřícný*“. Informace vložené do portálu EU mají být uchovávány prostřednictvím databáze EU, jejímž správcem bude Evropská léková agentura. Databáze bude veřejně přístupná²⁶⁷ a jejím hlavním cílem bude „*umožnit příslušným orgánům dotčených členských států spolupráci do míry, která je zapotřebí k uplatňování tohoto nařízení, a vyhledávání konkrétních klinických hodnocení*“²⁶⁸.

²⁶⁴ § 93j odst. 1 zákona o léčivech.

²⁶⁵ Čl. 5 odst. 1 nařízení EU č. 536/2014.

²⁶⁶ Čl. 81 nařízení EU č. 536/2014.

²⁶⁷ Veřejnost některých částí bude vyloučena např. z důvodu ochrany osobních údajů nebo ochrany důvěrných informací.

²⁶⁸ Čl. 81 odst. 2 nařízení EU č. 536/2014.

Nařízení dává členským státům možnost, aby si stanovily orgán, který bude příslušný k posouzení žádosti. Takovým orgánem bude v České republice Státní ústav pro kontrolu léčiv, který je nově označen za tzv. *“kontaktní místo“*.²⁶⁹ Dle nařízení je také ponecháno na dotčeném členském státu, aby zajistil působení etických komisí.²⁷⁰

Právě etický dohled je jednou z dalších oblastí, které se s účinností nařízení zásadně mění i přesto, že je úprava ponechána na dotčených členských státech. Dosavadní úprava etických komisí byla v mnoha ohledech složitá a nevyhovující. Zásadní problém představovalo zejména vyloučení aplikace správního řádu na působení etických komisí a fakt, že z formálního hlediska nebyly etické komise považovány za správní orgán. Za negativum dosavadní úpravy můžeme rovněž považovat nepříliš přesvědčivé záruky nezávislosti etických komisí.

Nová úprava, respektive novela zákona o léčivech provedená zákonem 66/2017 Sb. přináší z tohoto hlediska zásadní systémovou změnu. Nově totiž bude v rámci klinického hodnocení působit pouze jediná etická komise, která bude orgánem Státního ústavu pro kontrolu léčiv,²⁷¹ který bude mít povinnost zajišťovat podmínky pro její činnost. Etická komise Ústavu bude zřízena Statutem etické komise, který vydá Ústav s předchozím souhlasem Ministerstva zdravotnictví.²⁷²

Nově bude upraveno rovněž složení etické komise. Etická komise Ústavu bude rozdělena na jednotlivé skupiny. Každá skupina bude muset mít nejméně 5 členů, z nichž jedna osoba musí být osobou bez zdravotnického vzdělání. Zde tedy nebyla stanovena žádná další kritéria, která by zvyšovala různorodost členů etické komise. Členy etické komise bude nově moci jmenovat a odvolávat pouze ministr zdravotnictví, nikoliv už poskytovatel zdravotních služeb, jak tomu bylo dříve.²⁷³

Výše zmíněné podmínky pro ustavení a složení etických komisí dávají vyšší záruky nezávislosti, než současná úprava a naplňují rovněž požadavky nařízení stanovené pro osoby posuzující žádost. Mezi tyto požadavky patří zejména nezávislost na zadavateli, místě klinického hodnocení, zkoušejícím a osobách financujících klinické hodnocení a rovněž

²⁶⁹ Srov. čl. 88 nařízení EU č. 536/2014 a § 51 odst. 2 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

²⁷⁰ Důvod (18) nařízení EU č. 536/2014.

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

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

²⁷³ Srov. § 53a odst. 2 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb. a § 53 odst. 1 zákona o léčivech v současném znění.

vyloučení střetu zájmů.²⁷⁴ Nařízení také stanoví podmínku, že posuzování se musí účastnit alespoň jedna laická osoba.²⁷⁵

Pozitivní je také to, že v rámci nové úpravy není vyloučena aplikace správního řádu na činnost komise a není vyloučeno její označení za správní orgán. Explicitně je také stanoveno, že stanovisko etické komise je stanoviskem závazným²⁷⁶ a dochází tak k odstranění pochybností o jeho povaze. V rámci nové úpravy již nebude docházet k řetězení správních aktů, ale nově bude postup vykazovat znaky tzv. subsumpce, která je charakterizována tím, že je „navenek vydáván jediný finální správní akt, který subsumuje podmiňující správní akt nebo akty“²⁷⁷.

Zákon o léčivech bude po novele nově obsahovat také ustanovení týkající se náhrady škody, jelikož nařízením členským státům ukládá povinnost zavést systém náhrady škody, „kterou subjekt hodnocení utrpí v souvislosti s účastí v klinickém hodnocení, ... a to v podobě pojištění, ručení nebo podobné úpravy, která je rovnocenná, pokud jde o účel, a přiměřená povaze a míře rizika“²⁷⁸.

Novela zákona o léčivech na toto ustanovení reaguje tím, že stanovuje povinnost zadavatele nahradit majetkovou či nemajetkovou újmu, především na životě a zdraví, ale již přímo nestanoví jakým způsobem. Pouze odkazuje na jiné právní předpisy, mezi které patří zejména občanský zákoník a trestní zákoník.²⁷⁹

I přesto, že výše uvedená novela ani nařízení ještě nejsou účinné a nemůžeme posoudit, jak budou používány a dodržovány v praxi, můžeme konstatovat, že představují posun správným směrem. Doufejme, že zjednodušení a zmenšení administrativní zátěže způsobí, že se počet klinickým hodnocení v rámci České republiky i celé Evropské unie opět zvýší.

²⁷⁴ Čl. 9 odst. 1 nařízení EU č. 536/2014.

²⁷⁵ Čl. 9 odst. 3 nařízení EU č. 536/2014.

²⁷⁶ § 53c odst. 2 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

²⁷⁷ STAŠA, J. in HENDRYCH, D. a kol., op. cit., s. 231.

²⁷⁸ Čl. 76 odst. 1 nařízení EU č. 536/2014.

²⁷⁹ Srov. §58 odst. 1 zákona o léčivech ve znění novely provedené zákonem č. 66/2017 Sb.

12 Závěr

Klinické hodnocení léčiv je oblast farmaceutického práva, která se neustále vyvíjí a mění a přizpůsobuje se současným požadavkům zadavatelů klinických hodnocení na jedné straně a kontrolním orgánům na straně druhé. Není divu, že se různí názory na současnou právní úpravu, ať již vnitrostátní nebo mezinárodní.

Cílem mé práce bylo poskytnout přehled základních aspektů klinického hodnocení, které v souhrnu poskytnou ucelený obraz fungování klinického hodnocení. V úvodu jsem poskytla stručný přehled vývoje klinického hodnocení a zdůraznila nejdůležitější události novodobé historie, které vedly k formování zásadních principů, které se v této oblasti farmaceutického práva aplikují dodnes.

V další kapitole jsem poskytla přehled pramenů práva, který zahrnoval prameny mezinárodní i evropskou a vnitrostátní legislativu. Nezbytné bylo také osvětlit některé pojmy a představit orgány a organizace, které v rámci klinického hodnocení působí.

Dále jsem se věnovala konkrétním podmínkám pro zahájení klinického hodnocení, samotnému zahájení a průběhu a v neposlední řadě také způsobům ukončení klinického hodnocení. Na závěr jsem poskytla ucelený přehled nejdůležitějších změn, které nastanou s účinností nařízení EU č. 536/2014.

Hlavním cílem práce bylo analyzovat některé problematické aspekty klinického hodnocení. Níže bych ráda shrnula nejdůležitější dílčí závěry těchto aspektů klinického hodnocení, ke kterým jsem v průběhu vypracování diplomové práce dospěla.

Za nejproblematictější aspekt klinického hodnocení považuji právní úpravu etického dohledu, který je vykonáván prostřednictvím etických komisí. Ukázalo se, že nejasná je zejména povaha etické komise, jelikož zákon o léčivech vylučuje, aby byla etická komise považována za správní orgán a aby se na její činnost aplikoval správní řád. Po bližším zkoumání dané problematiky bylo možné konstatovat, že i přesto, že etická komise z formálního hlediska správním orgánem být nemůže, z materiálního hlediska znaky správního orgánu naplňuje. Za nevhodné rovněž považuji vyloučení aplikace správního řádu na činnost etické komise, které činí problémy zejména z toho důvodu, že zákon o léčivech neupravuje všechny procesní aspekty činnosti etických komisí (jako příklad můžeme uvést absenci úpravy opravných prostředků). V důsledku vyloučení správního řádu je rovněž nejasná koncepce stanoviska etické komise, které můžeme nejpravděpodobněji považovat za podkladové rozhodnutí pro rozhodnutí jiného orgánu. Došla jsem rovněž k názoru, že

nedostatečné jsou záruky nezávislosti etických komisí. Za zásadní nedostatek můžeme považovat ustavení etické komise přímo poskytovatelem zdravotních služeb, u kterého etická komise následně vykonává svou činnost. Nedostatečné jsou také kontrolní mechanismy podjatosti členů etické komise. Vytknout lze i složité koncepční uspořádání multicentrických etických komisí, které představují zejména pro zadavatele zvýšenou administrativní zátěž.

Poměrně nejasná je rovněž koncepce pokynů Státního ústavu pro kontrolu léčiv, které jsou dle zákona o léčivech pro adresáty závazné, ale Ústav o nich v některých případech prohlašuje, že mají doporučující charakter a pouze upřesňují některé aspekty klinického hodnocení. Vzhledem tomu, že zákon stanoví povinnost se pokyny řídit, došla jsem k závěru, že jsou pokyny závazné a svým charakterem se blíží podzákonnému právnímu předpisu s celostátní působností, k jehož vydávání však chybí výslovné zákonné zmocnění.

Můžeme tedy uzavřít, že současná právní úprava je v mnoha ohledech nevyhovující a příliš nepřehledná. Pro zadavatele klinických hodnocení představuje rovněž příliš velkou administrativní zátěž. Právě složitost celého procesu je pravděpodobně hlavním důvodem poklesu klinických hodnocení v České republice i celé Evropské unii.

Pozitivně však můžeme vnímat změny, které sebou přináší nařízení EU č. 536/2014, respektive novela zákona o léčivech provedená zákonem 66/2017 Sb. Tato nová právní úprava odstraňuje většinu koncepčních nedostatků právní úpravy současné a odstraňuje rovněž nejistotu, která se vyskytovala při posuzování některých postupů.

U výše zmíněného evropského předpisu můžeme ocenit zejména to, že má formu nařízení a bude přímo použitelný ve všech státech Evropské unie a budou tak odstraněny rozdíly v právních úpravách jednotlivých členských států. Velkým přínosem bude jistě zřízení portálu EU a databáze EU, které umožní povolení konkrétního klinického hodnocení ve všech státech Evropské unie podáním jediné žádosti.

Z hlediska vnitrostátních změn musíme vnímat jako krok správným směrem zřízení jediné etické komise, která bude působit při Státním ústavu pro kontrolu léčiv, což nepochybně zajistí její vyšší nezávislost. Pozitivní je také fakt, že již nebude vyloučena aplikace správního řádu na její činnost a odpadnou tak nejasnosti ohledně povahy etické komise i jejího stanoviska a bude zajištěna dostatečná procesní úprava jednotlivých postupů, která doposud v některých ohledech chyběla.

Můžeme tedy doufat, že nové změny pozitivně ovlivní směřování klinického hodnocení a bude dosaženo kýžené harmonizace a zjednodušení celého procesu napříč evropskými státy a opět se zvýší počet klinických hodnocení, které přináší značný přínos nejen zadavatelům klinických hodnocení, ale i subjektům hodnocení, které mají možnost zapojit se do vývoje léků, jenž mohou v budoucnu zásadně ovlivnit léčbu jejich diagnózy.

Seznam zkratek

SÚKL/ Ústav	Státní ústav pro kontrolu léčiv
EMA/ Agentura	Evropská léková agentura
zákon o léčivech	zákon č. 378/2008 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů
vyhláška o správné klinické praxi	vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků
pokyn	pokyn vydaný Státním ústavem pro kontrolu léčiv

Seznam použitých zdrojů

Monografie

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS) IN COLLABORATION WITH THE WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *International Ethical Guideline for Health-Related Research involving Humans*. Switzerland: WHO Press, 2016. ISBN: 978-929036088-9.

POMAHAČ, R.; HANDRLICA, J. *Evropské správní právo*. Praha: C. H. Beck, 2012. ISBN 978-80-7400-437-7.

HENDRYCH, D. a kol. *Správní právo. Obecná část*. 8. vydání. Praha: C. H. Beck, 2012. ISBN 978-80-7400-624-1.

HERRING, J. *Medical Law and Ethics*. Oxford: Oxford University Press, 5. vydání, 2014. Online resource centre. ISBN 978-0-19-870226-9.

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.

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

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

STRNADOVÁ, V. *Minimum pro klinické hodnocení léčiv*, Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita. 2006. ISBN: 80-7305-560-0.

SVOBODA, P., *Úvod do evropského práva*. 5.vydání. Praha: C.H.Beck, 2013. ISBN 978-80-7400-488-9.

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

VOKURKA, M.; HUGO, J. a kol. *Velký lékařský slovník*, Praha: Maxdorf, 5. vydání, 2005. ISBN 978-80-7345-456-2.

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

FIALÍKOVÁ, M. Přehled celosvětových témat v oblasti klinického hodnocení. *Časopis zdravotnického práva bioetiky*. [online]. 2011, č. 2. [28. 12. 2017]. ISSN 1804-8137. dostupný na: <http://medlawjournal.ilaw.cas.cz/index.php/medlawjournal/article/view/11/pdf>.

NORKOVÁ, O. Očekávání osobního přínosu subjektu z účasti na klinickém hodnocení. *Časopis zdravotnické právo a bioetika*. [online]. 2012, č. 1. [cit. 28. 12. 2017] ISSN 1804-8137. dostupné na: <http://medlawjournal.ilaw.cas.cz/index.php/medlawjournal/issue/view/4>.

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

SOUČKOVÁ, L.; KOSTKOVÁ, H.; DEMLOVÁ, R. Jak se vyvíjí nový lék *Praktické lékařství*. [online]. 2015, č. 11 (4). [cit. 28. 12. 2017] ISSN 1803-5329. dostupné na: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2015/04/07.pdf>

STAROBOVÁ, O., LANDA, L., NOVÁKOVÁ J., ŠULCOVÁ, A. *Výzkum nových léčiv od zrodu k registraci. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotnických oborů: portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity* [online]. 2006 [cit. 29. 12. 2017]. ISSN 1801-6103, dostupný na: <<http://portal.med.muni.cz/>>.

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. [cit. 29. 12. 2017] ISSN 1211-8729, Dostupné na: <http://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2009/02/02>.

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

Judikatura

Rozhodnutí Soudního dvora EU ze dne 8. listopadu 2007, sp. zn. C - 60/07

Rozhodnutí Soudního dvora EU ze dne 15. listopadu 2007, sp. zn. C - 319/05

Rozhodnutí Soudního dvora EU ze dne 18. května 1991, sp. zn. C - 122/89

Rozsudek Nejvyššího soudu ze dne 30.5.2007, sp. zn. 32 Odo 229/2006

Rozsudek Nejvyššího soudu ze dne 10.1.2011, sp. zn. 23 Cdo 5184/2009

Rozsudek Nejvyššího správního soudu ze dne 23.8.2007 sp. zn. 7Afs 45/2007

Rozsudek Nejvyššího správního soudu ze dne 16.8.2010 sp. zn. 2Afs 53/2010

Prameny práva

zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů

zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích

zákon č. 500/2004 Sb., správní řád

zákon č. 150/2002 Sb., soudní řád správní

zákon č. 66/2017 Sb., kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony

zákon č. 40/2009 Sb., trestní zákoník

zákon č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání

zákon č. 89/2012 Sb., občanský zákoník

zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách

zákon č. 285/2002 Sb., transplantační zákon

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

vyhláška č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv

Ústava České republiky, 1/1993 Sb.

Listina základních práv a svobod České republiky 2/1993 Sb.

Listina základních práv Evropské unie

Smlouva o fungování Evropské unie

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

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.

Všeobecná deklarace lidských práv

Mezinárodní pakt o občanských a politických právech

Mezinárodní pak o hospodářských sociálních a kulturních právech

Úmluva Rady Evropy o lidských právech a biomedicíně

Norimberský kodex

Helsinská deklarace

Ostatní zdroje

European medicines Agency, *About us – European Medicines Agency (EMA)* [online]. 11. 8. 2016 [cit. 28. 12. 2018], dostupné na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid.

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

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

Důvodová zpráva k zákonu č. 66/2017 Sb. kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony.

Jednací řád etické komise FN Motol dostupný na: <http://www.fnmotol.cz/odborna-verejnost/eticka-komise/jednaci-rad/>.

Jednací řád etické komise FN Olomouc dostupný na:
<http://public.fnol.cz/www/ek/default.htm#>

NHS EUROPEAN OFFICE. *The new EU Clinical trials regulation*. [online]. 5. 1. 2017 [cit. 28. 12. 2017] Dostupné na: <http://www.nhsconfed.org/regions-and-eu/nhs-european-office/influencing-eu-policy/clinical-trials>.

O lécích – poznej své léky. *Kdo platí náklady na studie* [online]. [cit. 28. 12. 2017], dostupný na: <http://www.olecich.cz/encyklopedie/kdo-plati-naklady-na-studie>.

SÚKL. *Klinická hodnocení – pokyny*. [online]. [cit. 28. 12. 2017], dostupné na: <http://www.sukl.cz/leciva/pokyny-a-formulare-2>

Rada Evropy. *Vysvětlující zpráva k úmluvě o biomedicině*. [online]. [cit. 28.12 2017], dostupné na: <https://rm.coe.int/16800ccde5> .

Statut etické komise Thomayerovi nemocnice dostupný na: <http://www.ftn.cz/statut-eticke-komise-282/>

Statut Státního ústavu pro kontrolu léčiv ze dne 6.8.2013, dostupný na: <http://www.sukl.cz/sukl/statut-sukl> .

SÚKL. *Co jsou nežádoucí účinky léčiv*[online]. [cit. 28. 12. 2017], dostupné na: <http://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinky-leciv> .

SÚKL. *Zahraniční lékové agentury*. [online]. [cit. 28. 12. 2017], dostupný na: <http://www.sukl.cz/sukl/kontakty-lekove-agentury-v-eu>.

SÚKL. *Přehled právních předpisů, kterými se SÚKL jako správní orgán řídí při své činnosti.* [online]. [28. 12. 2018], dostupný na: <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-pravnich-predpisu-kterymi-se-sukl-jako-spravni-organ>.

WMA. *WMA publishes its revised declaration of Helsinki* [online]. 18. 10. 2013 [cit. 14. 11. 2017]. Dostupné na: <https://www.wma.net/news-post/wma-publishes-its-revised-declaration-of-helsinki/>.

Klinické hodnocení léčiv

Abstrakt

Klinické hodnocení léčiv je stále významnější oblastí farmaceutického práva. Počet klinických hodnocení a vynaložených finančních prostředků neustále stoupá a proto se postupně precizují i samotná pravidla a principy klinického hodnocení.

Tato diplomová práce si klade za cíl poskytnout přehled základních aspektů klinického hodnocení humánních léčivých přípravků z právního hlediska. Autorka se soustředí zejména na vnitrostátní právní úpravu klinického hodnocení, kterou doplňuje o legislativu Evropské unie a nejdůležitější prameny mezinárodního práva. Blíže analyzuje jednotlivé postupy probíhající v rámci klinického hodnocení, zejména správněprávní optikou. Zvláštní pozornost věnuje etickému přezkumu klinického hodnocení, jeho jednotlivým aspektům i celkovému koncepčnímu pojetí.

Práce je rozdělena do dvanácti kapitol. V úvodu se autorka věnuje vývoji klinického hodnocení a zmiňuje jeho zásadní momenty, které přispěly k formulování základních pravidel klinického hodnocení.

Následující kapitola je zaměřena na prameny práva. Nejprve jsou popsány prameny mezinárodního práva, kde jsou rozebrány jak prameny obecnější, tak konkrétní prameny práva týkající se výzkumu léčiv. Následuje přehled evropské legislativy a vnitrostátních právních předpisů. Vnitrostátní předpisy jsou hierarchicky uspořádány od zákonných právních předpisů až po předpisy podzákonné. Blíže je analyzována povaha pokynů Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

Další kapitola obsahuje vymezení základních pojmů, které jsou zásadní pro komplexní pochopení dané problematiky. Důraz je kladen na vysvětlení pojmu samotného klinického hodnocení a definování léčivého přípravků. Rovněž jsou popsány jednotlivé subjekty vystupující v rámci klinického hodnocení. Práce pokračuje kapitolou věnující se jednotlivým organizacím a orgánům a jejich charakteristice.

Stěženi kapitoly práce jsou věnovány postupu v klinickém hodnocení. Nejprve je popsáno tzv. preklinické testování, které předchází klinickému hodnocení. Následuje kapitola věnující se podmínkám zahájení klinického hodnocení. Blíže je analyzována etická komise a její stanovisko, jehož povaha je poněkud nejasná. Rozebrány jsou rovněž záruky nezávislosti

etického přezkumu. Dále jsou popsány jednotlivé fáze klinického hodnocení a možnosti jeho ukončení.

Jedenáctá kapitola se věnuje změnám v souvislosti s nařízením EU č. 536/2014 a jeho důsledkům pro vnitrostátní právní předpisy.

V závěru jsou shrnuty zásadní poznatky práce a je zhodnocena současná právní úprava i změny, které nastanou v souvislosti s právní úpravou novou.

Klíčová slova: klinické hodnocení, léčivý přípravek, etický přezkum

Clinical trials of pharmaceuticals

Abstract

Clinical trials of medicinal products is increasingly important area of pharmaceutical law. Number of clinical trials and amount of financial resources is constantly rising and therefore the rules and principles of the clinical trials itself are being clarified overtime.

This diploma thesis aims to provide an overview of the basic aspects of clinical trials of medicinal products for human use from a legal point of view. The author focuses in particular on the national legislation of clinical trials, which is complemented by the legislation of the European Union and important sources of the international law. Author is more closely analysing the particular procedures performed within the clinical trials, especially from the point of view of the administrative law. Particular attention is paid to the ethical review of the clinical trials, their particular aspects and the overall concept.

The thesis is divided into twelve chapters. In the introduction, the author focuses on the development of the clinical trials and mentions the crucial moments that contributed to the formulation of the basic rules of the clinical trials.

The following chapter focuses on the sources of law. Firstly, sources of international law are described, where more general sources and specific sources of law of medicinal products research are analysed. Further, an overview of the European legislation and national legislation is provided. National legislation is hierarchically organized from statutory legislation to subordinate legislation. The nature of the instructions of the State Institute for Drug Control is further analysed.

The next chapter contains the definitions of the basic terms that are essential for a comprehensive understanding of the given issue. Emphasis is placed on explaining the term of clinical trials itself and defining medicinal products. Particular subjects involved in the clinical trials are also described. The thesis continues with a chapter devoted to particular organizations and bodies and their characteristics.

Key chapters of the thesis are dedicated to the clinical trial procedure. First, preclinical testing prior to the clinical trial is described. The following is a chapter dealing with conditions for beginning of clinical trial. Ethical review committee and its opinion is being analysed in more details because of its unclear nature. The guarantees of independence of ethical review

are also discussed. The individual phases of the clinical trial and the possibilities of its termination are described too.

The eleventh chapter deals with changes concerning Regulation (EU) No. 536/2014 and its implications for national legislation.

In conclusion, the main findings of the thesis are summarized and the current legislation as well as the changes that will occur in connection with the new legal regulation are evaluated.

Key words: clinical trial, medicinal product, ethical review