

# VÝZKUM NOVÝCH LÉČIV od zrodu k registraci



**Starobová O., Landa L., Nováková J., Šulcová A.**  
**Farmakologický ústav LF MU, Brno**



**RITM**  
Rada pro Informační  
Technologie v Medicině



**Multimediální podpora výuky  
klinických a zdravotnických oborů**  
:: portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity ::

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Preklinická část.....</b>	<b>4</b>
2.1	Objev nového léčiva .....	4
2.2	Lékový design.....	4
2.3	Farmakologický skrínig .....	7
2.4	Preklinické testování.....	9
2.5	Využití zvířat při testování léčiv, alternativy, etické aspekty .....	13
<b>3</b>	<b>Klinická část.....</b>	<b>18</b>
3.1	Fáze a uspořádání klinického hodnocení .....	18
3.2	Závazné legislativní normy .....	20
3.3	Informovaný souhlas subjektu hodnocení .....	21
3.4	Kontrolní úřady a nezávislé etické komise .....	23
3.5	Zkoušející a zadavatel. Monitoring klinické studie. ....	26
3.6	Závažné nežádoucí příhody a jejich hlášení .....	31
3.7	Registrace nových léčiv .....	32
3.8	Příloha I. Helsinská deklarace .....	34
3.9	Příloha II. Slovníček základních pojmů a zásady Správné klinické praxe ...	37
	<b>Použitá literatura a webové stránky .....</b>	<b>43</b>

# 1. Úvod

Během posledních desetiletí bylo do terapeutické praxe uvedeno velké množství nových léčiv a vzniklo mnoho dříve neznámých farmakoterapeutických skupin. Současně došlo k významnému rozvoji i ve skupinách tradičních. To vše vedlo k významným změnám v terapeutických postupech u mnoha onemocnění, dříve mnohdy neléčitelných. Jednou z příčin tohoto radikálního rozvoje je i významné zlepšení a urychlení vývoje a zkoušení nových léčiv. V převážné většině vyspělých zemí je vývoj a zkoušení nových léčiv upraven mnoha legislativními předpisy a podroben přísné kontrole státních i mezinárodních institucí (Švihovec, 2002).

V poslední době došlo k výrazné globalizaci farmakoterapie i farmakologického výzkumu. Nově vyvinutá léčiva jsou v průběhu několika let dostupná na všech kontinentech a informace o nich jsou díky novým technologiím přístupné prakticky okamžitě všem odborníkům ve zdravotnictví.

Potřebu všeobecných přísných norem a vodítek (“guidelines“) pro výzkum léčiv odhalil případ thalidomidu v 60. letech minulého století. Tehdy se na trh v Německu dostala látka thalidomid (Grünenthal Pharma) jako antiemetikum s indikací těhotenského zvracení. Klinické zkoušení léku neproběhlo na dostatečném množství subjektů a za dostatečné kontroly. Následkem toho se u žen, které v těhotenství používaly tento lék, rodily děti s tzv. akromelií, tj. bez horních končetin. Postižených bylo několik tisíc.

Vzhledem k těmto skutečnostem a dalším podobným případům, je v dnešní době výzkum a vývoj nových léčiv procesem velmi složitým a velmi nákladným. Ještě v 90. letech minulého století se náklady na vývoj a zkoušení jednoho nového přípravku odhadovaly na 200 – 300 mil. USD. Dnes již nové odhady hovoří asi o 800 mil. USD. Tyto vysoké náklady jsou způsobeny jednak výzkumem a prací vynaloženou na vyhledávání nových použitelných molekul, jednak náklady na základní výzkum (velký rozsah předepsaných preklinických testů), na klinické studie (prováděné často s několika tisíci pacienty) i na zavedení nového léčiva na trh, včetně propagace. Uvádí se, že pouze jedna látka z 5000 – 10000 syntetizovaných látek je úspěšně zavedena do terapie. Především z těchto důvodů je drtivá většina nových léčiv vyvíjena v laboratořích světových farmaceutických výrobců. Důsledkem toho je pak časté

spojování firem do velkých nadnárodních konglomerátů a zánik malých společností či jejich přeměna na výrobce generik (léčiv, jejichž patentová ochrana již skončila).

## 2. Preklinická část

### 2.1. Objev nového léčiva

Většina látek s potenciálním terapeutickým účinkem byla nalezena jedním z následujících postupů:

- (1) modifikací chemické struktury již známého léčiva
- (2) vyhledáváním přírodních látek a jejich širokým farmakologickým testováním (skríníngem)
- (3) prověřováním již známých chemických sloučenin a jejich dalším testováním
- (4) cílenou syntézou látek, jejichž struktura byla navržena na základě porozumění biologickým mechanismům účinku (lékový design)

Příkladem prvního postupu je třeba vývoj thiazidových diuretik na základě inhibitorů karboanhydrázy, s menším diuretickým působením (např. acetazolamid). Příkladem druhého postupu může být objevení streptomycinu, produkovaného půdními mikroorganismy. Cílená syntéza látek na základě porozumění biologickým mechanismům účinku a chemickým strukturám biologických systémů je přístup poměrně nový a proto se jím zabýváme podrobněji v následující kapitole.

### 2.2. Lékový design

Jak již bylo popsáno výše, proces vývoje nového léku se tradičně odvíjí od tzv. skríníngového přístupu. Bohužel, nikdo nedokáže předpovědět, která metoda nebo

látka může mít léčebný efekt. Takovýto skrining „naslepo“ může však být velmi pracný a zdlouhavý. Nedostatky tradičních metod a pokusení zavést metody nové, které by byly více deterministické, vedly k tomu, co dnes nazýváme lékovým designem (Rational drug design, Kuntz, 1992).

Navrhovat lék bez znalosti etiologie choroby nebo patofyziologického procesu není možné. Pro tzv. „racionální“ design léku je prvním nutným krokem identifikace molekulární terčové struktury, která má rozhodující roli v procesu onemocnění. Oprávněnost termínu „racionální“ a „vycházející ze struktury“ („structure-based“) je tedy pro vývoj nového léčiva dána především detailním objasněním molekulární terčové struktury. Pokud je tato informace k dispozici, racionální lékový design je možný.

Lékový design pomocí počítače („computer-assisted drug design“ = CADD) představuje nejnovější využití výpočetní techniky jako nástroje v procesu navrhování nových léčiv. Vzhledem k tomu je nutno zdůraznit, že výpočetní technika nemůže nahradit plně porozumění studovanému biologickému systému. Počítač může jen poskytnout pomoc při pochopení chemické a biologické stránky problému.

Nejnovější aplikace navrhování léčiv pomocí počítače pomáhají najít ligand (možné budoucí léčivo), který vstoupí do úspěšné interakce s terčovou strukturou/receptorem. Vazba ligandu na receptor může obsahovat hydrofobní a elektrostatické interakce a vodíkové můstky. Tato metoda optimalizuje zapadnutí („fitting“) ligandu do vazebného místa. Nicméně i optimální zapadnutí ligandu ještě nezaručuje kýžený účinek. Navíc také není ještě zohledněna farmakokinetika možného léčiva.

Metody použité v CADD závisejí na množství informací, které o ligandu a receptoru máme k dispozici. V ideálním případě bychom mohli mít informaci o trojrozměrné struktuře receptoru a komplexu ligand-receptor získanou např. metodou rentgenové difrakce nebo nukleární magnetické rezonance (NMR). To se ale vyskytuje zřídka. V druhém extrému nebudou k dispozici žádná data.

V závislosti na informacích, které máme, můžeme tedy použít buď ligandový nebo receptorový přístup lékového designu. Ligandový přístup se používá, pokud struktura receptorového místa není známa, ale pokud již byla identifikována řada látek, které mají potřebnou aktivitu. Měli bychom mít soubor strukturálně podobných látek s vysokou, nízkou i intermediární aktivitou. Při tomto přístupu je potřeba použít

konformační analýzu a výsledná struktura pak může být použita pro vývoj nových látek s různými funkčními skupinami v žádoucích pozicích.

Receptorový přístup se v CADD použije, pokud je k dispozici spolehlivý model receptorového místa (terčové struktury). Trojrozměrné struktury proteinů, získané pomocí rentgenové krystalografie nebo NMR spektroskopie se tak stávají stále důležitější v navrhování nových léčiv. Dovolují molekulárním chemikům přímo prozkoumat strukturní vlastnosti terčového místa, které jsou nezbytné pro interakci s ligandem. To v principu dovoluje racionalizaci procesu lékového designu, který se pak může nazývat jako „vycházející ze struktury“. V tomto procesu se vedoucí kandidátské látky mohou selektovat ze studia databáze trojrozměrných struktur. Nicméně všechny tyto přístupy jsou omezeny přesností, s jakou je změřena afinita ligandu k receptoru. Je zde tedy zapotřebí objektivních metod, které jsou schopny predikce vazebné afinity protein-ligandového komplexu po kvantitativní stránce.

Predikce vazebné afinity ligandu k terčovému proteinu je stále vědeckým problémem. Populární metodou pro ohodnocení vazby protein-ligand je molekulární mechanika. Čistě molekulárně mechanický přístup je aplikován v mnoha studiích zabývajících se vazbami.

Nová metoda používaná k odhadu vazebné afinity protein-ligandového komplexu se známou trojrozměrnou strukturou se nazývá SCORE. Metoda používá empirické skórovací funkce k popisu volné vazebné energie. Hlavní novinkou této metody je použití atomového vazebného skórování, což umožňuje prozkoumat a optimalizovat vedoucího kandidáta – látku – z hlediska racionálního lékového designu.

Další metodou je QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship). QSAR představuje přístup, při kterém se korelují strukturální a charakterové vlastnosti látek s aktivitou. Tyto fyzikálně chemické vlastnosti, které zahrnují parametry zodpovědné za hydrofóbnost, topologii, elektronové vlastnosti a prostorové efekty jsou determinovány empiricky, nebo, jako v poslední době, pomocí výpočetních metod. Činnosti používané v QSAR zahrnují chemická měření a biologická zkoušení. QSAR se nyní používá v mnoha oborech, většinou souvisejících s vývojem léčiv a hodnocení rizik souvisejících s ekologií prostředí („environmental risk assessment“).

Další používanou metodou, související s QSAR, je komparativní molekulární analýza („Comparative Molecular Field Analysis“, CoMFA). Stala se jedním z nejvýznamnějších nástrojů v trojrozměrných studiích s QSAR (3D-QSAR). Metodologie CoMFA je založena na dvou základních předpokladech: (1) interakce

mezi ligandem a receptorem, které nakonec mají biologický účinek, jsou obecně nekovalentní povahy a (2) vzorky sterického a elektrostatického pole obklopujícího soubor ligandů mohou poskytnout informace potřebné k porozumění vztahů mezi jejich aktivitou a strukturou.

Po získání spousty kandidátských molekul potenciálních léků z prvotního skrínungu nebo designu de novo, je zde řada dalších kritérií pro následný skrínung a vyhledání vhodných molekul pro provedení dalších experimentů.

Pro mnoho potenciálních látek, které by mohly být léčivem, je důležitým limitujícím faktorem přechod přes biologické membrány. Logaritmus rozdělovacího koeficientu rozpustnosti mezi 1-oktanolem a vodou ( $\log P$ ) je v současnosti široce používán pro ohodnocení hydrofilních a hydrofobních vlastností dané molekuly a představuje kritérium pro přechod přes membránu.  $\log P$  je nyní užíván i v metodologii QSAR a představuje parametr k měření hydrofobie ve farmakologických a ekologických procesech. To podnítilo rozsáhlou činnost zaměřenou na určení hodnot  $\log P$  výhradně na základě chemické struktury látek. Metoda, která umožňuje spočítat  $\log P$  pro běžné organické látky (označuje se XLOGP anebo QLogP) používá samozřejmě speciální počítačový program. Pomocí velkého počtu látek v tzv. cvičném souboru, dokáže téměř přesně určit hodnotu  $\log P$  pro nejzajímavější molekuly se známou strukturou. Navíc metoda umožňuje určit detailní informaci o rozdělení hydrofobie dané molekuly.

Pro doplnění stejných informací u peptidů byla vyvinuta obdobná metoda, PLOGP. Tato výpočetní metoda určuje hodnoty  $\log P$  u peptidů. Bohužel, zatím metoda nedovede zacházet s analogy peptidů. Na druhé straně je však možno určit molekulární lipofilní potenciál proteinu dané struktury.

## 2.3. Farmakologický skrínung

Bez ohledu na původ molekuly je pro další vývoj léčiva rozhodující široké farmakologické testování, tzv. farmakologický skrínung (screen = síto, řešeto; to screen = prosévat). Jedná se o velký počet relativně jednoduchých testů, které pokrývají různé mechanismy účinku. Účelem testování je objasnění účinnosti a selektivity syntetizovaných chemických látek, tzv. farmakologický profil sledované látky. Farmakologický skrínung zahrnuje velké množství biologických testů na

molekulární, buněčné i orgánové úrovni, včetně zkoušek in vivo na experimentálních zvířatech. Typ a počet úvodních skriningových testů je daný předpokládaným farmakologickým účinkem látky. Po nich je ale látka dále testována širokým spektrem dalších zkoušek za účelem odhalení dalších možných účinků. Tak je možno odhalit i původně nepředpokládané terapeutické využití.

Testování se provádí na různých systémových úrovních: molekulární, subcelulární, buněčné, orgánové a systémové. Na molekulární úrovni jsou studovány vazby na předpokládané buněčné receptory. Je také stanovena selektivita k jiným typům nebo podtypům receptorů. Protože vazebná místa na enzymech jsou velmi často podobná vazebným místům na buněčných receptorech, měl by být také stanoven vliv na aktivitu odpovídajících enzymů. V úvodních studiích by se měl také stanovit vliv látky na systém enzymů lékového metabolismu, především systém mikrozomálních jaterních enzymů P450, aby se vědělo, kterého enzymu je daná sloučenina substrátem, event. inhibítorem či induktorem. Tyto informace budou důležité později při farmakokinetických zkouškách.

Na buněčné úrovni se provádějí zkoušky na velikost vyvolávaného účinku a určuje se také, zda je látka agonistou nebo antagonistou, popřípadě inverzním agonistou. Pro další stanovení farmakologické účinnosti a selektivity jsou používány izolované orgány. Na nich se účinek látky srovnává s celou řadou referenčních látek. Na každém stupni testování musí daná látka vyhovět specifickým požadavkům na účinnost, aby bylo smysluplné pokračovat v dalším vývoji.

Pokusy na celém organismu (pokusném zvířeti) jsou nutné k ověření účinku léčiva na orgánové systémy se všemi vazbami. Zkouší se jednak na zdravém zvířecím modelu (u normálních zvířat) a jednak na zvířeti s modelovým onemocněním (např. hypertenze, peptický vřed apod.). Jestliže se prokáže, že potenciální léčivo má terapeuticky využitelný účinek, je nutno dále prostudovat možnost výskytu nežádoucích vlivů na hlavní vitální funkce a orgánové systémy (respirační, GIT, endokrinní, CNS). Výzkum se pak dále rozšiřuje na analýzu vztahu dávka–účinek v různých systémech, základní objasnění farmakokinetiky (stanovení farmakokinetických parametrů). Aby byla predikce účinku u člověka co největší, využívají se k testování různé zvířecí druhy a různé typy modelových situací.

Všechny tyto studie mohou vést k nutnosti modifikace chemické struktury, která by vedla k dosažení výhodnější farmakokinetiky a farmakodynamiky potenciálního



léku. Výsledkem celého postupu je výběr nadějně látky, tzv. vedoucího kandidáta na úspěšné nové léčivo.

## 2.4. Preklinické testování

Nadějná látka, která prošla předchozím testováním, farmakologickým skríníngem, musí být ještě před zahájením klinických zkoušek dále pečlivě testována především z hlediska bezpečnosti a dalších rizik.

Ani provedení všech odpovídajících testů nemůže u žádné chemické látky potvrdit její úplnou bezpečnost. Účelem však je určit míru rizika po podání látky za přesně specifikovaných podmínek. Preklinické zkoušky by měly poskytnout následující údaje:

- (1) akutní toxicita – dosažení letálního účinku po podání jedné dávky
- (2) subakutní a chronická toxicita – účinek opakovaných dávek léčiva, důležité především u léčiv pro dlouhodobé podávání
- (3) účinky na reprodukční funkce včetně teratogenity
- (4) kancerogenita
- (5) mutagenita
- (6) speciální toxikologické testy (do této kategorie spadají např. testy na místní dráždivost)

Kromě výše uvedených testů je třeba doplnit ještě další údaje: maximální tolerovatelná dávka (= maximální dávka bez specifikovaného toxického účinku), minimální letální dávka (= nejmenší dávka, která způsobí letální účinek; tato hodnota může být nahrazena hodnotou LD<sub>05</sub>, tj. dávka, která usmrtí 5% pokusných zvířat) apod. Rozšířenou kvantitativní hodnotou je tzv. LD<sub>50</sub>, tj. střední letální dávka, při které je usmrceno 50% pokusných zvířat. Tato hodnota je stále využívána ke srovnání toxicity různých látek ve vztahu k terapeutickým dávkám.

Testy toxicity jsou dlouhodobé a velice nákladné. K provedení všech zkoušek a analýz je navíc zapotřebí 2 až 5 let. Pro preklinické zkoušení je potřeba velké množství laboratorních zvířat. Tímto problémem se zabývá mnoho vědeckých pracovníků a

určitého pokroku ve snížení počtu zvířat, potřebného k zachování spolehlivosti získaných údajů, bylo již dosaženo. Stále více jsou využívány tkáňové kultury a počítačové modely. Využití všech těchto možností pro predikci účinku léčiva u člověka je však stále ještě poněkud omezené. Část veřejnosti se však snaží omezit jakékoliv testování na experimentálních zvířatech a mylně se domnívá, že takové testování je obsolentní a zbytečné. Lze na tomto místě zmínit stále aktuální střet antropocentrického pohledu na přírodu s biocentrickými názory na danou problematiku. První uvedený filozofický pohled striktně odděluje člověka od zvířete, přičemž odlišnost je nejen kvantitativní (daná stupněm rozvoje mozku), ale i kvalitativní. Opakem tohoto přístupu jsou zmiňované biocentrické názory na celou problematiku, tedy přesvědčení, že člověk je pouze součástí přírody. Tyto myšlenkové systémy většinou pokusy se zvířaty zásadně odmítají na rozdíl od antropocentrického přístupu.

Přenos toxikologických údajů ze zvířat na člověka není zcela spolehlivý. Souhrnná toxikologická data pro jakoukoliv látku, získaná na různých druzích laboratorních zvířat, však mají velkou předpovědní hodnotu pro odhad toxicity u člověka. Získání takovýchto údajů je však dost obtížné. Je také velmi málo pravděpodobné, že se podaří odhalit velmi vzácné nežádoucí účinky. Toto bohužel platí i pro oblast klinických zkoušek.

Než může být nová látka zkoumána v systematických klinických zkouškách u lidských subjektů, musí se získat rozsáhlá data o celém spektru jejích účinků a též o možných vedlejších účincích z výzkumu na pokusných zvířatech. Jak již bylo uvedeno výše, vlastní experiment lze provádět buď na celém zvířeti nebo na izolovaném orgánu. Pokusy na celém organismu (pokusném zvířeti) jsou nutné k ověření účinku léčiva na orgánové systémy se všemi vazbami. Zkouší se jednak na zdravém – intaktním - zvířecím modelu (u normálních zvířat) a jednak na zvířeti s modelovým onemocněním (např. hypertenze, peptický vřed apod.). Na zdravém zvířeti je nutné se zaměřit především na studium následujících aspektů:

- 1) celkové účinky testované látky, většinou centrálního původu, jako například případný výskyt křečí, sedace až hypnotický účinek, celkově anestetický účinek, změny tělesné teploty apod.
- 2) ovlivnění některých systémů, které nelze studovat izolovaně; jako příklady lze uvést vliv zkoumané látky na kardiovaskulární a dýchací systém, změny

vegetativních reakcí - ovlivnění salivace, střevní peristaltiky, žláзовé sekrece apod.

- 3) ovlivnění kognitivních funkcí, jako je proces učení, pozornost, paměťové schopnosti (zde je však žádoucí případně nalezené změny hodnotit diferencovaně dle druhu použitého zvířete)
- 4) vliv na specializovanější funkce – studium možných změn imunitní, protizánětlivé či alergické odpovědi atd.

Na patologicky změněném organismu lze sledovat účinek takových potenciálních léčiv, které by u zdravého zvířete nevyvolaly žádný efekt. Vhodným příkladem mohou být látky s potenciálně antihypertenzivním, antipyretickým účinkem, dále analgetickým a antiflogistickým působením, rovněž látky z obsáhlé skupiny psychofarmak a mnoho dalších.

V první řadě je nutné se zaměřit na správnou volbu pokusného zvířete (k určitým druhům experimentů se hodí jen určité druhy laboratorních zvířat), proto je třeba znát specifické zvláštnosti jednotlivých druhů. I při použití jednoho zvířecího druhu je nutno zachovávat co největší homogenost souboru (pohlaví, hmotnost, stáří, stav výživy). Tyto a mnoho dalších faktorů mohou mít následně vliv na průběh vlastního experimentu. Platí tedy zásada, že co nejvíce faktorů musí být v průběhu experimentu konstantních, tak, aby případně zaznamenaná změna v účinku léku nebyla vyvolána některým z uvedených faktorů.

Dále je nutné velmi pečlivě zvolit vhodný zvířecí model tak, aby skutečně co nejvýznamněji posloužil k predikci klinické účinnosti testované látky. Model by měl vyhovovat třem hlavním kritériím spolehlivosti testu (*validita predikční* – odhalí nové léčivo; *validita konstrukční* nebo též *nominální* – zásadní pro základní výzkum, neboť modeluje příslušné onemocnění a může přispět k poznání jeho patofyziologické příčiny, ale nereaguje adekvátně na farmakoterapii; *validita fenomenologická* nebo též *interpretační* – nejhůře splnitelná pro existenci mezidruhových rozdílů ve fyziologických funkcích i patologickém stavu). V dnešní době se nabízí relativně velký počet možností jak u zvířete navodit patologický proces obdobný témuž u člověka.

Řadu syndromů či četnou symptomatologii, např. z oblasti psychiatrických onemocnění, lze u zvířete vyvolat farmakologicky, behaviorálním stresem či „genetickým zakódováním“ nemoci. Právě posledně jmenovaná možnost nabývá obzvláště v posledních letech na signifikanci. Je možné selektivně vyšlechtit kmeny

experimentálních zvířat se sníženou, případně zvýšenou senzitivitou receptorů nebo exogenně přímo zablokovat expresi genu kódujícího určitý receptor (tzv. „knock-out“ zvířata). Některá onemocnění lze u zvířat vyvolat snadno a za užití vícero modelů, např. depresi či anxiety. Na druhé straně existují taková humánní onemocnění, jako například psychózy typu schizofrenie, kde možností jak takovouto symptomatologii navodit u zvířat, je stále poskrovnu.

V experimentech na izolovaném orgánu lze cíleně sledovat účinek látky přímo na zkoumaný orgán s vyřazením celkových regulačních faktorů. Princip metodiky spočívá ve vynětí celého orgánu (jako např. srdce, střevo, žaludek, děloha atd.) a v následném uchování v podmínkách co nejvíce se blížících přirozenému prostředí organismu. Cílem je, aby izolovaný orgán byl schopen ještě po určitou dobu přežívat a plnit svou funkci, kterou se snažíme pomocí testované látky ovlivnit. Experimenty s izolovanými orgány vyžadují složitější přístrojové vybavení a jsou většinou časově i ekonomicky náročnější.

Předkládaný text si v této kapitole rovněž klade za cíl shrnout vhodné alternativní postupy k pokusům na zvířatech. Existují matematické a počítačové 3D modely, které znázorňují orgány, tkáňe a buňky živého organismu. Za využití vhodných programů lze pak na takovýchto modelech simulovat např. vzájemné chování určité látky a zvířecího či lidského organismu. Významnou alternativou k pokusům na zvířatech jsou také „in vitro“ modely. Paleta „in vitro“ metod je široká a zahrnuje buněčné a tkáňové kultury lidských a zvířecích buněk, jakož i systémů s nízkými organismy jako jsou bakterie nebo houby, metody biochemických analýz apod.

Například výše uvedené stanovení hodnoty LD<sub>50</sub>, tj. střední letální dávky, při které je usmrceno 50% pokusných zvířat, lze dnes v určitých případech nahradit testováním na buněčných kulturách. Princip spočívá v tom, že lidské nebo jiné savčí kultury buněk jsou vystaveny působení testované látky. Aby se odkrylo široké spektrum možného škodlivého působení látky, je vhodné použít více druhů buněk vykazujících rozdílné vlastnosti a funkce. Za účelem stanovení toxicity dané látky jsou zvláště vhodné hepatocyty, protože játra jsou nejvýznamnějším metabolickým orgánem odpovědným za biotransformaci řady léků a xenobiotik obecně. Jaterní buňky, které si kultivované in vitro ponechávají své specifické detoxikační funkce, mohou reagovat velmi citlivě na toxické působení látky a ztrácet tak svou funkčnost. Tímto způsobem pak může být stanovena tzv. IC<sub>50</sub> (= průměrná inhibiční

koncentrace), tj. množství látky, při němž ztrácí životnost polovina kultivovaných buněk. K testování mohou být využity nejen buňky zvířecí, ale také lidské. Testy s buněčnými kulturami mohou být dále kombinovány s jinými in vitro metodami.

Závěrem této kapitoly je nutno konstatovat, že přes stále pokračující vývoj nových vědeckých metod a s tím související redukcí počtu pokusů na zvířatech, tyto mají a do budoucna stále budou mít své nezastupitelné místo při vývoji nového léčiva.

## 2.5. Využití zvířat při testování léčiv, alternativy, etické aspekty

V průběhu několika minulých desetiletí došlo k velkému rozvoji zájmu laické i odborné veřejnosti o problematiku využití zvířat při vědeckých experimentech a tento trend má stále rostoucí charakter. S tím je spojena celá řada otázek týkající se etiky využití zvířat a případných možností jak pokusy na zvířatech nahradit jinými alternativami. Ačkoliv existuje množství zásadních odpůrců těchto experimentů, je třeba si uvědomit, že ani při nejlepší vůli neexistují v současné době plnohodnotné alternativy, které by umožnily pokusy na zvířatech zcela eliminovat. Je však možné, a také k tomu již došlo, vytvořit legislativní platformu, která by upravovala podmínky pro experimentování a zajistila, že pokusy působící bolest budou omezeny na nejnutnější minimum.

Prakticky všechny lékařské znalosti a léčebné postupy, a zcela jistě všechny zásadní objevy v minulém století, zahrnovaly výzkum realizovaný na zvířatech. Ve 20. století bylo uděleno 76 Nobelových cen za medicínu nebo fyziologii a 54 Nobelových cen bylo uděleno za výsledky založené na výzkumu, při kterém byla použita zvířata. Obecně lze tedy tato fakta shrnout do tří bodů: a) zvířata jsou ve vědeckých disciplínách využívána za účelem záchrany lidských životů a kvůli zvýšení délky a zlepšení kvality života, b) výsledky získané při těchto pokusech jsou využívány i ke zdokonalení terapeutických postupů u jiných zvířat, ať už užitkových nebo domácích (Shapiro, 1999), c) v dohledné době zřejmě nebude možné v biomedicíně výzkumu metody používající zvířata úplně vypustit. Jako klasický případ, který názorně ilustruje, že pokusy na zvířatech mohou zachránit tisíce životů se často uvádí využití inzulínu. Frederick G. Banting spolu se svým spolupracovníkem Charlesem

Bestem při sériích pokusů na psech objevili, že inzulín může být použit při léčení diabetu a prvním člověkem, který byl léčen inzulínem byl v roce 1922 čtrnáctiletý chlapec. Než došlo k tomuto objevu, nebylo osobám postiženým diabetem pomoci. V roce 1923 obdržel F. G. Banting za tento objev Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství.

Platná legislativa definuje pokusné zvíře takto: „**pokusným zvířetem** se rozumí zvíře, včetně volně žijícího zvířete, které je nebo má být použito k pokusům“ (Zákon č. 246/92 Sb. na ochranu zvířat proti týrání). **Laboratorní zvíře** je živý organizmus o více či méně známých vlastnostech genetických, které je rozmnožováno pro vědecké účely (Klír, 1999a) – tzn. je primárně určeno pro laboratorní výzkum. V literatuře se ovšem velmi často používají oba termíny promiskue. Mezi nejčastěji používaná laboratorní zvířata v našich podmínkách patří laboratorní myš (*Mus musculus var. alba*), laboratorní potkan (*Rattus norvegicus var. alba*), morče domácí (*Cavia aperea f. porcellus*), křeček zlatý (*Mesocricetus auratus*), králík domácí (*Oryctolagus cuniculus f. domestica*), prase domácí (*Sus strofa f. domestica*). V daleko menší míře jsou využíváni někteří primáti, např. makakové (rod *Macaca*). V některých případech mohou být užitečné netradiční modely pokusných zvířat (Jebavý, 1999). Nejčastěji se používají následující kmeny: láčkovci – *Coelenterata*, ostnokožci - *Echinodermata* (embryologický výzkum), oblovci – *Aschelminthes* (výzkum antiparazitik). Využití organismů níže postavených v zoologické hierarchii je zároveň v souladu s tzv. principem tří „R“, který bude zmíněn později a který souvisí s etickou problematikou experimentů na zvířatech.

Laboratorní zvířata by měla mít přesně definované genetické a mikrobiologické vlastnosti, aby byla zajištěna co největší biologická validita získaných výsledků. Z mikrobiologického hlediska lze pokusná zvířata rozdělit do tří základních skupin: konvenční, „Specified Pathogen Free“ (SPF) a gnotobiotická. U konvenčních zvířat není mikrobiální osídlení známo a jeho případná kontrola má pouze za úkol vyloučit přítomnost patogenů, které by mohly infikovat člověka nebo ostatní zvířata. SPF zvířata jsou osídlena definovanou mikroflórou a jsou chována za bariérou. Gnotobiotická zvířata byla získána hysterektomií, jsou chována v izolátoru a neobsahují žádné další formy života (Klír, 1999a). Z genetického hlediska jsou laboratorní zvířata rozlišována na kmeny inbrední (geneticky identické – získané několikanásobnou příbuzenskou plemenitbou bratr x sestra) a kmeny outbrední (geneticky neidentické – příbuzenská plemenitba je vyloučená).

Při testování nových léčiv se zvířat využívá během preklinického výzkumu potenciálně využitelných látek. Testuje se, mimo jiné, vztah mezi dávkou a hlavním účinkem, vliv na orgány, vliv na orgánové systémy, subakutní a chronická toxicita, možné vedlejší a nežádoucí účinky. Dále je nezbytné získat údaje o farmakokinetických parametrech – resorpci, distribuci, metabolismu a eliminaci testovaného nového léčiva, zjišťuje se terapeutická šíře a případné mutagenní, teratogenní nebo karcinogenní účinky (Lüllmann a kol., 2002). Ke všem těmto zkouškám je třeba využít experimentu na zvířatech (minimálně na dvou živočišných druzích). Důležitost těchto pokusů je doložena tím, že 100 zkoumaných látek s náznaky možného terapeutického využití se po těchto preklinických testech zredukuje na desetinu.

Pro testování nových léčiv byla vyvinuta celá řada tzv. zvířecích modelů. Jedná se např. o zvířata se srdeční nedostatečností pro testování kardiotropních látek, dále existují jedinci s vrozenou hypertenzí pro zkoušení látek snižujících krevní tlak, epinefektomovaná laboratorní zvířata jsou využívána ke zkoušení látek používaných pro substituční terapii, atd. (Lüllmann a kol., 2002).

V roce 1959 vydali Russel a Burch knihu *The Principles of Human Experimental Technique*, kde popisují metodu minimalizace zbytečného utrpení a nadbytečného používání zvířat v laboratořích na základě tzv. principu 3 „R“. Název tohoto principu je odvozen od počátečních písmen tří anglických výrazů, shrnujících hlavní zásady šetrného používání laboratorních zvířat v pokusech. Princip 3 „R“ patří dnes mezi hlavní zásady v odpovědném a rozumném vedení pokusů na zvířatech a stal se zároveň podkladem pro formulaci legislativních předpisů upravujících experimenty na zvířatech v mnoha zemích, včetně České republiky (Klír, 1999b). Třemi „R“ začínají anglické výrazy **R**eplacement, **R**eduction, **R**efinement.

Replacement (náhrada) znamená nahrazení zvířat v experimentech metodami prováděnými *in vitro* (na tkáňových kulturách), popř. použití matematického modelování nebo počítačových simulací. Jako užitečný příklad zde může být uvedeno použití metody CADD („Computer Assisted Drug Design“), která využívá interaktivní grafiku v časných stádiích vývoje nové látky. Je možné zkoumat receptorová místa na buňkách. Jakmile jsou známy tvary receptorů, mohou být podniknuty pokusy navrhnout molekuly, které by jim odpovídaly a může být pozorována kompatibilita potenciální molekuly s jednotlivým receptorem (Dolan, 1999). Mezi princip náhrady je rovněž možné započít nahrazení celého zvířete jeho izolovaným orgánem,

případně preference využití organismu, který je níže postaven v zoologické hierarchii před organismem postaveným výše (např. upřednostnění bezobratlých živočichů před obratlovci). Zmíněné metody mají bohužel určité limity a často nemohou být použity, protože by výsledek pokusu provedeného tímto alternativním způsobem nedosahoval kvalitativní úrovně při srovnání s výsledky pokusu provedeném na zvířeti. Nejzávažnějším nedostatkem metod *in vitro* je absence komplexních interakcí nejrůznějších faktorů, které jsou přítomny v živém organismu. To zásadním způsobem limituje např. studium vlivu farmak na imunitní odpověď a endokrinní nebo nervový systém.

Reduction (snížení) znamená zmenšení počtu zvířat používaných v experimentu. Toho je možné dosáhnout zejména co nejvhodnějším výběrem zvířecího modelu a co nejpečlivější volbou metody a uspořádání pokusu. Velký význam hraje také již zmíněná definovanost genetických vlastností, mikrobiálního osídlení zvířete a volba příslušného statistického testování.

Refinement (zjemnění) představuje snížení, případně úplnou eliminaci zákroků, které způsobují bolest nebo jsou pro zvíře stresující, pokud to dovoluje charakter pokusu. Další „zjemnění“ představuje ohleduplná manipulace se zvířetem i mimo vlastní experimentální proceduru.

Základním zákonem, který v ČR upravuje ochranu zvířat, je již citovaný zákon č. 246 České národní rady z roku 1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů. Na základě této legislativy byly ustanoveny státní orgány, jejichž úkolem je zajišťovat ochranu zvířat. Orgány ochrany zvířat jsou a) Ministerstvo zemědělství ČR, b) Ústřední komise pro ochranu zvířat, c) orgány veterinární správy, d) ústřední orgány státní správy a Akademie věd České republiky, pokud do okruhu jejich působnosti spadá předmět činnosti právnických a fyzických osob, které provádějí pokusy na zvířatech, e) Ministerstvo vnitra a Ministerstvo obrany v rámci své působnosti, f) obecní úřady obcí s rozšířenou působností.

O ochraně pokusných zvířat pojednává v zákoně 246/1992 Sb. část pátá, § 15. Pokusy se provádějí pouze za účelem a) ověření vědecké domněnky a získání nových poznatků, b) stanovení diagnózy, c) vývoje a ověřování biologického produktu včetně zjištění jeho účinku a získání výrobku tohoto charakteru, d) testace, e) zkoumání reakcí zvířete včetně jeho metodického sledování ve volné přírodě, f) výuky, g) vývoje a ověřování léčiv, veterinárních technických prostředků nebo veterinárních přípravků.



Pokusy smí provádět jen uživatelské zařízení, kterému bylo ústřední komisí uděleno oprávnění, má potřebné odborně způsobilé osoby a vybavení vyhovující pro příslušný druh a množství pokusných zvířat. Pokusy mohou být povoleny pouze po ověření, že při současném stavu nelze zajistit poznatky nebo jejich využití jinými metodami nebo postupem, a to je-li předpokládána bolest, utrpení nebo poškození pokusných zvířat s ohledem na cíl pokusů eticky opodstatněna a jsou nezbytné z důvodů a) předcházení, poznání nebo léčení nemocí, utrpení, poškození zdraví, tělesných nesnází nebo k poznání ovlivnění fyziologických stavů a funkcí člověka nebo zvířete, b) poznání poškození životního prostředí, c) základního výzkumu a vyhledávacího výzkumu, d) ověřování nezávadnosti látek nebo výrobků pro zdraví člověka nebo zvířete anebo jejich účinnosti proti škodlivým organismům, e) výroby sér, očkovacích látek, diagnostik, jiných biologických materiálů a léků, f) zachování nebo rozmnožování živého materiálu pro vědecké účely, g) výuky na středních a vysokých školách, v postgraduálním studiu nebo celoživotním vzdělávání občanů, především v oblasti medicíny a přírodních věd, pokud účelu nelze dosáhnout jinak.

Pokusy musejí být prováděny přednostně na zvířatech k těmto účelům chovaným, odpovídajících kvalitou, definovaných a standardizovaných z hlediska genetického, zdravotního stavu a podmínek jejich životního prostředí. Toulavá a opuštěná zvířata nesmějí být k pokusům používána. Provádět na zvířatech pokusy za účelem vývoje nebo zkoušení zbraní, bojových látek nebo munice a k nim příslušných zařízení je zakázáno. Provádět na zvířatech pokusy za účelem vývoje nebo zkoušení kosmetických látek a přípravků je zakázáno. Je zakázáno provádět pokusy na zvířeti, které je považováno za jedince zvláště chráněného druhu, s výjimkou výjimečného případu, kdy jsou pokusy prováděny v souladu s tímto zákonem a slouží a) zoologickému badatelskému výzkumu sledujícímu zachování tohoto zvláště chráněného druhu, nebo b) biomedicinskému badatelskému výzkumu, za podmínky, že užití příslušného zvláště chráněného druhu je nezbytným předpokladem pro provedení daného výzkumu.

Za pokusy na zvířeti se nepovažují biologické testace sledující vliv změny jednotlivých složek krmné dávky, nebo srovnávací pokusy různých skupin zvířat a pokusy sledující výtěžnost zvířat, prováděné podle zvláštního právního předpisu, při kterých je sledována během života v obvyklých podmínkách chovu pouze hmotnost zvířat, nejsou omezovány jejich fyziologické funkce nebo biologické potřeby a neprovádí se krvavé nebo jinak bolestivé zákroky.

## 3. Klinická část

### 3.1. Fáze a uspořádání klinického hodnocení

Klinické hodnocení léčiv je v posledních letech standardizováno zavedením různých legislativních norem, které se zakládají především na tzv. „Správné klinické praxi“ (viz dále). Vzhledem k tomu jsou základní principy a postupy shodné prakticky na celém světě. V podstatě ale dělíme klinické hodnocení celkem do čtyř fází.

**Fáze I** klinického hodnocení zahrnuje první podání člověku. Jedná se většinou o zdravé dobrovolníky, získané na základě informovaného souhlasu nebo (v některých zemích) i podaného inzerátu. Účast ve Fázi I klinického hodnocení je dobrovolníkům většinou placena. Hodnocené léčivo se podává buď jednorázově, nebo krátkodobě po dobu několika dnů. Účelem této fáze je především získání informací o farmakokinetice, farmakodynamice a primární snášenlivosti hodnoceného léčiva jako podklad pro stanovení dávkovacího schématu pro další fáze hodnocení. Z farmakokinetického hlediska ověřujeme např. vstřebávání látky (ovlivnění přijatou potravou apod.), kinetiku dosažené koncentrace látky v plazmě, její eliminaci atd. Z farmakodynamického hlediska nás zajímá např. ovlivnění vitálních funkcí (TK, puls apod.). Počet dobrovolníků účastnících se této fáze hodnocení bývá zhruba několik desítek. Zkoumání se provádí na specializovaných klinicko-farmakologických pracovištích pod pečlivým dozorem lékařů a klinických farmakologů.

Ve **Fázi II („Pilotní studie“)** klinického hodnocení dochází k podání hodnoceného léčiva již v předpokládané indikaci pacientům (subjektům hodnocení) s danou chorobou. Tato fáze se někdy dělí na tzv. **Fázi IIa**, kdy dochází k hodnocení předpokládaných indikací a k vyhledávání nežádoucích účinků, a **Fázi IIb**, jež zahrnuje některé dílčí studie zaměřené na stanovení farmakodynamiky, farmakokinetiky a biotransformace při opakovaném podávání v základních indikacích. Počet subjektů hodnocení účastnících se této fáze bývá obvykle sto až několik set. Vhodní pacienti jsou vybíráni podle přísných kritérií stanovených

protokolem klinické studie na základě získání informovaného souhlasu a nejsou za svou účast v hodnocení placeni.

**Fáze III** klinického hodnocení se také nazývá **Rozšířená klinická studie**. Celkově se této fázi účastní několik set až tisíc pacientů (subjektů hodnocení), většinou v mnoha zemích a na mnoha pracovištích (centrech klinického hodnocení). V této fázi se ve velkém souboru jedinců prokazuje terapeutická účinnost a relativní bezpečnost hodnoceného léčiva srovnáním s jinými, již zavedenými léky, považovanými za standardní a nejúčinnější pro danou terapeutickou indikaci (srovnávací léčivo, komparátor). V rámci Fáze I se provádí mnohdy i několik dalších dílčích studií zaměřených na různé oblasti. Je třeba doplnit údaje o farmakokinetice, farmakodynamice a nežádoucích účincích u větších souborů subjektů, získat další informace o interakcích s jinými léčivy apod. Statisticky zpracované údaje získané ze třetí fáze i všech předchozích fází klinického hodnocení jsou pak předkládány kontrolním úřadům (u nás Státní ústav pro kontrolu léčiv, SÚKL) pro potřeby registračního řízení a získání povolení používat léčivo v široké klinické praxi.

**Fáze IV (postregistrační, postmarketingové hodnocení)** je ověření účinků léčiva v široké klinické praxi za normálních terapeutických podmínek po dobu minimálně pěti let od registrace. Nové léčivo je výrobcem aktivně sledováno v běžných klinických podmínkách. Sledují se zejména údaje o výskytu a závažnosti nežádoucích účinků, možných interakcích s jinými léčivy, nebo se ověřuje účinnost v různých věkových skupinách pacientů. V této etapě také dochází k upřesnění pozice nového léčiva ve srovnání s těmi, která jsou již standardně využívána k terapii téhož onemocnění, případně vytvořena nová dávkovací schémata a kombinace. Získané údaje pak slouží k doplnění registračních materiálů a úpravě dalšího používání nového léčiva. Někdy se ovšem také stává, že na základě sledování léčiva v postmarketingových studiích dojde k nutnosti nové léčivo stáhnout z oběhu. Toto se děje na základě rozhodnutí samotného výrobce nebo kontrolních úřadů. Posledním takovým případem bylo stažení selektivního inhibitoru cyklooxygenázy II rofecoxibu (HVLP Ceeox a Vioxx) z důvodu prokazatelného zvýšení rizika infarktu myokardu a kardiomyopatie (CMP) při dlouhodobém užívání (více než 18 měsíců).

Naše legislativa vyžaduje, aby veškerá klinická hodnocení Fáze I – III byla povolována SÚKLEM, který jako orgán státní správy je našim kontrolním úřadem v oblasti regulace léčiv. Klinické hodnocení v rámci Fáze IV podléhá pouze povinnosti oznámení. Nicméně pokud jde o klinické hodnocení již registrovaného léčiva, ale pro

novou indikaci než pro jakou je registrováno, nejedná se o Fázi IV ale o Fázi III, takže žádost o povolení zahájení zkoušení je zde nutná!

Co se týká samotného uspořádání klinického hodnocení, nejčastěji se používá tzv. **kontrolovaná klinická studie**. Je to takové uspořádání, kdy srovnáváme skupinu subjektů, kteří dostávají nové hodnocené léčivo, se skupinou, která dostává standardní terapii (komparátor) nebo placebo (placebem kontrolované klinické hodnocení, „placebo-controlled clinical trial“).

Klinická studie bývá dále **randomizovaná**, což znamená, že subjekty hodnocení byly do jednotlivých skupin (hodnocené léčivo, standardní terapie, placebo) vybrány zcela náhodně, což má zajistit rovnováhu mezi jednotlivými studovanými skupinami. Často se také používá **zaslepení** („blinding“), což znamená, že léčivo ve všech sledovaných skupinách má stejnou úpravu lékové formy i balení, že se nepozná, zda jde o hodnocené léčivo nebo o srovnávací léčbu. Abychom se vyhnuli určité předpojatosti (bias) v hodnocení, není ani zkoušející lékař ani pacient informován o svém zařazení. Takové uspořádání nazýváme dvojitě zaslepené klinické hodnocení („double blind clinical trial“). Nicméně výjimkou není ani tzv. **otevřená studie** („open label clinical trial“), kdy je léčba přesně známa. Takový typ studie se používá zejména na průkaz dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti udržovací léčby hodnoceným léčivem.

Vzhledem k rozsahu potřebného klinického hodnocení jsou časté tzv. **multicentrické studie**, kdy se na několika pracovištích (i v několika státech – nadnárodní, internacionální studie) provádí jedno hodnocení podle téhož protokolu.

## 3.2. Závazné legislativní normy

Výzkum a vývoj léku je proces značně složitý a nákladný. Proto je zapotřebí určitých směrnic i zákonných norem, jejichž hlavním účelem je ochrana práv a zdraví subjektu klinického hodnocení. Potřebu přísných norem odhalil již dříve zmiňovaný případ thalidomidu v 60. letech 20. století.

Normy a směrnice se hodně vyvíjely až do současné podoby, kdy dle názoru některých odborníků mnohé požadavky mírně řečeno hraničí až s byrokracií. Na tomto vývoji participovaly především USA, Evropská unie a Japonsko. V USA je to především Úřad pro potraviny a léky (FDA) a v Evropské unii vznikly směrnice zvané Správná klinická praxe („Good Clinical Practice“ - GCP). V roce 1997 se sešla tzv.

správní komise („steering committee“) a navrhla sladit (harmonizovat) všechny předpisy. Tak vznikly směrnice „International Committee for Harmonization – Good Clinical Practice“, zkráceně ICH-GCP. Vzhledem ke globalizaci farmaceutického průmyslu se tyto předpisy začaly užívat celosvětově a vládní administrativa různých států je promítla i do své legislativy. U nás platí zákon č. 79/1997 Sb. a jeho mnohé novely (poslední novelou je zákon č. 129/2003 Sb.) a také vyhláška MZ č. 476, která v podstatě vysvětluje jednotlivé pojmy GCP.

V roce 2001 přijala Evropská unie směrnici (direktivu) č. 2001/20, která sjednocuje a upřesňuje některé body a požaduje jejich implementaci do zákonů v rámci EU. Směrnice začala platit od 1.5.2004 (pro všechny státy EU). Tato zákonná norma např. přesněji definuje práva subjektů klinického hodnocení, upřesňuje povinnosti při ochraně dat a informací, rozšiřuje pojem zadavatele (sponzora) na všechny organizace (tedy i akademické), které organizují klinický výzkum apod. Toto se týká všech tzv. intervenčních klinických studií, tj. takových, ve kterých dochází k prospektivnímu ovlivnění léčby v rámci studie (např. pomocí randomizace).

V květnu 2003 byl u nás přijat zmíněný zákon č. 129/2003 Sb., který Směrnici EU implementuje také do našeho právního systému v souvislosti se vstupem ČR do Evropské unie.

Všechny směrnice a legislativní normy používají jakousi speciální terminologii a výrazy, které pocházejí z angličtiny. Tuto terminologii používáme také v následujícím textu. Vysvětlivky (slovníček základních pojmů) je možno najít na konci tohoto textu v Příloze II, která byla částečně převzata z webových stránek a formuláře KLH-10 Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).

### 3.3. Informovaný souhlas subjektu hodnocení

Je to proces, ve kterém subjekt dobrovolně potvrzuje svou ochotu podílet se na konkrétním klinickém hodnocení poté, co byl informován o všech aspektech klinického hodnocení, které jsou důležité pro rozhodnutí subjektu zúčastnit se studie. Informovaný souhlas je dokumentován formou písemného, vlastnoručně podepsaného a datovaného formuláře. Požadavky na formu a obsah tohoto

dokumentu jsou formulovány v ICH-GCP a rozšířeny ve Směrnici EU 2001/20. Podle těchto směrnic by měl informovaný souhlas obsahovat následující informace:

- Prohlášení, že klinické hodnocení zahrnuje výzkum
- Popis účelu klinického hodnocení
- Vysvětlení o jakou léčbu (hodnocené léčivo) se ve studii jedná a jaká je pravděpodobnost náhodného zařazení do jednotlivých terapeutických skupin (např. účinná látka vs. placebo)
- Podrobný popis všech procedur a vyšetření, které budou v rámci studie vyžadovány dle protokolu, vč. invazivních vyšetření
- Zodpovědnost subjektu hodnocení (např. informovat zkoušejícího lékaře o své veškeré další léčbě, o případných nežádoucích příhodách, apod.)
- Experimentální aspekty studie
- Vysvětlení možných rizik pro pacienta
- Vysvětlení možných přínosů pro pacienta, nebo jasné prohlášení, že se žádné přínosy neočekávají
- Alternativní možnosti léčby pacienta, včetně možných rizik a přínosů
- Dostupná odškodnění (pojištění pacienta) a léčba subjektu v případě poškození způsobeného studií
- Jakékoliv předpokládané výdaje pro subjekt hodnocení
- Prohlášení, že účast na studii je pro pacienta naprosto dobrovolná a že ze studie je možné kdykoliv odstoupit
- Upozornění, že zdravotní záznamy o pacientovi budou k dispozici kontrolním orgánům, zadavateli a etické komisi
- Prohlášení, že důvěrnost osobních údajů bude zachována
- Závazek, že subjekt hodnocení bude informován, jakmile bude k dispozici jakákoliv nová informace týkající se studie
- Kontaktní informace na zkoušejícího lékaře a etickou komisi, prohlášení, že subjekt hodnocení může kdykoliv žádat o pomoc nebo další informace týkající se studie
- Okolnosti, za jakých může být účast pacienta v klinickém hodnocení ukončena
- Předpokládaná doba/trvání pacientovy účasti ve studii
- Počet subjektů hodnocení ve studii

Podle Směrnice EU 2001/20 má pacient také právo nahlížet do svých zdravotních záznamů v průběhu studie, má právo vědět, zda-li je zkoušející lékař za provedení studie odměněn, a také, v případě odvolání informovaného souhlasu, má subjekt hodnocení právo na zničení všech svých biologických vzorků, které ještě nebyly odeslány ke zpracování.

Etické komise a kontrolní úřady hodnotí Informovaný souhlas především z hlediska jeho pochopitelnosti pro pacienta. Všechna cizí slova by měla být přeložena nebo alespoň dostatečně vysvětlena (např. v závorkách za příslušnými výrazy). Dá se říci, že obsah Informovaného souhlasu je jedním z hlavních posuzovacích kritérií.

## 3.4. Kontrolní úřady a nezávislé etické komise

Jsou to úřady oprávněné k provádění regulačních opatření („regulatory authorities“). Ve směrnici pro Správnou klinickou praxi jsou výrazem kontrolní úřady označeny ty úřady, které posuzují předložené klinické údaje a ty, které provádějí inspekce. Tyto úřady jsou někdy označovány též jako oprávněné/kompetentní úřady („competent authorities“). Na základě zákona č.79/1997 (naposledy novelizován zákonem č. 129/2003) je u nás takovýmto úřadem Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Historie Státního ústavu pro kontrolu léčiv se pojí se začátky formování Československa jako samostatného státu. Bezprostředním předchůdcem Státního ústavu pro kontrolu léčiv byl "Ústav pro zkoumání léčiv", který byl ustaven již roku 1918. Laboratoře tohoto ústavu byly rozmístěny na několika pracovištích Karlovy University v Praze. Roku 1931 byly laboratoře ústavu soustředěny ve Státním zdravotním ústavu, v jehož areálu je hlavní budova ústavu umístěna dodnes.

Dnešní název ústav obdržel roku 1952, kdy byl zcela vyčleněn z organizační struktury Státního zdravotního ústavu. Při této příležitosti byla činnost ústavu rozšířena i o kontrolu "zdravotních potřeb, zejména léčebných a diagnostických pomůcek a desinfekčních nebo jiných prostředků". Roku 1969 byla všechna pracoviště ústavu soustředěna v nové budově. Roku 1992 byly k ústavu přičleněny tzv. "laboratoře kontroly léčiv", zaměřené na kontrolu provozu lékáren, kontrolu zacházení s léčivými přípravky dodávanými do zdravotnických zařízení a kontrolu

kvality surovin dodávaných do lékáren distributory. Tyto laboratoře byly dříve součástí Lékárenské služby a působily regionálně v rámci tehdejších Krajských ústavů národního zdraví. V roce 1992 ústav spolu s pracovištěm posuzujícím přístrojovou zdravotnickou techniku používanou ve zdravotnictví převzal i agendu schvalování zdravotnických přístrojů. V roce 1997 došlo rozhodnutím ministra zdravotnictví k rozšíření této agendy na veškerou schvalovací činnost vztahující se ke všem typům zdravotnických prostředků. Rozsah činností ústavu v oblasti léčiv byl v roce 1997 upřesněn zákonem č. 79/1997 Sb., o léčivech. K dalším úpravám dochází průběžnou novelizací tohoto zákona. V oblasti zdravotnických prostředků byl rozsah činností ústavu upraven zejména zákonem č. 123/2000 Sb. o zdravotnických prostředcích.

Státní ústav pro kontrolu léčiv je správním úřadem ustaveným zákonem č. 79/1997 Sb. a jeho novelou, zákonem č. 129/2003. Je rozpočtovou organizací přímo řízenou Ministerstvem zdravotnictví. Ředitele ústavu jmenuje a odvolává ministr zdravotnictví, který rovněž schvaluje statut ústavu. Sídlo ústavu je v Praze. Součástí ústavu je i osm regionálních oddělení kontroly léčiv umístěných v Brně, Českých Budějovicích, Děčíně, Hradci Králové, Olomouci, Ostravě, Plzni a v Praze.

Posláním ústavu je v zájmu ochrany zdraví občanů zajistit, aby v ČR byla dostupná pouze farmaceuticky jakostní, účinná a bezpečná humánní léčiva, podílet se na tom, aby v ČR byly používány pouze bezpečné a funkční zdravotnické prostředky, a to vždy doprovázené věrohodnými odpovídajícími informacemi. Dále přispívat k tomu, aby léčiva i zdravotnické prostředky byly racionálně používány, popřípadě odpovědně a eticky klinicky hodnoceny. Prostřednictvím regulačních postupů nesmějí vznikat zbytečné překážky v dostupnosti léčiv a zdravotnických prostředků a při zavádění nových léčebných postupů. Ústav je institucí zajišťující v České republice následující činnosti:

- Státní dozor nad vlastnostmi humánních léčiv ve všech oblastech, kde se s nimi zachází. Činnost ústavu se vztahuje k sledování jakosti, účinnosti a bezpečnosti léčiv, včetně je provázejících informací, a to ve všech fázích jejich vývoje a používání. Pro tyto účely využívá ústav předběžných ohlašovacích, povolovacích a registračních postupů, inspekčních šetření, laboratorní kontroly, sledování používání léčiv v praxi, provádí dozor nad reklamou léčiv a shromažďuje příslušné informace. Ústav je oprávněn zasahovat v případě ohrožení zdraví, uplatňovat sankce a vyžadovat potřebné doklady. Do agendy ústavu nespadá dozor nad zacházením s omamnými a



psychotropními látkami a otázky související s regulací cen léčivých přípravků či jejich úhrad.

- V oblasti zdravotnických prostředků zajišťuje ústav kontroly u poskytovatelů zdravotní péče, šetření nežádoucí příhod a kontroly klinického hodnocení.

Působnost ústavu v oblasti regulace léčiv a zdravotnických prostředků je definována našimi právními předpisy a mezinárodními dohodami.

V USA je kontrolním úřadem Úřad pro potraviny a léky (Food and Drug Administration, FDA). Mezinárodní klinické zkoušky se většinou řídí kromě místních a evropských požadavků i ustanoveními tohoto úřadu, vzhledem k možné budoucí registraci léčiva v Severní Americe.

V rámci EU je kontrolním úřadem Evropská léková agentura (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA), která má sídlo v Londýně. Její postavení a úkoly jsou podobné jako v případě SÚKLu. EMEA koordinuje hodnocení a dohled nad léčivy v rámci EU. Pracuje ve spolupráci s národními kompetentními úřady EU a svými mezinárodními partnery (např. FDA), aby přispěla ke globální harmonizaci v rámci klinického zkoušení nových léčiv. Každé klinické zkoušky v rámci Unie nyní musí být registrovány i v EMEA registračním číslem („eudract number“). Také se zde shromažďují evropské informace o nežádoucích účincích nově zavedených léků („EudraVigilance“). Ve svém vedení a komisích úřad shromažďuje experty z členských zemí.

Nezávislé etické komise jsou orgány (posudkové komise nebo výbory, ústavní, regionální, národní nebo nadnárodní) složené ze zdravotnických/vědeckých odborníků a nezdravotnických/nevědeckých členů, které odpovídají za zajištění ochrany práv, bezpečnosti a zdraví lidských subjektů zařazených do klinického hodnocení a poskytují veřejnou záruku této ochrany, mimo jiné posuzováním, schválením/poskytnutím souhlasného stanoviska k protokolu klinického hodnocení, vhodnosti zkoušejících i zařízení, postupů a podkladů použitých při získávání a dokumentování informovaného souhlasu subjektů hodnocení.

Právní statut, složení, funkce, činnost a právní předpisy týkající se nezávislé etické komise se mohou mezi státy lišit, ale měly by nezávislé etické komisi umožnit, aby jednala v souladu se Správnou klinickou praxí. To znamená, že by komise měla mít alespoň 5 členů, z nichž alespoň jeden je laik (není zdravotník nebo vědec). V případě ústavních komisí (nemocnice apod.) by alespoň jeden člen neměl být zaměstnancem dané instituce. Podle našich právních norem existují v ČR dva typy etických komisí –

multicentrické a lokální. Pokud se jedná o klinické zkoušení na více než jednom pracovišti, rozhoduje o něm tzv. EK pro multicentrická klinická hodnocení. Vydává svoje stanovisko k protokolu studie, informovanému souhlasu, bezpečnosti subjektů, apod. Poté se ještě vyjádří lokální, místní EK daného zdravotnického zařízení. Tato komise se ovšem vyjadřuje pouze ke vhodnosti daného zařízení, zkoušejícího a jeho spolupracovníků pro provedení dané studie (podle § 35, odst. 6 d) a f) zákona 129/2003 Sb.). Etická komise lokální není oprávněna vyžadovat změny v návrhu klinického hodnocení a příslušné dokumentace, k nimž etická komise pro multicentrická hodnocení vydala souhlasné stanovisko, je však oprávněna k provádění klinického hodnocení v daném místě vyslovit nesouhlas, který je konečný. Souhlasné stanovisko ke klinickému hodnocení může lokální etická komise poskytnout pouze v případě souhlasného stanoviska etické komise pro multicentrická hodnocení. K tomu, aby mohla být studie provedena, je tedy zapotřebí souhlasné stanovisko obou etických komisí. V případě, že by se jednalo o zkoušení pouze v jednom zařízení, vyjadřuje se pouze lokální EK (ke všem bodům). Pokud nějaké pracoviště svou vlastní lokální EK nemá, může požádat o stanovisko jakoukoli EK pro multicentrická hodnocení. Ta pak rozhoduje jako multicentrická i jako lokální EK.

### 3.5. Zkoušející a zadavatel.

#### Monitoring klinické studie.

Lékař nebo vědecký pracovník, který se účastní klinické studie se v terminologii Správné klinické praxe GCP nazývá **zkoušející** („Investigator“). Je to osoba odpovědná za provádění klinického hodnocení v místě jeho realizace. Provádí-li na pracovišti klinické hodnocení celý tým, je zkoušejícím odpovědný vedoucí týmu a je možné jej označit jako hlavního zkoušejícího. **Spoluzkoušející** („Subinvestigator“) je každý člen týmu klinického hodnocení, který je zkoušejícím určen a na kterého zkoušející dohlíží v místě provádění klinického hodnocení při vykonávání klíčových úkonů týkajících se klinického hodnocení anebo při provádění důležitých rozhodnutí ve vztahu ke studii (např. neatestovaní lékaři, stážisté a vědeckí pracovníci).

Povinnosti zkoušejícího při provádění klinického výzkumu zahrnují několik oblastí. Zkoušející musí mít především dostatečnou odbornou kvalifikaci, aby se mohl ujmout zodpovědnosti za danou klinickou studii. Musí být plně seznámen s použitím a vlastnostmi zkoumaného léčiva (např. ze **Souboru informací pro zkoušejícího** = „Investigators Brochure“) a provádět studii v souladu s požadavky GCP. Před zahájením studie je třeba prokázat vhodnost pracoviště pro dané klinické hodnocení a také najít pacienty potřebných kritérií. Zkoušející musí mít dostatek času a také dostatek kvalifikovaného personálu (spoluzkoušejících, sester, apod.) na provedení dané studie. Zkoušející je povinen zajistit subjektům hodnocení dostatečnou a kvalifikovanou lékařskou péči v průběhu celé studie (např. při projevech nežádoucích účinků léčiva apod.) a respektovat jejich práva. Doporučuje se, aby o pacientově účasti na klinickém hodnocení byl informován i jeho/její praktický lékař.

Před zahájením klinické studie i v jejím průběhu je zkoušející lékař povinen adekvátně komunikovat s Etickou komisí. Před zahájením studie musí mít její souhlas s provedením studie a musí komisi poskytnout všechny potřebné materiály ke studii (Protokol, Soubor informací pro zkoušejícího, Informovaný souhlas apod.). V průběhu studie sděluje zkoušející Etické komisi všechny relevantní informace (např. výskyt nežádoucích příhod na daném pracovišti, ale i na ostatních pracovištích, kde studie probíhá, nové informace o zkoumaném preparátu apod.). Každoročně je nutno předložit Etické komisi také výroční zprávu, ve které je Etická komise souhrnným způsobem informována o průběhu studie.

Klinické hodnocení je nutno provádět ve shodě se schváleným Protokolem. Zkoušející nesmí postupy svévolně měnit, aniž by tato změna byla předem schválena zadavatelem i Etickou komisí. Změny protokolu bez tohoto schválení jsou možné jen tehdy, pokud se provádí při léčbě ohroženého zdravotního stavu pacienta, účastníka klinické studie.

Zkoušející je také zodpovědný za přechovávání a plnou inventarizaci („accountability“, „dopočitatelnost“) zkoumaného léčiva. Léčivo se musí přechovávat v podmínkách popsáných protokolem studie. Musí se přechovávat odděleně, v uzamykatelných prostorách s přístupem omezeným na osoby účastnící se studie. O vydávání léku subjektům hodnocení a o jeho navrácení zpět se musí vést přesné záznamy. Po ukončení studie se léčivo většinou vrací zadavateli po vykonání plné inventarizace a s příslušnými záznamy, dokládajícími, že se nic neztratilo nebo nebylo znehodnoceno.

Nejdůležitější povinností zkoušejícího nicméně zůstává proces informovaného souhlasu subjektu hodnocení. Po nalezení vhodného pacienta ke studii, který odpovídá vstupním kritériím v protokolu, by si měl zkoušející lékař najít dostatek času na to, aby pacientovi trpělivě vysvětlil všechna fakta, související se studií. Vysvětlení by mělo být podáno citlivým způsobem zohledňujícím pacientovo laické postavení. Po probrání všech aspektů, kdy se pacient měl možnost zeptat na vše, co jej zajímá, se doporučuje dát písemnou informaci o studii a formulář informovaného souhlasu pacientovi s sebou domů, aby se mohl v klidu rozmyslet jestli se studie zúčastní či nikoliv, event. aby se mohl poradit se svými rodinnými příslušníky. Poté by mělo dojít ke druhé návštěvě pacienta u lékaře a teprve tehdy by mělo dojít k eventuálnímu podepsání informovaného souhlasu pacientem i zkoušejícím (nebo spoluzkoušejícím) lékařem. I přesto, že mnoho pacientů svému lékaři velmi důvěřuje a bylo by ochotno podepsat informovaný souhlas ihned, je třeba se tomuto pokušení vyhnout a celý proces absolvovat. Zkoušející lékař tak zachovává etickou stránku výzkumu a také chrání sám sebe před možným budoucím obviněním z nedostatečného poskytnutí informací.

Další velmi důležitou povinností zkoušejícího je klinické hodnocení nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod a jejich hlášení. Toto je popsáno v následující kapitole.

Klinická data o pacientech se zapisují do **Záznamu subjektu hodnocení** („Case Report Form“, CRF). Je to tištěný, optický nebo elektronický dokument navržený s cílem zaznamenat všechny protokolem požadované informace o každém subjektu hodnocení, které mají být oznámeny zadavateli. Informace, které jsou zaznamenány v CRF, musejí odpovídat originálním klinickým záznamům, tzv. zdrojové dokumentaci. Zdrojovou dokumentací se rozumí *všechny* původní dokumenty, údaje a záznamy. Jsou to např. zprávy z hospitalizace (včetně teplotních tabulek), úřední záznamy, záznamy o laboratorních vyšetřeních, epikrízy, deníky subjektů hodnocení, formuláře hodnotících škál či formuláře dotazníků, záznamy o výdeji léků z lékárny, údaje získané z automatických přístrojů, ověřené kopie nebo přepisy, mikrofiše, fotografické negativy, mikrofilmy, magnetická média, RTG snímky, chorobopisy subjektů hodnocení a záznamy uchovávané v lékárnách, laboratořích a medicínsko-technických odděleních, které se podílejí na klinickém hodnocení.

**Zadavatel** klinického hodnocení („Sponsor“), je osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přijímá odpovědnost za zahájení, vedení anebo financování

klinického hodnocení. Zadavatelem bývá zpravidla velká farmaceutická společnost. Podle Směrnice EU 2001/20 se však zadavatelem stává každá osoba nebo organizace, která provádí tzv. intervenční klinický výzkum, tedy i univerzita, výzkumný ústav apod. Za intervenční klinický výzkum se považuje jakýkoli výzkum, při kterém dochází k ovlivnění rozhodnutí o léčbě subjektu výzkumu pomocí nějaké roztrídovací metody. Jsou to tedy všechny prospektivní studie, kdy pacienty rozdělíme do dvou a více skupin podle jejich léčby a do tohoto dělení aktivně zasáhneme.

Na akademické půdě tedy můžeme mluvit o **zadavateli-zkoušejícím** („Sponsor-Investigator“). Je to tedy osoba, která zahajuje a provádí klinické hodnocení sama nebo s dalšími osobami, a pod jejímž bezprostředním vedením je hodnocené léčivo aplikováno, distribuováno nebo užíváno subjektem. Termín označuje pouze fyzickou osobu (např. nezahrnuje společnost či agenturu). Závazky zadavatele-zkoušejícího zahrnují závazky jak zadavatele, tak i zkoušejícího.

Zadavatel je rovněž povinen vést studii ve shodě s požadavky GCP. K dané klinické studii musí vypracovat protokol a zpracovat všechna data, která budou k dispozici. Zadavatel vybírá zkoušející, financuje studii a musí jednat s kompetentními úřady (např. SÚKL) a etickými komisemi.

Při plánování klinické studie musí zadavatel předložit dostatečné množství dat a informací o zkoumaném léčivu (data o bezpečnosti, předklinických a dosavadních klinických zkouškách apod.). Ty jsou součástí tzv. **Souboru informací pro zkoušejícího** („Investigators brochure“). Je to souhrn klinických a neklinických údajů o hodnoceném léčivu, které se vztahují k jeho hodnocení u lidských subjektů. Smyslem je poskytnout zkoušejícím a ostatním zúčastněným v klinickém hodnocení informace usnadňující pochopení principu a hlavních bodů protokolu, jako jsou velikost dávky, intervaly dávkování, způsoby podání a postupy sledování bezpečnosti léčiva. Soubor informací pro zkoušejícího dále zajišťuje pochopení léčby studovaných subjektů v průběhu klinického hodnocení. Informace by měly být uvedeny ve stručné, jednoduché, pravdivé, vyvážené formě, nemající charakter propagace, která umožňuje lékaři či potenciálnímu zkoušejícímu porozumět problému a vytvořit si vlastní nezaujatý názor na poměr riziko/přínos předkládaného klinického hodnocení. Z tohoto důvodu by se měla na tvorbě Souboru informací pro zkoušejícího podílet lékařsky vzdělaná osoba, ale obsah by měl být schválen těmi, kteří se podíleli na získávání uvedených údajů.

V zásadě je zadavatel odpovědný za zajištění toho, že aktualizovaný Soubor informací pro zkoušejícího je dostupný zkoušejícím a ti jsou odpovědní za poskytnutí aktualizovaného Souboru informací příslušným nezávislým Etickým komisím. V případě, že zadavatelem je zkoušející, měl by tento zadavatel-zkoušející určit, zda lze získat Soubor informací od výrobce. Pokud je hodnocené léčivo poskytováno zadavatelem, který je současně zkoušejícím, potom by tento měl zajistit nezbytné informace osobám zúčastněným v klinickém hodnocení. V případech, kdy je nepraktické tvořit formální Soubor informací, zadavatel-zkoušející by mohl zajistit jako náhradu rozšířenou, podrobnou informaci v části protokolu klinického hodnocení, která obsahuje minimum běžných informací popsanych v této směrnici. Hodnocené léčivo musí být vyrobeno, adjustováno a dispensováno dle přesných požadavků (Správné výrobní praxe, „Good Manufacturing Practice“ - GMP). Zadavatel je také povinen vyžadovat a zpracovávat data o eventuelních nežádoucích účincích léčiva a závažných nežádoucích příhodách.

Zadavatel také většinou provádí tzv. *monitoring*. Monitoring představuje vlastně jakési spojení mezi zadavatelem a zkoušejícím. Je to dohled nad průběhem klinického hodnocení včetně zajištění, že je prováděno, zaznamenáváno a hlášeno v souladu s protokolem, standardními pracovními postupy, Správnou klinickou praxí a právními předpisy. Účelem monitoringu je dle Správné klinické praxe ověřit, zda:

- Jsou chráněna práva a zdraví subjektů hodnocení
- Data klinického hodnocení jsou přesná, kompletní a ověřitelná ze zdrojové dokumentace (viz výše).
- Průběh klinického hodnocení je v souladu s protokolem studie, Správnou klinickou praxí a místními zákonnými a regulačními požadavky (směrnice SÚKLu).

Monitor dále ověřuje, zda zkoušející dodržuje protokol a zda byl získán písemný souhlas pacienta *před jeho zařazením do studie*. Monitor zajišťuje, že zkoušející a jeho tým jsou náležitě informováni o klinickém hodnocení i o jakýchkoli nových poznacích, které by mohly studii a její průběh ovlivnit (zejména pokud jde o bezpečnost a zdraví pacienta). Monitor také ověřuje, zda zkoušející poskytuje kompetentním úřadům a etickým komisím všechny požadované zprávy, hlášení a informace.

## 3.6. Závažné nežádoucí příhody a jejich hlášení

V klinické terapii hovoříme většinou o nežádoucích účincích léčby nebo daného léku. To se ale týká již registrovaných léčiv. V předregistračním klinickém používání nového léčivého přípravku nebo u jeho tzv. nového použití (novým použitím se rozumí zejména použití v nové indikaci, v nové lékové formě, pro novou skupinu pacientů, v nové fixní kombinaci či v novém dávkovacím schématu), obzvláště když nemohla být stanovena terapeutická dávka, by za nežádoucí účinek léčiva měla být považována jakákoli škodlivá nebo nepředpokládaná odezva na podání léčiva, vztahující se k jakékoli dávce. Termín odezva na podání léčiva znamená, že příčinná souvislost mezi léčivem a nežádoucí příhodou je alespoň do určité míry možná, tj. tento vztah nemůže být vyloučen. Pokud jde o registrované léčivé přípravky: jedná se o takovou odezvu na léčivo, jež je škodlivá, nepředpokládaná a jež se objevila u dávek běžně používaných u člověka k profylaxi, diagnóze nebo k léčbě nemoci či úpravě fyziologické funkce. V terminologii klinického zkoušení léčiv však používáme výraz **nežádoucí příhoda** („Adverse Event“, AE).

Nežádoucí příhoda je každý neobvyklý lékařský nález u pacienta nebo subjektu klinického hodnocení, jemuž je podáváno hodnocené léčivo, a který nemusí mít nutně příčinnou souvislost s touto léčbou. Nežádoucí příhoda může být proto každý nepříznivý nebo nepředpokládaný projev (včetně abnormálního laboratorního nálezu), příznak nebo choroba časově se shodující s použitím (hodnoceného) léčiva, ať již je či není ve vztahu s (hodnoceným) léčivem.

Jako **závažnou nežádoucí příhodu** („Serious Adverse Event“, SAE) označujeme jakýkoli neobvyklý lékařský nález, který v jakékoli dávce:

- vede ke smrti
- je život ohrožující
- vyžaduje hospitalizaci pacienta a nebo prodloužení stávající hospitalizace
- vede k trvalé či významné zdravotní nezpůsobilosti nebo invaliditě
- vyvolává kongenitální anomálii nebo vrozenou vadu

Závažnou nežádoucí příhodou tedy může být např. infarkt myokardu (vyžaduje hospitalizaci, může být život ohrožující), ale také autonehoda, již je subjekt hodnocení účasten třeba coby spolujezdec, v případě, že vede k hospitalizaci nebo třeba úmrtí. Takovéto hodnocení se nám může zdát nelogické, ale pokud si

uvědomíme, že v době klinického zkoušení o nežádoucích účincích léčiva prakticky mnoho nevíme, musíme brát v potaz úplně vše, co se během zkoušení stane, ať to má zjevnou souvislost či nikoli. Z toho důvodu také používáme termín příhoda a nikoli účinek („event“ vs. „reaction“).

Zkoušející lékař je povinen **hlásit výskyt SAE do 24 hodin poté**, co se o ní dozví. To je důležité, protože se může stát, že se např. o hospitalizaci svého pacienta ze studie dozví později. Hlášení se provádí faxem na speciálním formuláři v angličtině. Formulář je specifický pro danou studii a také místo hlášení je určeno většinou protokolem studie. Nejčastěji se SAE hlásí přímo zadavateli studie.

Zadavatel je povinen hlášení a všechny dostupné informace zpracovat a vyhodnotit.

Po té zadavatel vydá hlášení jako speciální formulář, tzv. formulář CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), který je identický pro veškeré klinické zkoušky. Takto zpracované informace se posílají národním kontrolním úřadům (SÚKL) i mezinárodním agenturám (např. EMEA). O výskytu SAE je také nutno uvědomit Etickou komisi, která dané klinické hodnocení schválila. To se děje většinou do 7 dní po uzavření případu SAE.

## 3.7. Registrace nových léčiv

Registrací rozumíme povolení příslušného kompetentního úřadu (v České republice je to Státní ústav pro kontrolu léčiv, SÚKL) používat a distribuovat určitý lék v České republice. Na základě registračního řízení je každému léku přiděleno registrační číslo. Registrace platí pět let a poté musí být obnovena. Hlavním cílem registrace je dosáhnout toho, aby se k pacientovi dostaly jen kvalitní, bezpečné a účinné léky.

Registraci všech HVLP požadují naše zákonné normy (zák. 79/1997 Sb., Vyhláška č. 476 MZ). Účelem registrace je prověřit, zda léčivý přípravek splňuje všechny předepsané podmínky pro průkaz jeho kvality, bezpečnosti a účinnosti. Řízení podléhají všechna klasická léčiva, dále očkovací séra a očkovací látky, diagnostické a dezinfekční přípravky. Registraci naopak nepodléhají IPL přípravky, vzorky léčiv dovážené pro vědecké a výzkumné účely a malá množství přípravku dovezeného pro léčení konkrétního pacienta za předpokladu, že odpovídající léčivo není registrováno (Švihovec, 2002).

Žádost o registraci léčivého přípravku podává výrobce, jenž musí předložit všechny výsledky preklinického a klinického zkoušení a úplnou technickou dokumentaci o



výrobě přípravku a jeho kvalitativních parametrech. Překládaná dokumentace obsahuje tyto části:

- **Administrativní část.** Obsahuje základní údaje o přípravku, jeho složení, velikosti balení apod. Jsou zde dále údaje o výrobcí a potenciálním držiteli registračního rozhodnutí. Pro lékaře je důležitý Souhrn údajů o přípravku („Summary of Product Characteristics“ - SPC), ve kterém jsou ve standardizované formě obsaženy všechny důležité údaje určené pro odborné pracovníky (např. všechny schválené indikace, kontraindikace a očekávané nežádoucí účinky dle výsledků klinického hodnocení). Dalším důležitým dokumentem je **příbalová informace**, která je vkládána do každého balení. Na rozdíl od SPC je příbalová informace určena pro pacienta a musí být plně v souladu s SPC.

- **Farmaceuticko-technologická část.** Obsahuje úplnou chemickou, farmaceutickou a biologickou dokumentaci o přípravku. Dokumentace musí být plně v souladu se Správnou výrobní praxí (GMP, Good Manufacturing Practice). Jedná se o předpisy pro výrobu, prostory, vedení dokumentace i kvalifikaci osob, které se podílejí na výrobě a zodpovídají za kvalitu vyráběného léčiva. Předpisy GMP mají ve farmaceutické výrobě podobnou úlohu jako GCP v oblasti klinického zkoušení.

- **Farmakologicko-toxikologická část.** Obsahuje výsledky všech preklinických studií provedených in vitro i u laboratorních zvířat. Provedené testy musejí odpovídat předpisům Správné laboratorní praxe („Good Laboratory Practice“, GLP) a musejí být správně dokumentovány (vč. druhů použitých zvířat, způsobu jejich chovu, krmiva, apod.). Průkaznost výsledků musí být podložena správně volenými statistickými testy (součástí týmu musí být statistik).

- **Klinická dokumentace.** Obsahuje materiály ze všech provedených klinických studií s vyhodnocením závěrů a statistickým zpracováním. Z této dokumentace musí být zřejmé, že všechny klinické studie byly provedeny dle zásad GCP (Švihovec, 2002).

Po důkladném zhodnocení všech výše uvedených součástí registrační dokumentace provede SÚKL rozhodnutí o registraci a jeho součástí je také schválený text Souhrnu údajů o přípravku (SPC) a příbalové informace. Dále se také rozhoduje o tom, zda-li může být léčivý přípravek vydáván v lékárně pouze na lékařský předpis nebo bez něj nebo o zařazení přípravku mezi tzv. vyhrazená léčiva, což by umožnilo prodej i ve speciální síti obchodů mimo lékárny.

Proces registrace léčiv je nyní v rámci EU standardizován. Jsou možné v podstatě tři druhy registrace. Jednak je to **národní registrace léčiva**, která platí pouze na území daného státu. Další možností je tzv. **proces vzájemného uznávání**, kdy jeden stát garantuje ostatním státům, že předložená dokumentace odpovídá standardům EU. Ostatní státy mohou tuto registraci za daných podmínek uznat. Třetí možností je pak registrace u Evropské lékové agentury (EMA), která pak platí pro celou EU (Švihovec, 2002).

## 3.8. Příloha I. Helsinská deklaráce

Na 52. výročním zasedání Světové lékařské asociace v Edinburgu, v říjnu 2000, byla přijata novelizovaná verze Helsinské deklaráce.

Uvedené zásady medicínského výzkumu na člověku jsou souladu s pojetím lékařské etiky a lidských práv v oblasti biologie a medicíny tak, jak jsou zakotveny také v Úmluvě Rady Evropy o lidských právech a biomedicíně. Úmluva Rady Evropy byla dokončena 1997 a ČR ji podepsala v roce 1998. Již v r.2001 byla včleněna do našich mezinárodních smluv (č. 96/2001) a veškeré nové zákony, týkající se důstojnosti člověka a jeho práv v kontextu biologie a medicíny, případně i novelizace starších zákonů, musí být s ní v souladu (mohou být přísnější, nemohou být mírnější).

### HELINSKÁ DEKLARACE SVĚTOVÉ LÉKAŘSKÉ ASOCIACE

#### Revidovaná verze

přijata na 18. výročním zasedání Světové lékařské asociace

v Helsinkách ve Finsku v červenci 1964

a novelizována na

29. výročním zasedání Světové lékařské asociace v Tokiu v Japonsku v říjnu 1975

35. výročním zasedání Světové lékařské asociace v Benátkách v Itálii v říjnu 1983

41. výročním zasedání Světové lékařské asociace v Hong Kongu v září 1989

48. výročním zasedání Světové lékařské asociace v Somerset Westu v JAR v říjnu 1996 a na

52. výročním zasedání Světové lékařské asociace v Edinburgu, Skotsko, v říjnu 2000

#### A. ÚVOD

1. Světová lékařská asociace vyhláší v Helsinské deklaraci etické principy, jimiž se mají řídit lékaři a jiné osoby při medicínském výzkumu prováděném na člověku. Medicínský výzkum na člověku zahrnuje také výzkum na identifikovatelných látkách lidského původu nebo identifikovatelných datech.
2. Povinností lékaře je podporovat a chránit lidské zdraví. Znalosti a svědomí lékaře jsou zasvěceny naplňování této povinnosti.
3. Ženevská deklaráce Světové lékařské asociace zavazuje lékaře slovy: „Zdraví mého pacienta bude mým nejpřednějším zájmem,“ a v Mezinárodním kodexu lékařské etiky se prohlašuje: „Při poskytování zdravotní péče, která by mohla oslabit fyzický nebo duševní stav pacienta, bude lékař postupovat vždy pouze s ohledem na zájem tohoto pacienta“.
4. Pokrok v medicíně je možný díky výzkumu, jehož nezbytnou součástí je i výzkum prováděný na člověku.

5. Při provádění medicínského výzkumu na lidech je nezbytné upřednostňovat zájem a blaho pacienta, který se výzkumu účastní, před zájmy vědy a společnosti.
6. Základním účelem medicínského výzkumu prováděného na člověku je zlepšit preventivní, diagnostické a léčebné postupy a napomoci lepšímu pochopení původu a rozvoje nemocí. I ty nejlepší osvědčené preventivní, diagnostické a léčebné metody musí být neustále přehodnocovány vzhledem k jejich účinnosti, hospodárnosti, dostupnosti a kvalitě.
7. Při poskytování zdravotní péče a při lékařském výzkumu je většina preventivních, diagnostických a léčebných postupů spojena s rizikem a zátěží pro pacienta.
8. Medicínský výzkum podléhá etickým standardům, které směřují k posílení respektu ke všem lidským bytostem a které posilují ochranu jejich zdraví a práv. Některé skupiny osob jsou zranitelnější a potřebují proto zvláštní ochranu. Je nutno uznat zvláštní potřeby ekonomicky a zdravotně znevýhodněných skupin. Zvláštní pozornost vyžadují osoby, které nemohou sami za sebe dát ani odmítnout souhlas, dále osoby, které by mohly být donuceny dát souhlas pod nátlakem, a ti, kterým výzkum nepřináší osobní prospěch, a osoby, které se účastní výzkumu v kombinaci s poskytováním zdravotní péče.
9. Řešitelé výzkumného projektu musí znát podmínky, jejichž splnění pro výzkum na člověku vyžadují etické normy, zákonné normy a další právní předpisy, které platí v jejich vlastních státech, jakož i požadavky vycházející z mezinárodních dokumentů. Žádné národní etické normy, zákonné normy ani další právní předpisy by neměly omezit nebo vyloučit ochranu lidských bytostí, která je dána touto Deklarací.

## B. ZÁKLADNÍ PRINCIPY VZTAHUJÍCÍ SE NA VEŠKERÝ MEDICÍNSKÝ VÝZKUM

10. Každý lékař je v rámci vědeckého výzkumu povinen chránit život, zdraví, soukromí a důstojnost každého jednotlivce, který je předmětem výzkumu.
11. Medicínský výzkum na člověku musí být prováděn v souladu s obecně uznávanými zásadami vědeckého výzkumu založenými na důkladné znalosti vědecké literatury, dalších relevantních pramenech informací a na řádně prováděných laboratorních pokusech, a tam, kde je to správné, pokusech na zvířatech.
12. Výzkum, který by mohl mít negativní vliv na životní prostředí, musí být prováděn s náležitou opatrností, rovněž je nutno respektovat blaho pokusných zvířat.
13. Návrh a provádění každého výzkumného postupu, do něhož jsou zapojeny lidské bytosti, musí být jasně formulován ve výzkumném protokolu. Tento protokol by měl být předložen k posouzení, připomínce a pokynům a tam, kde je to vhodné, ke schválení zvláště ustanovené etické komisi, která musí být nezávislá na řešiteli projektu, sponzorovi a na jakékoli další možnosti ovlivňování. Tato nezávislá komise musí být v souladu s právní úpravou státu ve kterém se výzkumný projekt provádí. Tato komise je oprávněna sledovat průběh výzkumných projektů. Řešitel projektu je povinen komisi poskytovat informace nutné k monitorování, zejména informace o všech závažných nepříznivých skutečnostech. Řešitel projektu by měl předložit komisi k posouzení informace týkající se zdrojů financování projektu, institucionální příslušnosti řešitele a další možnosti střetu zájmů. Zprávy o výsledcích výzkumu, které nerespektují principy této Deklarace by neměly být přijaty k publikaci.
14. Výzkumný protokol musí vždy obsahovat vyjádření ohledně posouzení etických hledisek a vyjádření, že je v souladu s principy této Deklarace.
15. Medicínský výzkum na člověku musí být prováděn pouze vědecky kvalifikovanými osobami a pod dohledem lékařů oprávněných k výkonu klinické praxe. Odpovědnost za osoby vždy spočívá na medicínsky kvalifikovaných osobách a nikdy na osobách, které jsou předmětem výzkumu, přestože tyto osoby poskytly souhlas.
16. Každému medicínskému výzkumnému projektu, do kterého jsou zapojeny lidské bytosti, musí předcházet pečlivé zhodnocení předpokládaných rizik a zátěže, jakož i očekávaného prospěchu pro pacienta nebo pro jiné osoby. To předem nevylučuje, aby do lékařského výzkumu byli zapojeni zdraví

dobrovolníci. Návrh a výsledky těchto výzkumných studií musí být veřejně dostupné a prospěch osoby, která je subjektem výzkumu, musí vždy převážet zájem vědy a společnosti.

17. Lékaři by se měli zdržet účasti na medicínském výzkumu na člověku, pokud si nejsou jisti, že byla řádně zhodnocena případná rizika a že je lze uspokojivě zvládnout. Lékaři by měli ukončit každý výzkum, u něž by se ukázalo, že rizika převažují nad potenciálními přínosy nebo pokud je podán nezvratný důkaz o pozitivních a přínosných výsledcích.

18. Medicínský výzkum na člověku by měl být prováděn pouze tehdy, jestliže význam cíle výzkumu převažuje nad riziky a zátěží spojenou s tímto výzkumem. To je důležité zejména v případě, když jsou do výzkumné studie zapojeni zdraví dobrovolníci.

19. Medicínský výzkum je oprávněný pouze tehdy, pokud existuje rozumná pravděpodobnost, že skupina populace, na které se výzkum provádí, bude mít prospěch z výsledků výzkumu.

20. Osoby účastníci se na výzkumu musí být zdraví dobrovolníci a informovaní účastníci výzkumného projektu.

21. Právo na ochranu nedotknutelnosti (integrity) osob účastnících se na výzkumu musí být vždy respektováno. Je potřeba učinit vše pro to, aby bylo respektováno soukromí pokusných osob, aby byla zachována důvěrnost informací o pacientech a dále pro to, aby byly minimalizovány negativní důsledky výzkumné studie na fyzickou a psychickou nedotknutelnost (integritu) a svébytnost (identitu) osob účastnících se na výzkumu.

22. Při jakémkoli výzkumu prováděném na člověku musí být každý potenciální účastník odpovídajícím způsobem informován o cílech, metodách, zdroji financování projektu, možných konfliktech zájmů, předpokládaných přínosech a potenciálním riziku studie, jakož i o možném nepohodlí (nepříjemných stránkách), které jsou s výzkumem spojeny. Pokusná osoba musí být informována o svém právu kdykoli odstoupit od své účasti ve výzkumném projektu a právu odvolat svůj souhlas s účastí na studii, aniž by to mělo pro ni neblahé následky. Až se lékař přesvědčí, že pacient porozuměl všem informacím, měl by získat jeho dobrovolný informovaný souhlas, pokud možno v písemné formě. Není-li získán písemný souhlas, musí být zdokumentován postup získání tohoto souhlasu.

23. Při získávání informovaného souhlasu pacienta k účasti na výzkumném projektu se musí lékař zvláště pečlivě přesvědčit, zda pokusná osoba není vzhledem k lékaři v závislém postavení nebo zda souhlas nebyl získán pod nátlakem. V takovém případě musí informovaný souhlas pacienta získat lékař, který se výzkumu neúčastní a ke kterému nemá pokusná osoba žádný vztah.

24. V případě, že se jedná o osobu zbavenou způsobilosti k právním úkonům, která je z fyzických nebo psychických příčin neschopná udělit svůj souhlas, nebo v případě, že se jedná o osobu nezletilou, musí řešitel projektu získat souhlas od zákonného zástupce, určeného podle platných právních předpisů. Tyto skupiny osob by neměly být zapojeny do výzkumu, pokud by to nemělo pozitivní přínos pro jejich zdraví a pokud by takovýto výzkum mohl být prováděn na osobách způsobilých k právním úkonům.

25. Pokud se jedná o osobu nezpůsobilou k právním úkonům, jako je nezletilá osoba, která je schopna dát souhlas s rozhodnutím o zapojení do medicínského výzkumu, řešitel projektu je povinen získat její souhlas, vedle souhlasu zákonného zástupce.

26. Výzkum na osobách, o nichž nelze získat souhlas, ani souhlas jím pověřené osoby, nebo předběžný souhlas, může být proveden pouze za podmínky, že jejich fyzický či duševní stav, který brání získání jejich souhlasu, je neodlučitelně spojen se zkoumanou skupinou populace. V protokolu výzkumného projektu, který se předkládá k posouzení a schválení hodnotící komisi, by měly být uvedeny konkrétní důvody pro zapojení osob, jež jsou ve stavu, který jim znemožňuje poskytnout informovaný souhlas. V protokolu by mělo být uvedeno, že souhlas k setrvání ve výzkumném projektu bude od dotyčného nebo od jeho zákonného zástupce vyžádán jak to nejdříve bude možné.

27. Jak autoři tak vydavatelé jsou povinni dodržovat etické normy. Při publikaci výsledků výzkumu jsou výzkumní pracovníci povinni dodržovat jejich správnost (přesnost). Publikovány nebo jinak zpřístupněny veřejnosti by měly být jak negativní tak pozitivní výsledky výzkumu. V publikaci by měly být deklarovány vedle zdrojů financování projektu, institucionální příslušnost řešitele, tak jakákoli

možnost střetu zájmů. Zprávy o výsledcích výzkumu, které nerespektují principy této Deklarace by se neměly přijímat pro publikování.

### C. DALŠÍ ZÁSADY PRO MEDICÍNSKÝ VÝZKUM SPOJENÝ S POSKYTOVÁNÍM ZDRAVOTNÍ PÉČE

28. Lékař může spojit medicínský výzkum s poskytováním zdravotní péče jen do takové míry, do jaké je výzkum oprávněný vzhledem ke své potenciaální profylaktické, diagnostické a terapeutické hodnotě. Pokud je medicínský výzkum spojen s poskytováním zdravotní péče, je nutno dodržovat dodatečné standardy ochrany pacientů zapojených do výzkumu.

29. Přínos, rizika, zátěž pro pacienta a účinnost nových metod by měly být porovnávány s nejlepšími současnými preventivními, diagnostickými či léčebnými metodami. To však nevylučuje použití placebo nebo neléčení ve výzkumných projektech tam, kde žádné ověřené preventivní, diagnostické či léčebné metody neexistují.

30. Na závěr každého výzkumného projektu musí každému pacientovi, který se na něm účastnil, být zaručena dostupnost nejlepších ověřených preventivních, diagnostických či léčebných metod, které byly výzkumem identifikovány.

Lékař by měl plně informovat pacienta, které aspekty zdravotní péče jsou spojeny s výzkumem. Pacientovo odmítnutí účastnit se na výzkumu nesmí za žádných okolností narušit vztah pacienta s lékařem.

Pokud při léčbě pacienta neexistují žádné osvědčené preventivní, diagnostické a léčebné metody nebo jsou neúčinné, musí lékař mít svobodu, po získání úplného informovaného souhlasu pacienta, použít neověřené nebo nové preventivní, diagnostické a léčebné postupy, pokud podle úsudku lékaře nabízejí naději na záchranu života, znovunabytí zdraví nebo mohou zmírnit utrpení pacienta. Pokud je to možné, měly by se tyto metody stát předmětem výzkumu, aby se ověřila jejich bezpečnost a účinnost. Vždy je nutno zaznamenat veškeré nové informace a to, co má být zveřejněno, poskytnout ke zveřejnění. Je nezbytné se řídit dalšími relevantními směrnicemi této Deklarace.

## 3.9. Příloha II. Slovníček základních pojmů a zásady Správné klinické praxe

Následující výrazy a definice byly převzaty z formuláře KLH 10 Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Tento dokument je v celém znění volně dostupný na webových stránkách ústavu ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).

### **Nežádoucí účinek léčiva - Adverse Drug Reaction (ADR)**

V předregistračním klinickém používání nového léčivého přípravku nebo u jeho nového použití (Novým použitím se rozumí zejména použití v nové indikaci, v nové lékové formě, pro novou skupinu pacientů, v nové fixní kombinaci či v novém dávkovacím schématu.), obzvláště když nemohla být stanovena terapeutická dávka/y, by za nežádoucí účinek léčiva měla být považována jakákoli škodlivá nebo nepředpokládaná odezva na podání léčiva, vztahující se k jakékoli dávce. Termín odezva na podání léčiva znamená, že příčinná souvislost mezi léčivem a nežádoucí příhodou je alespoň do určité míry možná, tj. tento vztah nemůže být vyloučen.

Pokud jde o registrované léčivé přípravky: jedná se o takovou odezvu na léčivo, jež je škodlivá, nepředpokládaná a jež se objevila u dávek běžně používaných u člověka k profylaxi, diagnóze nebo k léčbě nemoci či úpravě fyziologické funkce (viz ICH Guideline for Clinical Safety Data Management:

Definitions and Standards for Expedited Reporting / ICH směrnice pro vedení klinických bezpečnostních údajů: Definice a standardy pro odesílaná hlášení).

### **Nežádoucí příhoda - Adverse Event (AE)**

(Pozn.: v terminologii zákona č. 79/1997 Sb. odpovídá výrazu „adverse event“ termín neočekávaná příhoda)

Nežádoucí příhoda je každý neobvyklý lékařský nález u pacienta nebo subjektu klinického hodnocení, jemuž je podáváno léčivo, a který nemusí mít nutně příčinnou souvislost s touto léčbou. Nežádoucí příhoda může být proto každý nepříznivý nebo nepředpokládaný projev (včetně abnormálního laboratorního nálezu), příznak nebo choroba časově se shodující s použitím (hodnoceného) léčiva, ať již je či není ve vztahu s (hodnoceným) léčivem (viz. ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting / ICH směrnice pro vedení klinických bezpečnostních údajů: Definice a standardy pro odesílaná hlášení).

### **Audit - Audit**

Systematické a nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení, jež má určit, zda-li byly realizovány činnosti vztahující se ke klinickému hodnocení a zda-li byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny údaje podle protokolu, standardních pracovních postupů zadavatele, Správné klinické praxe a právních předpisů.

### **Zaslepení - Blinding/Masking**

Postup, při kterém jedna nebo více stran v klinickém hodnocení není informována o začlenění do léčené skupiny. Jednoduché zaslepení se obvykle týká subjektů klinického hodnocení, kteří nejsou informováni o začlenění do léčené skupiny, a dvojité zaslepení se obvykle týká subjektů, zkoušejícího(cích), monitora a v některých případech analytika údajů.

### **Záznam subjektu hodnocení - Case Report Form (CRF)**

Tištěný, optický nebo elektronický dokument navržený s cílem zaznamenat všechny protokolem požadované informace o každém subjektu hodnocení, které mají být oznámeny zadavateli.

### **Klinické hodnocení/klinická studie - Clinical Trial/Study**

Jde o každý výzkum na lidském subjektu, jež zamýšlí objevit nebo ověřit klinické, farmakologické a/nebo jiné farmakodynamické účinky hodnoceného přípravku a/nebo určit u hodnoceného léčiva jeho jakékoli nežádoucí účinky a/nebo sledovat absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci hodnoceného léčiva s cílem zjistit jeho bezpečnost a/nebo účinnost. Pojmy klinické hodnocení a klinická studie jsou synonyma.

### **Srovnávací přípravek - Comparator (Product)**

Hodnocené léčivo, ať již je registrováno (tj. aktivní kontrola) či nikoli, nebo placebo, jestliže jsou použity jako srovnávací přípravek v klinickém hodnocení.

### **Přímý přístup - Direct Access**

Povolení prohlédnout, analyzovat, ověřovat a reprodukovat všechny záznamy a hlášení, která jsou důležitá k posouzení klinického hodnocení. Každá strana s přímým přístupem (např. domácí nebo zahraniční kontrolní úřady, monitoři a auditoři zadavatele) by měla respektovat všechna patřičná vymezení, která jsou dána příslušnými právními předpisy, aby byla zachována důvěrnost o totožnostech subjektů i vlastnických informacích zadavatele.

### **Základní dokumenty - Essential Documents**

Dokumenty, které dovolují samostatně nebo jako celek hodnotit provedení klinického hodnocení a kvalitu získaných údajů (viz 8. Základní dokumenty pro provádění klinického hodnocení).

### **Správná klinická praxe - Good Clinical Practice (GCP)**

Standard pro plánování, provádění, vedení, monitorování, auditování, zapisování, analyzování a hlášení klinických hodnocení, který zajišťuje, že údaje a nahlášené výsledky jsou věrohodné, přesné, a že jsou chráněna práva a integrita subjektů hodnocení i důvěrnost údajů o subjektech hodnocení.

### **Nestranný svědek - Impartial Witness**

Osoba, která je nezávislá na klinickém hodnocení, která nemůže být neobjektivně ovlivněna lidmi, majícími vztah ke klinickému hodnocení, která se účastní procesu získávání informovaného souhlasu, jestliže subjekt hodnocení nebo zákonný zástupce subjektu hodnocení neumí nebo nemůže číst, a která

čte formulář informovaného souhlasu a jakoukoli jinou písemnou informaci předloženou subjektu hodnocení.

### **Nezávislá etická komise (EK) - Independent Ethics Committee (IEC)**

Nezávislý orgán (posudková komise nebo výbor, ústavní, regionální, národní nebo nadnárodní) složený ze zdravotnických/vědeckých odborníků a nezdravotnických/nevědeckých členů, který odpovídá za zajištění ochrany práv, bezpečnosti a zdraví lidských subjektů zařazených do klinického hodnocení a poskytuje veřejnou záruku této ochrany, mimo jiné posuzováním, schválením/poskytnutím souhlasného stanoviska k protokolu klinického hodnocení, vhodnosti zkoušejících i zařízení, postupů a podkladů použitých při získávání a dokumentování informovaného souhlasu subjektů hodnocení.

Právní statut, složení, funkce, činnost a právní předpisy týkající se nezávislé etické komise se mohou mezi státy lišit, ale měly by nezávislé etické komisi umožnit, aby jednala v souladu se Správnou klinickou praxí, jak je popsáno v této směrnici.

### **Informovaný souhlas - Informed Consent**

Proces, ve kterém subjekt dobrovolně potvrzuje svou ochotu podílet se na konkrétním klinickém hodnocení poté, co byl informován o všech aspektech klinického hodnocení, které jsou důležité pro rozhodnutí subjektu zúčastnit se studie. Informovaný souhlas je dokumentován formou písemného, podepsaného a datovaného formuláře informovaného souhlasu.

### **Inspekce - Inspection**

Činnost kontrolních úřadů spočívající v provádění úředních kontrol dokumentů, zařízení, záznamů a dalších zdrojů, o kterých úřad soudí, že se vztahují ke klinickému hodnocení. Tato činnost může být realizována v místě klinického hodnocení, v zařízeních sponzora a/nebo smluvní výzkumné organizace nebo v jiných zařízeních, která kontrolní úřad považuje za vhodné.

### **Zdravotnické zařízení - Institution (medical)**

Jakékoli veřejné nebo soukromé zařízení či zdravotnické nebo stomatologické zařízení, kde se provádějí klinická hodnocení.

### **Hodnocené léčivo - Investigational Product**

Léčivá látka upravená do lékové formy nebo placebo, jež jsou testovány nebo použity jako kontrola v klinickém hodnocení, včetně registrovaného léčivého přípravku, pokud je tento používán nebo připraven způsobem odlišným od schválené lékové formy (v jiné lékové formě či balení), nebo je-li užít v neschválené indikaci či za účelem shromažďování dalších informací o schváleném použití.

### **Zkoušející - Investigator**

Osoba odpovědná za provádění klinického hodnocení v místě jeho realizace. Provádí-li na pracovišti klinické hodnocení celý tým, je zkoušejícím odpovědný vedoucí týmu a je možné jej označit jako hlavního zkoušejícího. Viz též spoluzkoušející.

### **Soubor informací pro zkoušejícího - Investigator's Brochure**

Souhrn klinických a neklinických údajů o hodnoceném léčivu(ech), který se vztahuje k hodnocení testovaného léčiva na lidských subjektech.

### **Zákonný zástupce - Legally Acceptable Representative**

Fyzická, právnická nebo jiná osoba zmocněná zákonem k vydání souhlasu za budoucí subjekt k jeho účasti v klinickém hodnocení.

### **Monitorování - Monitoring**

Dohled nad průběhem klinického hodnocení včetně zajištění, že je prováděno, zaznamenáváno a hlášeno v souladu s protokolem, standardními pracovními postupy, Správnou klinickou praxí a právními předpisy.

### **Multicentrické klinické hodnocení - Multicentre Trial**

Klinické hodnocení prováděné podle jednotného protokolu, ale na více než jednom pracovišti, a tedy prováděné více než jedním zkoušejícím.

**Protokol - Protocol**

Dokument, který popisuje cíl(e), plán, metodologii, statistickou rozvahu a uspořádání studie. Protokol obvykle také obsahuje základní informace a logické zdůvodnění klinického hodnocení, ale toto může být obsaženo v jiných dokumentech, které jsou zmíněny v protokolu. V rámci ICH směrnice o Správné klinické praxi se termín protokol týká protokolu a jeho dodatků.

**Dodatek k protokolu - Protocol Amendment**

Písemný popis změn(y) v protokolu nebo formální objasnění protokolu.

**Randomizace - Randomization**

Proces přidělení subjektů hodnocení do léčené nebo kontrolní skupiny, přičemž omezení předpojatosti je zajištěno využitím náhodného výběru.

**Kontrolní úřady - Regulatory Authorities**

Úřady oprávněné k provádění regulačních opatření. V ICH směrnici pro Správnou klinickou praxi jsou výrazem kontrolní úřady označeny ty úřady, které posuzují předložené klinické údaje a ty, které provádějí inspekce (viz 1.29). Tyto úřady jsou někdy označovány též jako oprávněné/kompetentní úřady (competent authorities). Na základě zmocnění §9 zákona č.79/1997 Sb. je v ČR takovýmto kontrolním úřadem Státní ústav pro kontrolu léčiv.

**Závažná nežádoucí příhoda (pozn.: v terminologii zákona č. 79/1997 Sb. je ekvivalentním pojmem závažná neočekávaná příhoda) nebo závažný nežádoucí účinek léčiva - Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction**

Jakýkoli nepředpokládaný lékařský nález, který v jakékoli dávce:

- vede ke smrti
- je život ohrožující
- vyžaduje hospitalizaci pacienta a nebo prodloužení stávající hospitalizace
- vede k trvalé či významné zdravotní nezpůsobilosti /invaliditě
- vyvolává kongenitální anomálii/vrozenou vadu

(viz ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting / ICH směrnice pro vedení klinických bezpečnostních údajů: Definice a standardy pro odesílaná hlášení).

**Zdrojové dokumenty - Source Documents**

Původní dokumenty, údaje a záznamy (např. zprávy z hospitalizace, včetně teplotních tabulek, úřední záznamy, záznamy o laboratorních vyšetřeních, epikrízy, deníky subjektů hodnocení, formuláře hodnotících škál či formuláře dotazníků, záznamy o výdeji léků z lékárny, údaje získané z automatických přístrojů, ověřené kopie nebo přepisy, mikrofiše, fotografické negativy, mikrofilmy, magnetická média, RTG snímky, chorobopisy subjektů hodnocení a záznamy uchovávané v lékárnách, laboratořích a medicínsko-technických odděleních, které se podílejí na klinickém hodnocení).

**Zadavatel - Sponsor**

Osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přijímá odpovědnost za zahájení, vedení a/nebo financování klinického hodnocení.

**Zadavatel-zkoušející - Sponsor-Investigator**

Osoba, která zahajuje a provádí klinické hodnocení sama nebo s dalšími osobami, a pod jejímž bezprostředním vedením je hodnocené léčivo aplikováno, distribuováno nebo užíváno subjektem. Termín označuje pouze fyzickou osobu (např. nezahrnuje společnost či agenturu). Závazky zadavatele-zkoušejícího zahrnují závazky jak zadavatele, tak i zkoušejícího.

**Spoluzkoušející - Subinvestigator**

Každý člen týmu klinického hodnocení, který je zkoušejícím určen a na kterého zkoušející dohlíží v místě provádění klinického hodnocení při vykonávání klíčových úkonů týkajících se klinického hodnocení a/nebo při provádění důležitých rozhodnutí ve vztahu ke studii (např. neatestovaní lékaři, stážisté a vědečtí pracovníci). Viz též kap. Zkoušející.

**Subjekt hodnocení - Subject/Trial Subject**

Osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného léčiva nebo jako účastník kontrolní skupiny.



**Místo provádění klinického hodnocení - Trial Site**

Pracoviště, kde se vykonávají činnosti spojené s prováděním klinického hodnocení.

**Neočekávaný nežádoucí účinek léku - Unexpected Adverse Drug Reaction**

Nežádoucí účinek, jehož povaha nebo závažnost není v souladu s příslušnými informacemi o léku (např. se Souborem informací pro zkoušejícího pro neregistrovaný hodnocený přípravek nebo s příbalovým letákem/souhrnem údajů o přípravku pro registrovaný přípravek, viz ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting / ICH směrnice pro vedení klinických bezpečnostních dat: Definice a standardy pro odesílaná hlášení).

**Zranitelné subjekty - Vulnerable Subjects**

Osoby, jejichž ochota dobrovolně se účastnit klinického hodnocení může být nevhodně ovlivněna očekáváním prospěchu, ať již oprávněného nebo ne, spojeného s účastí ve studii, dále represivní odezvou ze strany vyšších členů hierarchické struktury v případě odmítnutí účasti. Příkladem členů skupiny s hierarchickým uspořádáním jsou studenti medicíny, farmacie, stomatology, studenti a studentky zdravotních škol, podřízený nemocniční a laboratorní personál, zaměstnanci ve farmaceutickém průmyslu, příslušníci ozbrojených sil a osoby v nápravných zařízeních. Jinými zranitelnými subjekty jsou nemocní s nevyhlášenými nemocemi, osoby v pečovatelských domech, nezaměstnaní nebo žebraři, nemocní v naléhavých situacích, etnické menšiny, bezdomovci, kočovníci, uprchlíci, nezletilé osoby a osoby neschopné poskytnout souhlas s účastí v klinickém hodnocení.

**Zdraví (subjektů hodnocení) - Well-being (of the trial subjects)**

Fyzická a duševní integrita účastníků klinické studie.

**ZÁSADY SPRÁVNÉ KLINICKÉ PRAXE**

Klinická hodnocení by měla být prováděna v souladu s etickými principy, které vycházejí z Helsinské deklarace, a které jsou v souladu se Správnou klinickou praxí a s právními předpisy.

Před tím, než je klinické hodnocení zahájeno, je nutno zvážit předvídatelná rizika a nevýhody v porovnání s očekávaným prospěchem pro jednotlivé subjekty hodnocení a pro společnost. Studie může být zahájena a prováděna jen tehdy, ospravedlňuje-li očekávaný prospěch dané riziko.

Práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení jsou nejdůležitějšími hledisky a měly by převažovat nad zájmy vědy a společnosti.

Dostupné neklinické a klinické informace o hodnoceném přípravku by měly být dostatečné pro opodstatnění navrhovaného klinického hodnocení.

Klinická hodnocení by měla být vědecky spolehlivá a popsána formou přesného a podrobného protokolu.

Klinické hodnocení by mělo být prováděno v souladu s protokolem, který byl předložen a odsouhlasen/doporučen IRB/etickou komisí před zahájením klinického hodnocení. Podmínkou provádění klinického hodnocení je v ČR podle §35 zákona č. 79/1997 Sb. souhlas etické komise a povolení/ohlášení SÚKL.

Za poskytovanou lékařskou péči a lékařská rozhodnutí týkající se subjektů hodnocení by měl být vždy odpovědný kvalifikovaný lékař nebo ev. stomatolog.

Každá osoba podílející se na provádění klinického hodnocení by měla být kvalifikována svým vzděláním, praxí a zkušenostmi pro provádění příslušných úkolů.

Od každého subjektu by měl být před účastí v klinickém hodnocení získán dobrovolný informovaný souhlas. Písemný informovaný souhlas je v ČR podmínkou provádění klinického hodnocení na základě ustanovení §35 zákona č. 79/1997 Sb.

Všechny informace o klinickém hodnocení by měly být zaznamenávány, zpracovávány a uchovávány tak, aby bylo umožněno jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování.

Důvěrnost záznamů, které by mohly identifikovat subjekty hodnocení, by měla být chráněna, při respektování soukromí a zásad důvěrnosti ve shodě s právními předpisy.

Výroba, manipulace a skladování hodnocených léčiv by měly být v souladu s příslušnými směrnici Správné výrobní praxe (Good manufacturing practice - GMP). Použití hodnocených léčiv by mělo být v souladu se schváleným protokolem.

Měly by být zavedeny postupy jištění jakosti ve vztahu ke všem aspektům klinického hodnocení.

## Použitá literatura a webové stránky

- Berkowitz B. A., Katzung B. J.: Preklinické a klinické hodnocení nových léčiv. In: *Katzung B. G. (Ed.), Základní a klinická farmakologie, Nakladatelství a vydavatelství HH, 1994.*
- Švihovec J.: Vývoj a registrace nových léčiv. In: *Lincová D., Farghali H. (Eds.), Základní a aplikovaná farmakologie, Galén, 2002.*
- Wang R., Fu Y., Lai L. A New Atom-Additive Method for Calculating Partition Coefficients. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1997, 37, 615-621.
- Wang, R., Gao, Y., Liu, L., Lai, L. All-Orientation Search and All-Placement Search in Comparative Molecular Field Analysis. *J. Mol. Modeling*, 1998, 4, 276-283.
- Wang, R., Liu, L., Lai, L., Tang, Y. SCORE: A New Empirical Method for Structure-Based Estimation of Binding Affinities. *J.Mol.Modeling*, 1998, 4, 379-394.
- Tao P., Wang R., Lai L. Calculating Partition Coefficients of Peptides by the Addition Method. *J. Mol. Model.* 1999, 5, 189-195.
- Dolan, K. Ethics, Animals and Science. *Blackwell Science, London, 1999.*
- Jebavý, L. Netradiční modely pokusných zvířat. In: *Knotek, Z., Míšek, I. (Eds.), Chov a využití pokusných zvířat 1. díl, Společnost pro vědu o laboratorních zvířatech, Brno, 1999.*
- Klír, P. Požadavky na kvalitu laboratorních zvířat. In: *Knotek, Z., Míšek, I. (Eds.), Chov a využití pokusných zvířat 1. díl, Společnost pro vědu o laboratorních zvířatech, Brno, 1999a.*
- Klír, P. Etická hlediska při práci s pokusnými zvířaty, alternativní metody. In: *Knotek, Z., Míšek, I. (Eds.), Chov a využití pokusných zvířat 1. díl, Společnost pro vědu o laboratorních zvířatech, Brno, 1999b.*
- Lüllman, H., Mohr, K., Weihling, M. Farmakologie a toxikologie, 14. vydání. *Grada Publishing, Praha 2002.*

- Shapiro, L.S. Applied Animal Ethics. *Delmar Thomson Learning, New York, 1999.*
- ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. July, 1996.
- Pokyny a formuláře, Státní ústav pro kontrolu léčiv. URL: <http://www.sukl.cz/cs08pokynform/cs08klhpok.htm>
- Informace o SÚKL, Státní ústav pro kontrolu léčiv. URL: <http://www.sukl.cz/cs03infosukl/cs03histsouc.htm>
- European Medicines Agency. URL: <http://www.emea.eu.int>
- US Food and Drug Administration. URL: <http://www.fda.gov>
- Zákon České národní rady č. 246/1992 Sb. ze dne 15. dubna 1992 na ochranu zvířat proti týrání



**RITM**  
Rada pro Informační  
Technologie v Medicíně

### Citace:

STAROBOVÁ, Olga, LANDA, Leoš, NOVÁKOVÁ Jana, ŠULCOVÁ, Alexandra. Výzkum nových léčiv od zrodu k registraci. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotnických oborů: portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity [online]. 2006 [cit. 2006-04-03]. Dostupný z WWW: <<http://portal.med.muni.cz/>>. ISSN 1801-6103.