

# Zdravotnický výzkum, jeho etika a právo



Zdravotnické právo a legislativa

ÚBI FEKT VUT

2009, 9. přednáška

Filip Křepelka [krepelka@law.muni.cz](mailto:krepelka@law.muni.cz)

# Uchopení zdravotnického výzkumu

- Zdravotnický výzkum: soustavné a promyšlené zkoumání přírodních zákonitostí týkajících se lidského těla, lidské duše, metod a prostředků léčení onemocnění a úrazů.
- Výzkum a vývoj je třeba odlišovat od:
  - výuky a výcviku, které spočívají ve zprostředkování již existujících poznatků, zkušeností a dovedností potřebných pro poskytování zdravotní péče.
  - od zkušeností získávaných lidmi obecně a zdravotníky zvláště ohledně povahy, projevů, zvládnutí či zmírňování onemocnění a úrazů.

# Druhy zdravotnického výzkumu

- Sledování stávajícího stavu včetně obvyklých metod zdravotní péče
- 
- Vědomé vyvolání určitého zvláštního stavu na modelech či zvířatech (laboratorní výzkum) a na lidech (klinický výzkum)
  - 1) zátěžové testy (také mimo zdravotnictví, například v armádě, v podnicích)
  - 2) posuzování zdravotnických metod
  - 3) výzkum a vývoj zdravotnického materiálu:
    - 3a) laboratorní a klinické hodnocení léčiv
    - 3b) zkoušky zdravotnických prostředků

# Význam zdravotnického výzkumu

- Zdravotnický výzkum přispívá ke zlepšování zdravotní péče, je tedy prospěšný pacientům.
- Hospodářsky, sociálně a politicky ze zlepšování zdravotní péče též těží „systém“ (výrobci, výzkumné ústavy) a „profesionálové“ (zkoušející lékaři, vědci).
- Zejména laboratorní a klinické hodnocení léčiv je nepřehlédnutelnou složkou jak zdravotnictví, tak také výzkumu.
- Náklady se hradí především z patentů
- Značný význam mají též státní peníze (granty).

# Výzkum a vývoj léčiv: etapy

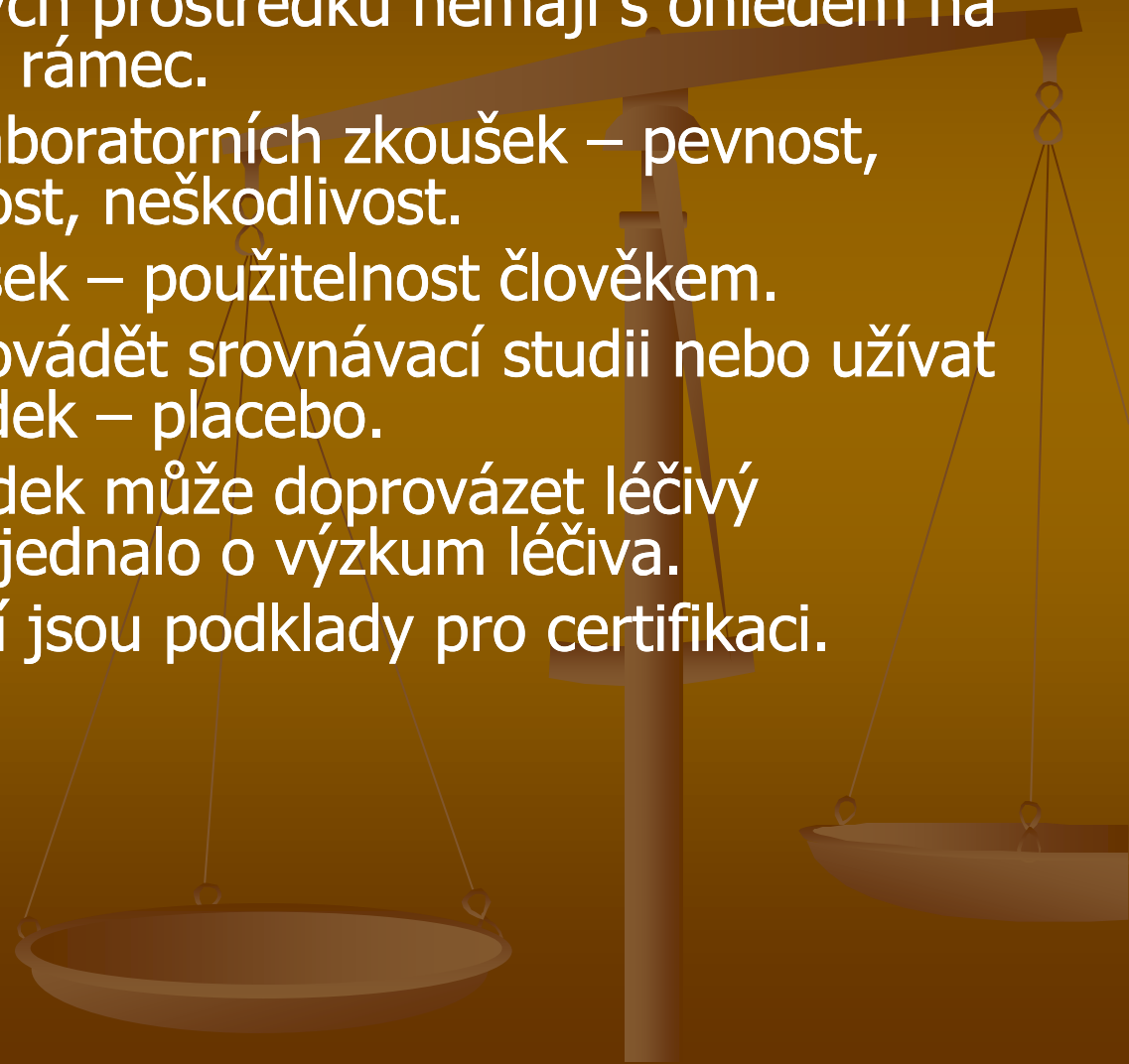
- Vývoj a stabilizace léčivé látky (laboratoře)
  - Laboratorní hodnocení *in vitro* (v reakci s jinými látkami ve spojení s počítačovými modely)
  - Laboratorní hodnocení *in vivo* (na zvířatech – etické a následkem toho též právní meze jsou někde poměrně úzké: Velká Británie)
  - Klinické hodnocení: s lidmi
    - 1. fáze: testování toxicity, zpravidla se zdravými dobrovolníky (probandy) či pilotní studie s pacienty.
    - 2. fáze: základní testování účinnosti s pacienty
    - 3. fáze: prohloubené testování účinnosti s pacienty
- Úspěch je předpokladem registrace (přednáška 8)
- Další hodnocení (též 4. fáze): testování účinnosti s pacienty, vědecké sledování zdravotní péče, může být předpokladem pro další registraci, rozšíření indikace.

# Metodologie (klinického) hodnocení léčiv

- Nutnost provádění hodnocení na odpovídajícím souboru probandů a pacientů kvůli statistické významnosti.
- Biostatistika jako aplikovaná matematika a informatika (na Masarykově univerzitě působí samostatný ústav – Institut biostatistiky a analýz).
- Vhodnost srovnávání se stávajícími léčivými a s neléčením.
- Potřebnost omezení zaujatosti (tzv. bias): zaslepení studie (jedno-slepá, dvojitě-slepá studie): pacient, popř. pacient i lékař nevědí o tom, zda jde o hodnocené vyvinuté léčivo, srovnávací běžně užívané léčivo nebo zdánlivý lék (placebo).

# Zkoušky zdravotnických prostředků

- Zkoušky zdravotnických prostředků nemají s ohledem na rozmanitost jednotný rámec.
- Fáze technických a laboratorních zkoušek – pevnost, spolehlivost, trvanlivost, neškodlivost.
- Fáze klinických zkoušek – použitelnost člověkem.
- Jen výjimečně lze provádět srovnávací studii nebo užívat zdravotnický prostředek – placebo.
- Zdravotnický prostředek může doprovázet léčivý přípravek, pak by se jednalo o výzkum léčiva.
- Výsledkem posouzení jsou podklady pro certifikaci.

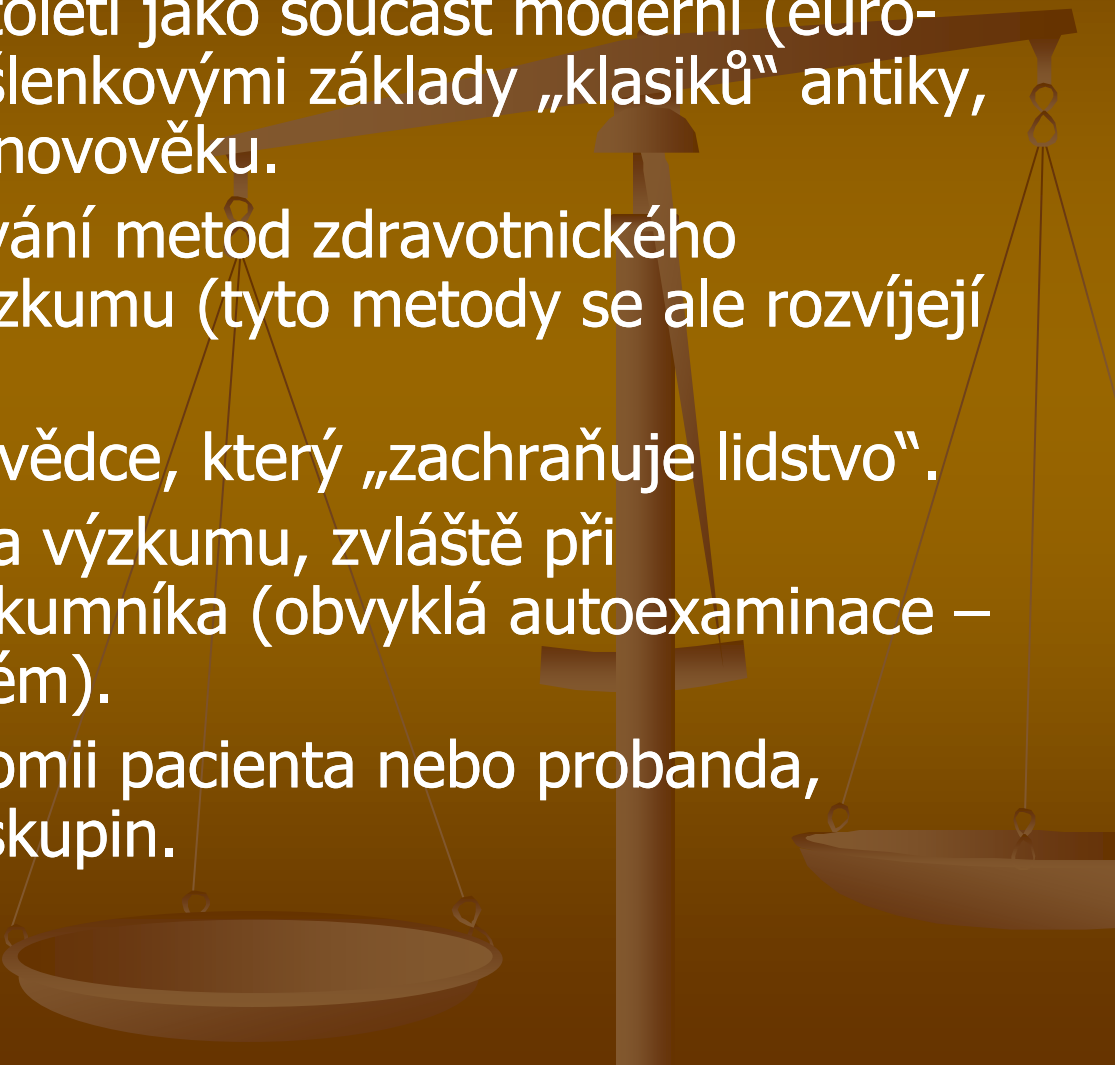


# Posuzování zdravotnických metod

- Posuzování zdravotnických metod – způsob laboratorního (*in vivo, in mortuo*) a klinického posouzení vyplývá z povahy zdravotnické metody.
- Nemusí být snadno odlišitelná od hodnocení léčiva nebo zdravotnického prostředku.
- Výsledkem je odborná literatura.
- V ČR chybí propracovaná právní úprava, protože ji nepožaduje právo EU.



# Historie zdravotnického výzkumu

- Započal v 18. a 19. století jako součást moderní (euro-americké) vědy s myšlenkovými základy „klasiků“ antiky, středověku a raného novověku.
  - Velmi pomalé ustavování metod zdravotnického (biomedicínského) výzkumu (tyto metody se ale rozvíjejí též nadále).
  - Paternalismus lékaře-vědce, který „zachraňuje lidstvo“.
  - Obecně velká podpora výzkumu, zvláště při sebeobětování se výzkumníka (obvyklá autoexaminace – výzkum na sobě samém).
  - Malý respekt k autonomii pacienta nebo probanda, zvláště z okrajových skupin.
- 

# Nelidský anebo bezohledný zdravotnický výzkum

- Experimenty v nacistických koncentračních táborech (zátěžové testy, některé zdravotnické metody a léčiva): dílem pošetilá (rasová medicína), dílem užitečná (hypotermické testy, hojení ran). Právní a politické odsouzení v norimberských procesech.
- Je etické citovat výsledky těchto výzkumů?
- Řada případů výzkumu nerespektujícího autonomii pacientů v demokratických zemích, zejména v USA (např. Tuskegee trial).
- Kritika soudobé praxe tzv. *safari research*.
- Výzkumné „katastrofy“ v moderním farmaceutickém výzkumu – TGN 1412

# Etická regulace

- Norimberský kodex: stručný a naléhavý soupis zásad zdravotnického výzkumu, formulovaný při odsuzování nacistických lékařů, klade důraz na bezpečnost subjektu a jeho informovaný souhlas. Vytvořen jednou provždy v souvislosti s odsuzováním nacistických „lékařů – vědců“.
- Helsinská deklarace: opakovaně aktualizovaný kodex Světové lékařské asociace (WMA), rozlišuje přínosný a nepřínosný (pro pacienta) klinický výzkum, na výzkum se nahlíží jako na zvláštní zdravotní péči.
- Směrnice (guidelines) CIOMS (rada mezinárodních organizací medicínských věd) stanoví propracované pokyny včetně komentářů pro jednotlivé situace v klinickém výzkumu.

# Právní regulace

- ICH WHO: standardy šestistranné konference (USA+ES+Japonsko: lékové úřady a farmaceutický průmysl): řada standardů, nejedná se ale o mezinárodní smlouvy.
- Harmonizační legislativa EU
- Pasáže v zákoně o péči o zdraví lidu (§27b), zákoně o léčivech (§§ 51 – 59 pro humánní léčiva) a zákoně o zdravotnických prostředcích (§§ 8 – 16)
- Podzákoné předpisy.
- Hojné odkazování na zdravotnickou etiku, popř. přímo na jednotlivé etické kodexy a technicko-organizační dokumenty ICH WHO.

# „Subjekti“ výzkumu

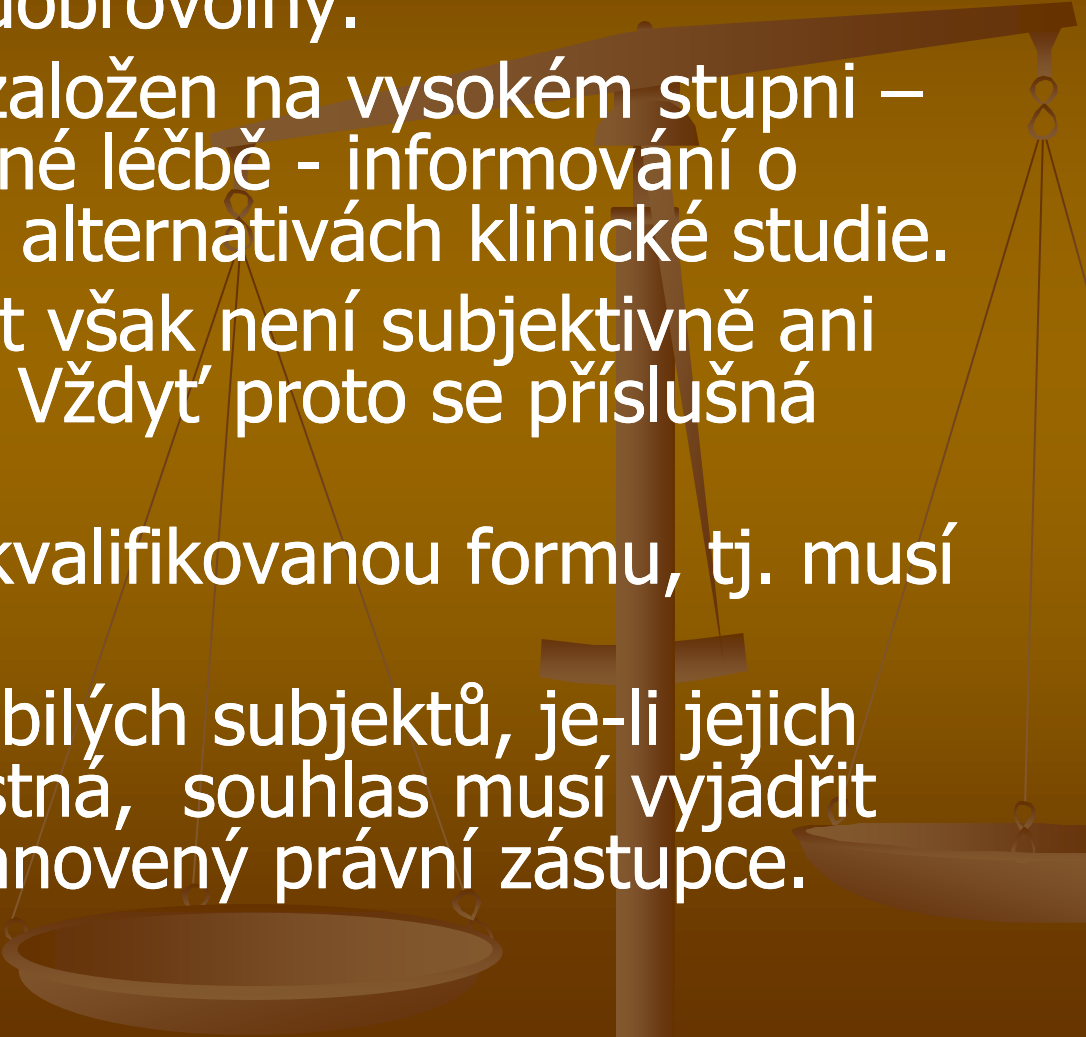
- „Subjekt“ je člověk, na kterém se výzkum provádí. Slovo se užívá proto, aby se člověk nestával „objektem“. Termín je používán jinak než v právu obecně.
- Pacienti: účast na klinické studii (hodnocení léčiv apod.) pro ně má možný přínos, představuje šanci na vyléčení
- Proto je potřeba uvažovat také o zařazení těch, kteří nedokáží vyslovit souhlas nebo čelí zvláštním rizikům  
--- naopak ----
- Probandi (zdraví dobrovolníci): účast na klinické studii pro ně nepředstavuje přímý osobní přínos, proto se za účast platí. Platba ovšem nemá být přemrštěná, aby nelákala nepřiměřeně.

# Zranitelní (vulnerabilní) „subjekti“

Osoby nezpůsobilé či jen omezeně způsobilé vyslovit souhlas: děti, popř. mládež, senioři, osoby v bezvědomí nebo v kómatu a duševně nemocní: účast je přípustná jenom v případě očekávaného přínosu při výzkumu neuskutečnitelném s jinými subjekty.

- Dívky a ženy v plodném věku obecně a těhotné ženy zvláště: nebezpečí pro zdraví (možných) potomků.
- Vězni, vojáci nebo studenti (zvláště medicí): hrozba tlaku na účasti, zmenšení zátěže nebo snahy zalíbit se.
- Kritika zařazování „bílého muže“ a léčení jeho nemocí, přehlížení chudých, žen apod.
- Experimentování na embryích (desátá přednáška) – sporné s ohledem na morální a právní status embrya.

# Informovaný souhlas

- Souhlas musí být dobrovolný.
  - Souhlas musí být založen na vysokém stupni – vyšším než při běžné léčbě - informování o přínosech, rizicích, alternativách klinické studie.
  - Plná informovanost však není subjektivně ani objektivně možná. Vždyť proto se příslušná studie provádí.
  - Souhlas musí mít kvalifikovanou formu, tj. musí být písemný.
  - V případě nezpůsobilých subjektů, je-li jejich účast vůbec přípustná, souhlas musí vyjádřit zákonný nebo ustanovený právní zástupce.
- 

# Komplex farmaceutického klinického výzkumu

U vývoje léčiv se rozlišují:

- (1) zadavatelé (sponsors): velcí výrobci léčiv (výzkumní výrobci, jež se pak těší patentové ochraně registrovaného léčiva) či subjekty zřízené ad hoc.
- (2) Zdravotnická zařízení, resp. jejich jednotlivá pracoviště (centra), kde se provádí klinická studie. Běžně řada center ve více zemích (tzv. multicentrické a internacionální studie), neboť není snadné najít příslušné a ochotné pacienty.
- (3) Tzv. smluvní výzkumné organizace (CRO) zajišťují organizaci klinické studie v určitém území, zpravidla jednoho státu se znalostí právního, kulturního, sociálního, ekonomického a technologického rámce.



# Organizace zkoušek zdravotnických prostředků a metod

- Podobné poměry (zadavatelé, provádějící zdravotnická zařízení) se mohou vytvořit též u laboratorních a klinických zkoušek zdravotnických prostředků.
- Metody mohou lékaři (či výjimečně další zdravotníci) zkoušet individuálně nebo týmově, nejsou větší investicí, smluvní rámec mohou tvořit granty poskytované státem nebo mezinárodními organizacemi.

# Smlouvy o organizaci

- Sjednává zadavatel se zdravotnickým zařízením – včetně osobního souhlasu zkoušejícího lékaře.
- Jedná se v zásadě o smlouvy o kontrolní činnosti: ověřování určitých skutečností se zákazem zohledňování přání zadavatele ohledně výsledku, neboť je veřejný zájem na jeho pravdivost (v mezích metod).
- Složitě smlouvy mají řadu úskalí (nábor subjektů a jeho oceňování, úhrady jednotlivých úkonů, řešení mimořádných situací, osobní vztahy ke zkoušejícím lékařům)

# Jednotliví výzkumníci

- V laboratořích pracují vědci různých specializací.
- Ve zdravotnických zařízeních pracují zkoušející lékaři se zvláštními povinnostmi (osobní získávání informovaného souhlasu od pacienta či jeho zástupce) a další zdravotníci podílející se na klinické studii.
- Odborníky pro organizaci a kontrolu laboratorního a klinického výzkumu zaměstnávají též zadavatelé a CROs. Zvláštní kategorie: tzv. monitoři a auditoři.
- Klinická studie bývá zvláštní složkou (často okrajovou) všeobecné zdravotní péče o pacienta.
- Účast na klinické studii přináší pro lékaře a další personál dodatečné výdělky, zkušenost a akademický věhlas, proto mají zájem na účasti.

# Etické komise

- Mají posuzovat etickou a legální složku navrhované studie na základě posouzení dokumentace (protokol, brožura, CFR, vzory informovaných souhlasů) a po slyšení.
- Dnes jsou vesměs právem předpokládanými orgány. V ČR pro klinické hodnocení léčiv a zkoušky zdravotnických prostředků.
- Bez souhlasu etické komise není studie (klinické hodnocení léčiva, posouzení metody, zkoušení zdravotnického prostředku) přípustná.
- V řadě států včetně ČR si ještě stát vyhrazuje povolování studie úřadem (Státní ústav pro kontrolu léčiv, Ministerstvo zdravotnictví)

# Podoby etických komisí

Obecně: složení z lékařů, dalších odborníků, právníků, akademických etiků, duchovních, zástupců veřejnosti.

- Francie: komise jako oblastní agentury.
- USA: institutional review boards, zřizují se v rámci výzkumných zdravotnických zařízení, důraz na přítomnost laiků a outsiderů.
- Německo: etické komise se zřizují při zemských lékařských komorách.
- V ČR: napodobování USA (snaha co nejvíce uspořit odmítáním zřízení státních institucí)

# Jednotlivé druhy právní odpovědnosti při provádění zdravotnického výzkumu

- Je třeba rozlišovat civilní odpovědnost za újmu způsobenou rizikovou podstatou hodnoceného léčiva, zkoušeného zdravotnického prostředku či posuzované metody od pochybení při poskytování zdravotní péče.
- Je naopak vhodné odmítat právní odpovědnost za neúčinnost experimentální terapie.
- Kdo nese odpovědnost? Je tendence ji vázat na zadavatele a vyvazovat zdravotnické zařízení. Mám za to, že by to mělo být naopak. Pacient má největší vztah ke zdravotnickému zařízení (nemocnici), studie je doplňková k další léčbě a zadavatel je vzdálen.
- Jakou odpovědnost by mohli a měli nést zkoušející lékaři, etické komise, stát? Podle mého názoru spíše veřejnoprávní než soukromoprávní.

# Pojištění výzkumu

- Klinické studie je přikázáno pojišťovat.
- Pojištění by mělo pokrývat skutečné hrozby vyplývající z klinické studie v dostatečné míře (momentální memento: kauza TGN 1412).
- Pokud má jít o pojištění odpovědnosti, tak musí být odpovědnost právem založena. Jinak by bylo asi vhodnější volit pojištění újmy na zdraví.
- Je tendence zajišťovat pojištění pro více zemí specializovanými mezinárodně působícími pojišťovny (ve střední Evropě např. Gerling).

# Závěrečné poznámky o soudobém zdravotnickém výzkumu

- Soudobé standardy klinického výzkumu se všemi podrobnostmi jsou v ČR dovozem vyvolaným zájmem českých nemocnic, není po jejich uplatňování odpovídající společenská poptávka. Tomu odpovídá jejich uplatňování.
- Mezinárodní standardy se ne vždy vhodně potýkají s právem jednotlivých států.
- Angličtina je obecný jednacím jazyk lékařsko-vědecké komunity. Používá se tak intenzivně, že to někdy znesnadňuje obsluhu právního rámce.