

Zdravotnický výzkum, jeho etika a právo



Kurs VLPM071 ÚOPZ LF MU – právní aspekty
v medicíně (všeobecné lékařství)

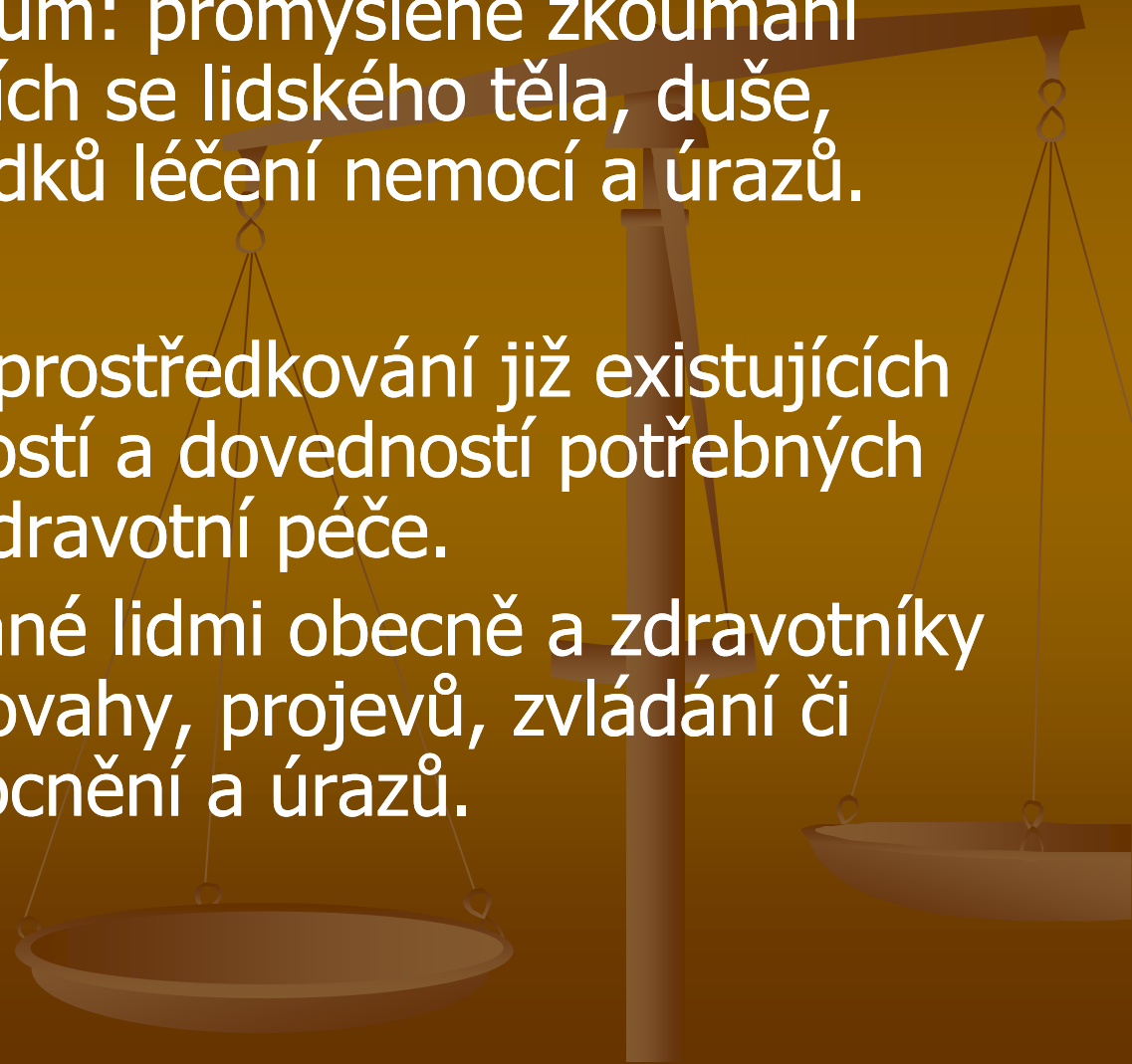
Kurs AZLP ÚBI FEKT VUT - zdravotnické
právo a legislativa (biomedicínská technika)

2014, 9. přednáška

Filip Křepelka krepelka@law.muni.cz

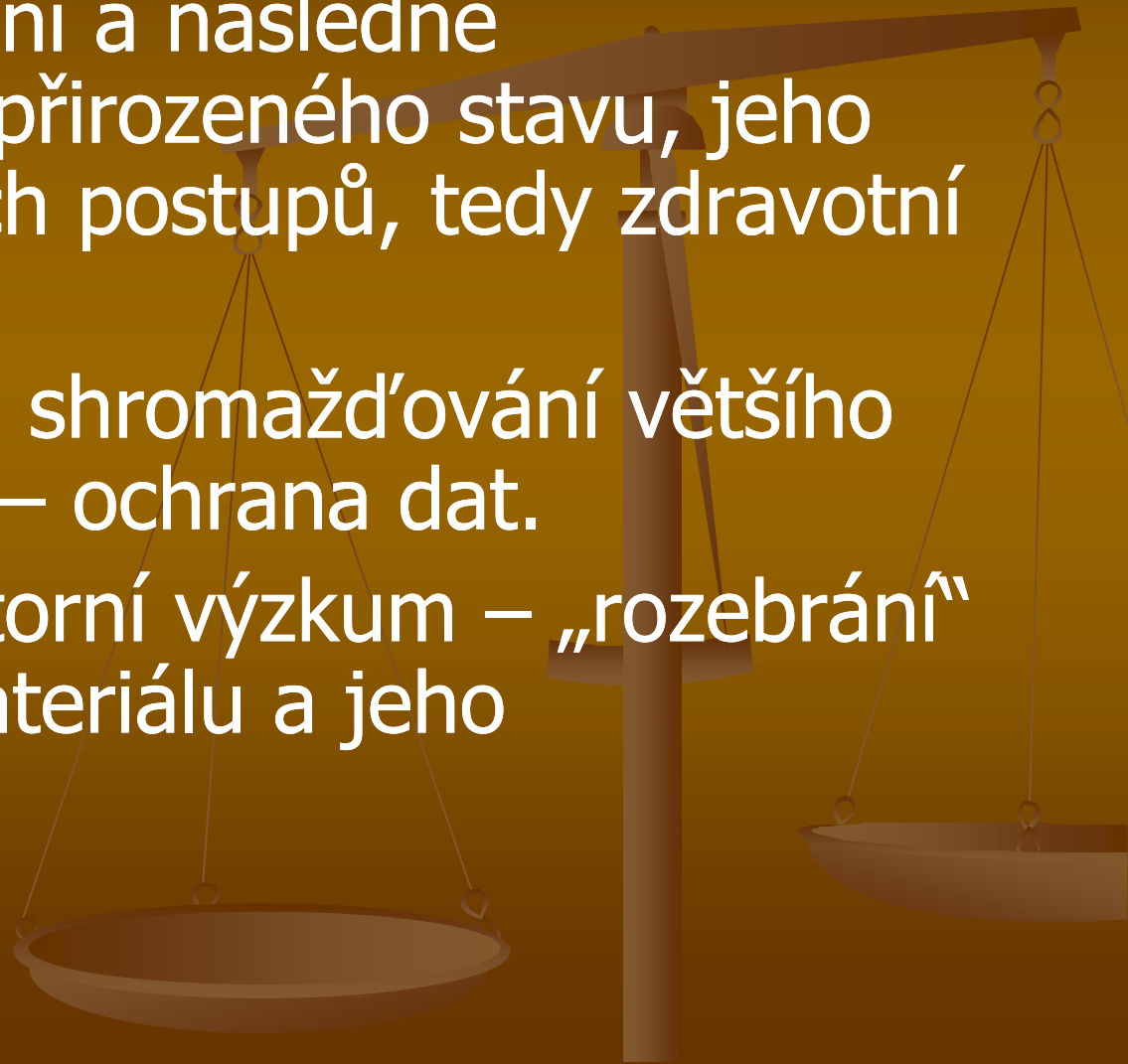
Uchopení zdravotnického výzkumu

- Zdravotnický výzkum: promyšlené zkoumání zákonitostí týkajících se lidského těla, duše, postupů a prostředků léčení nemocí a úrazů.
- Naopak:
 - výuka a výcvik - zprostředkování již existujících poznatků, zkušeností a dovedností potřebných pro poskytování zdravotní péče.
 - zkušenosti získávané lidmi obecně a zdravotníky zvláště ohledně povahy, projevů, zvládání či zmírňování onemocnění a úrazů.



Neintervenční výzkum

- Zvláštní sledování a následné vyhodnocování přirozeného stavu, jeho vývoje a běžných postupů, tedy zdravotní péče.
- Znamená pouze shromažďování většího množství údajů – ochrana dat.
- Základní laboratorní výzkum – „rozebrání“ biologického materiálu a jeho vyhodnocení.

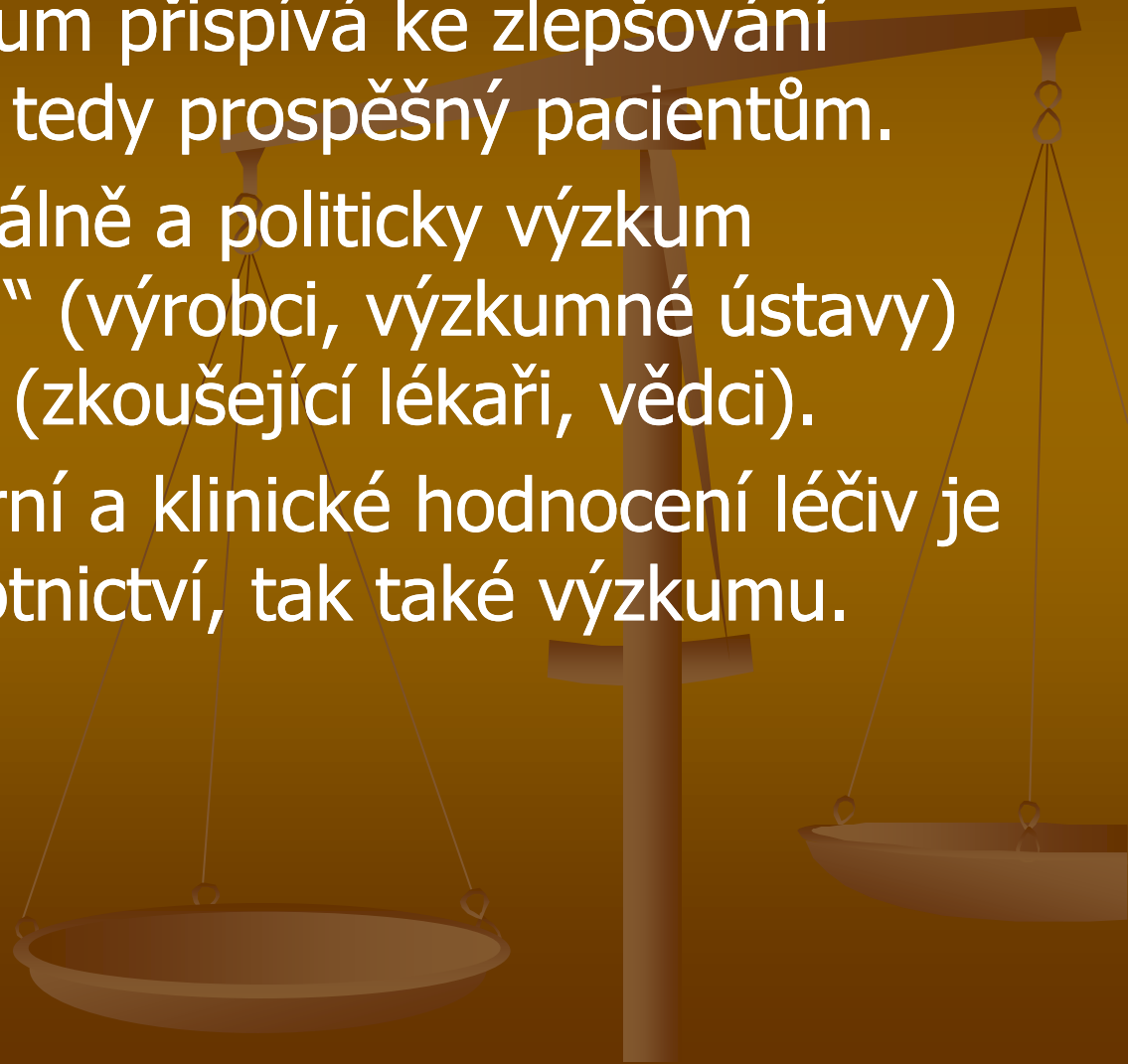


Intervenční výzkum

- Vyvolání zvláštního stavu na modelech, biologickém materiálu, zvířatech (laboratorní výzkum) a na lidech (klinický výzkum)
 - 1) zátěžové testy (také mimo zdravotnictví, například v armádě, v podnicích)
 - 2) posuzování zdravotnických metod
 - 3) výzkum a vývoj zdravotnického materiálu:
 - 3a) laboratorní a klinické hodnocení léčiv
 - 3b) zkoušky zdravotnických prostředků

Význam zdravotnického výzkumu

- Zdravotnický výzkum přispívá ke zlepšování zdravotní péče, je tedy prospěšný pacientům.
- Hospodářsky, sociálně a politicky výzkum prospívá „systému“ (výrobci, výzkumné ústavy) a „profesionálům“ (zkoušející lékaři, vědci).
- Zejména laboratorní a klinické hodnocení léčiv je složkou jak zdravotnictví, tak také výzkumu.



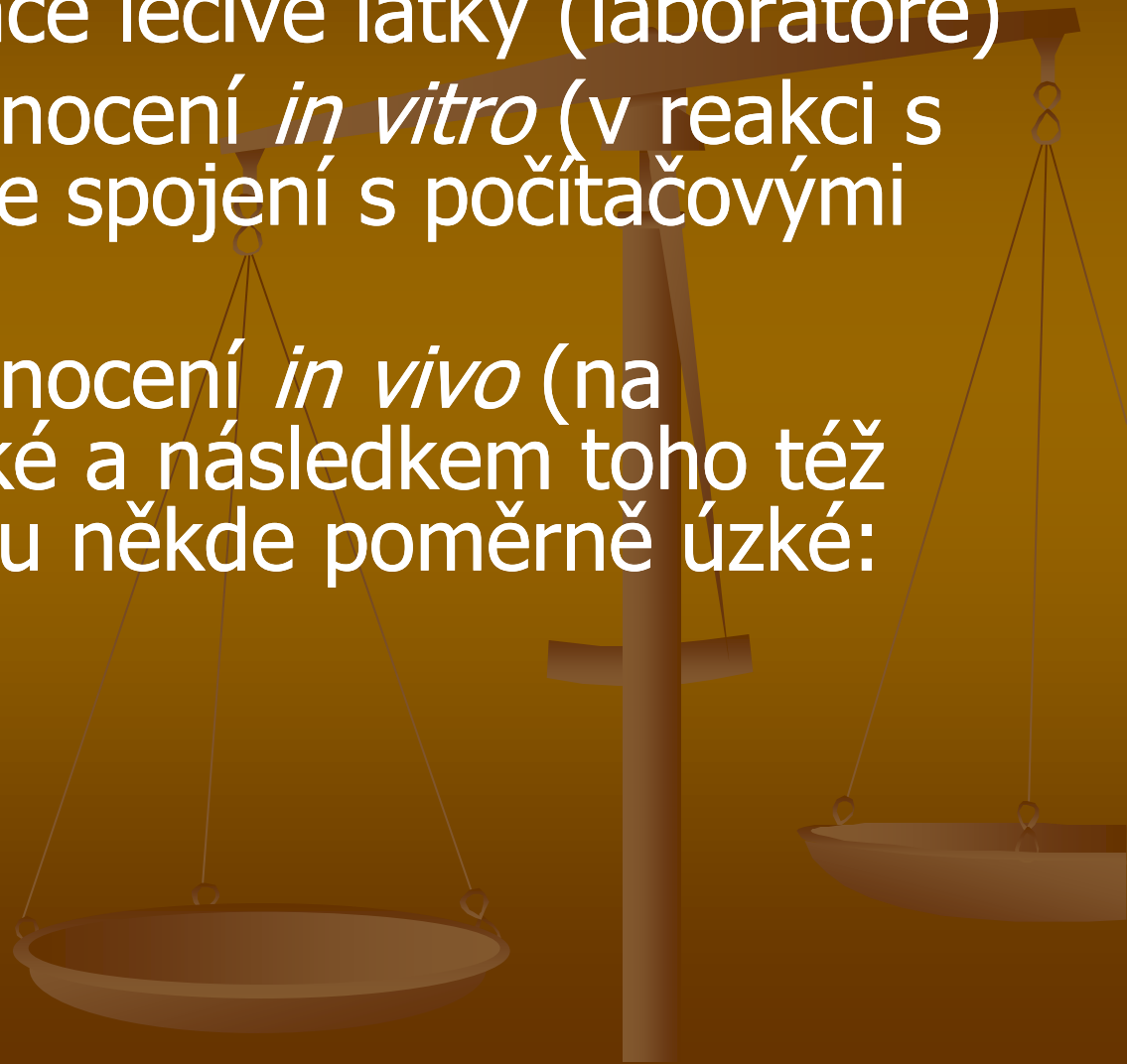
Financování

- Náklady se hradí především z patentů – zisků zajištěných dočasným monopolem na vynalezený léčivý přípravek, jeho podstatu, způsoby výroby či užití.
- Financování následné (tedy splácení investice či do budoucna v případě dalšího vývoje)
- Význam mají též státní peníze (granty).



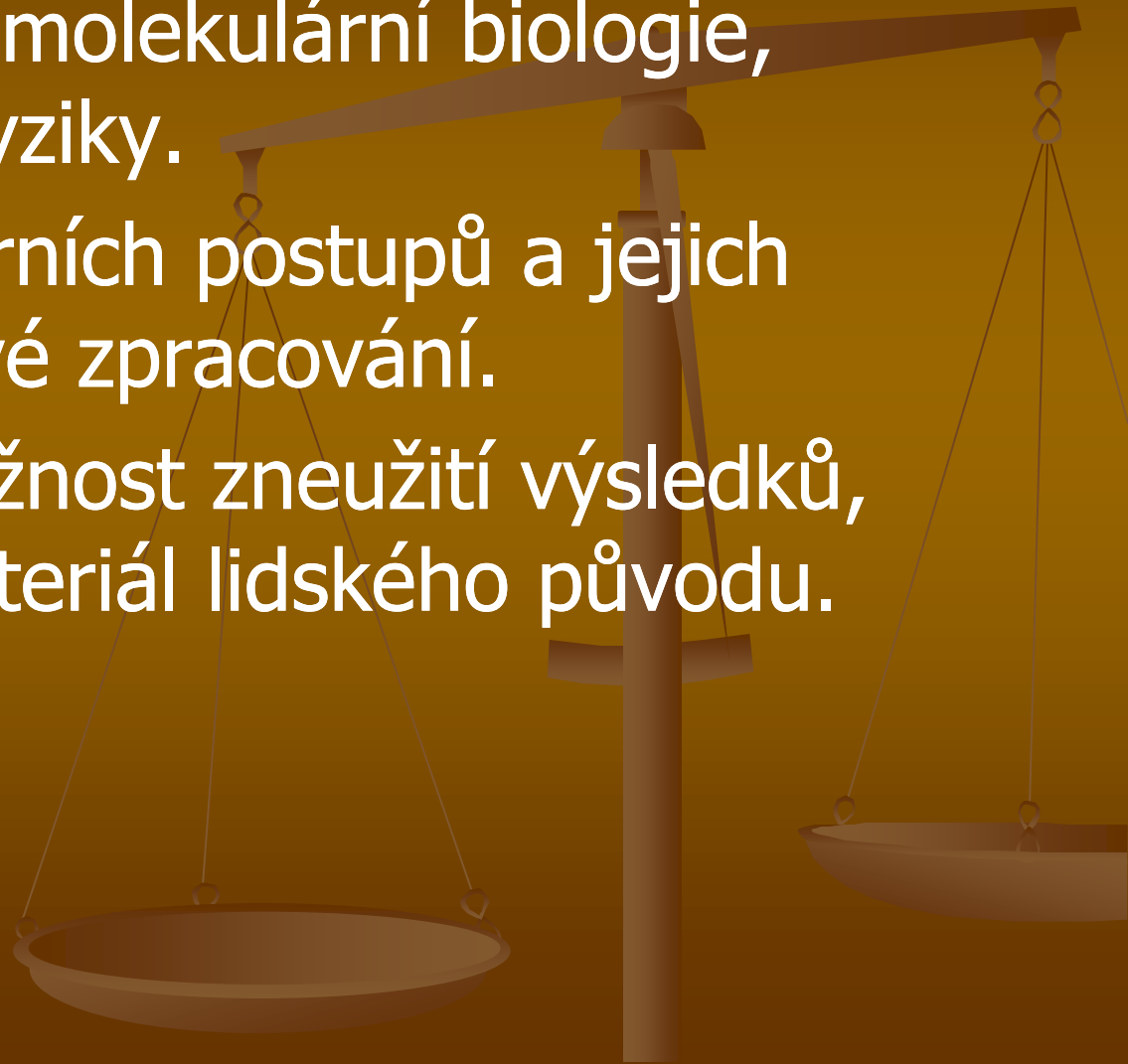
Laboratorní fáze vývoje léků

- Vývoj a stabilizace léčivé látky (laboratoře)
- Laboratorní hodnocení *in vitro* (v reakci s jinými látkami ve spojení s počítačovými modely)
- Laboratorní hodnocení *in vivo* (na zvířatech – etické a následkem toho též právní meze jsou někde poměrně úzké: Velká Británie)



Základní biomedicínský výzkum

- Výzkum na poli molekulární biologie, biochemie, biofyziky.
- Použití laboratorních postupů a jejich běžné počítačové zpracování.
- Biohazard a možnost zneužití výsledků, pokud jde o materiál lidského původu.

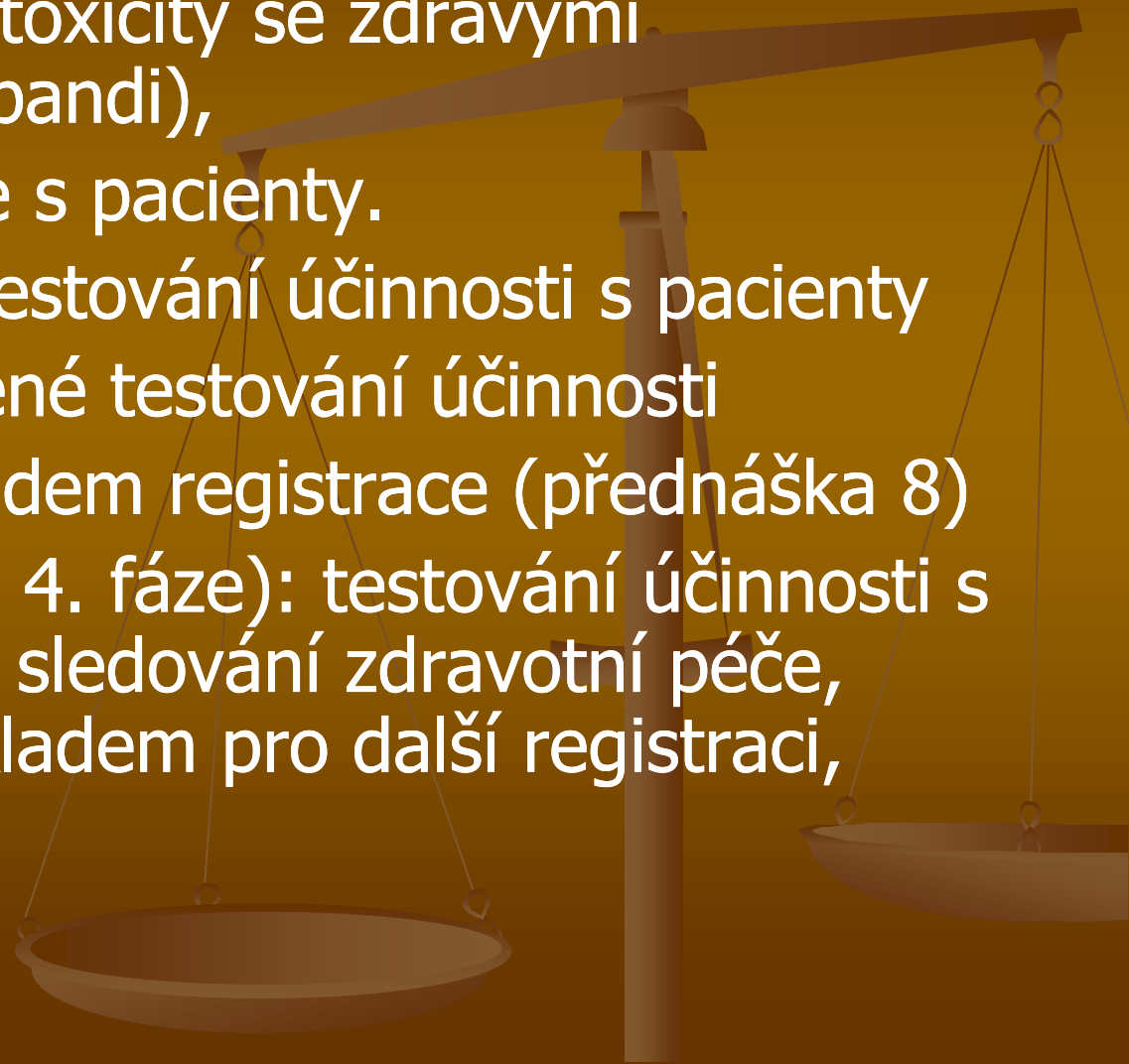


Klinická fáze lékového vývoje

- 1. fáze: testování toxicity se zdravými dobrovolníky (probandi),
nebo pilotní studie s pacienty.
- 2. fáze: základní testování účinnosti s pacienty
- 3. fáze: prohloubené testování účinnosti

Úspěch je předpokladem registrace (přednáška 8)

Další hodnocení (též 4. fáze): testování účinnosti s pacienty, vědecké sledování zdravotní péče, může být předpokladem pro další registraci, rozšíření indikace.

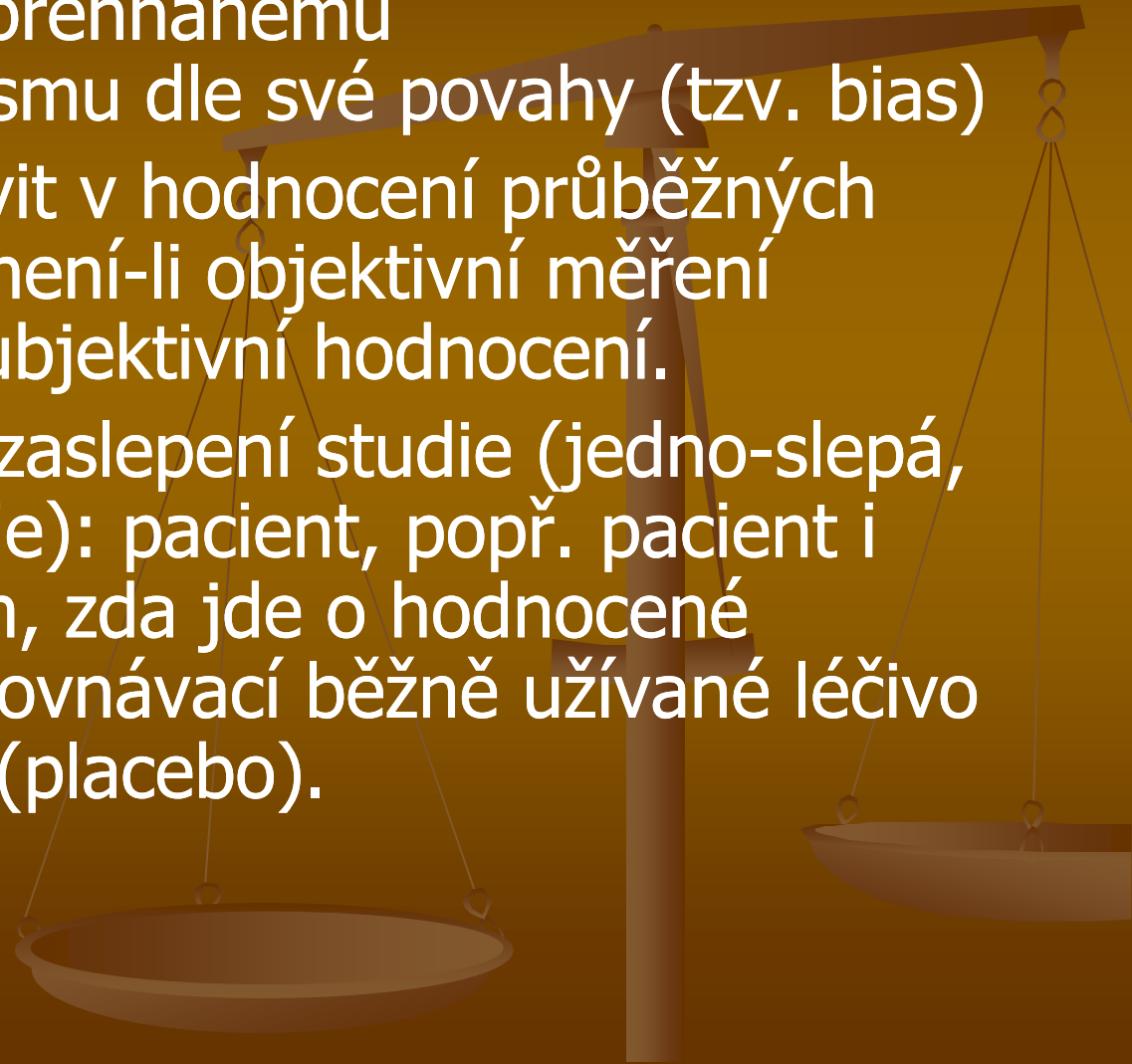


Statistické aspekty (klinického) hodnocení léčiv

- Nutnost provádění hodnocení na odpovídajícím souboru probandů a pacientů kvůli statistické významnosti.
- Biostatistika jako aplikovaná matematika a informatika (na Masarykově univerzitě působí samostatný ústav – Institut biostatistiky a analýz).
- Vhodnost srovnávání se stávajícími léčivy a s neléčením pro zjištění účinnosti

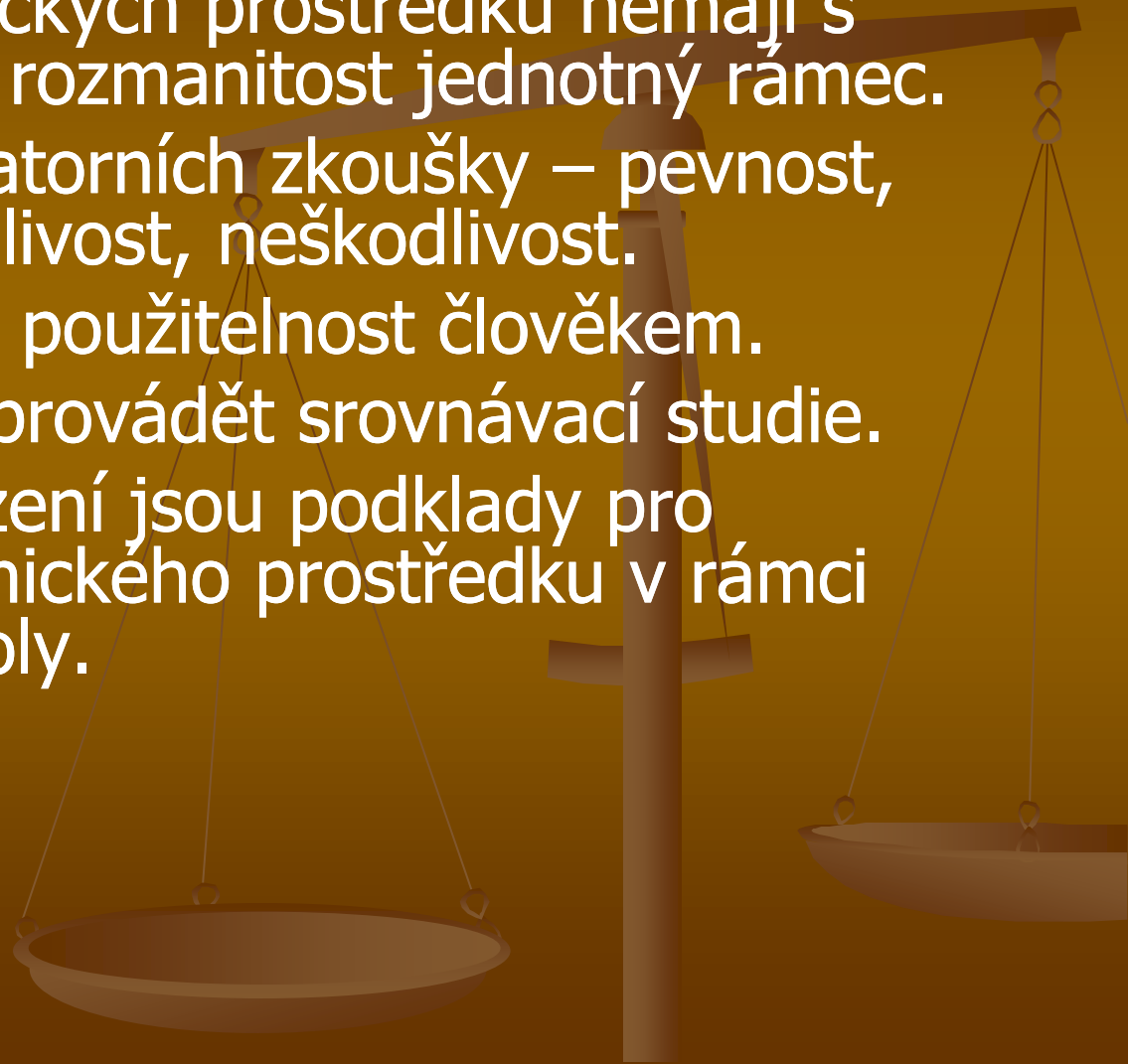
Zájem na omezení zaujatosti

- Lidé mají sklon k přehnanému optimismu/pesimismu dle své povahy (tzv. bias)
- To se může projevit v hodnocení průběžných výsledků, zvláště není-li objektivní měření výsledků, nýbrž subjektivní hodnocení.
- Metody omezení: zaslepení studie (jedno-slepá, dvojitě-slepá studie): pacient, popř. pacient i lékař nevědí o tom, zda jde o hodnocené vyvinuté léčivo, srovnávací běžně užívané léčivo nebo zdánlivý lék (placebo).



Zkoušky zdravotnických prostředků

- Zkoušky zdravotnických prostředků nemají s ohledem na jejich rozmanitost jednotný rámec.
- Technické a laboratorních zkoušky – pevnost, spolehlivost, trvanlivost, neškodlivost.
- Klinické zkoušky – použitelnost člověkem.
- Vesměs nelze provádět srovnávací studie.
- Výsledkem posouzení jsou podklady pro certifikaci zdravotnického prostředku v rámci jejich státní kontroly.



Posuzování zdravotnických metod

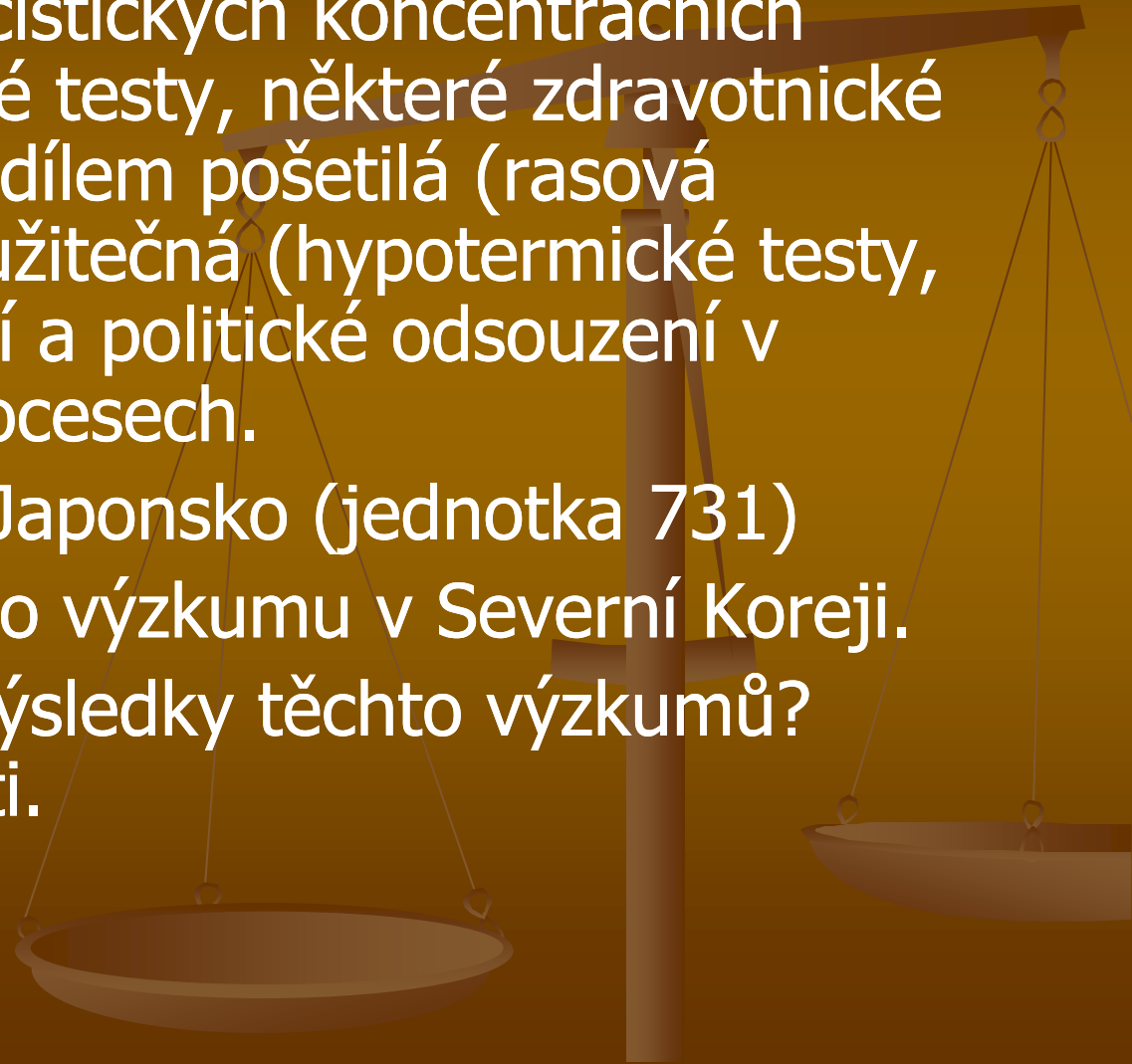
- Posuzování zdravotnických metod – způsob laboratorního (*in vivo, in mortuo*) a klinického posouzení vyplývá z povahy zdravotnické metody.
- Nemusí být snadno odlišitelná od hodnocení léčiva nebo zdravotnického prostředku.
- Výsledkem je odborná literatura.
- V ČR chybí propracovaná právní úprava,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

Historie zdravotnického výzkumu

- Započal v 18. a 19. století jako součást moderní (euro-americké) vědy s myšlenkovými základy „klasiků“ antiky, středověku a raného novověku.
- Pomalé ustavování metod biomedicínského výzkumu (metody se ale rozvíjejí též nadále).
- Běžný paternalismus lékaře-vědce, který výzkumem zachraňuje lidstvo.
- Malý respekt k autonomii pacienta nebo probanda, zvláště z okrajových skupin.
- Někdy výzkum na sobě (autoexaminace).

Nelidský zdravotnický výzkum

- Experimenty v nacistických koncentračních táborech (zátěžové testy, některé zdravotnické metody a léčiva): dílem pošetilá (rasová medicína), dílem užitečná (hypotermické testy, hojení ran). Právní a politické odsouzení v norimberských procesech.
- Podobně válečné Japonsko (jednotka 731)
- Doklady nelidského výzkumu v Severní Koreji.
- Je etické citovat výsledky těchto výzkumů? Důvody pro a proti.

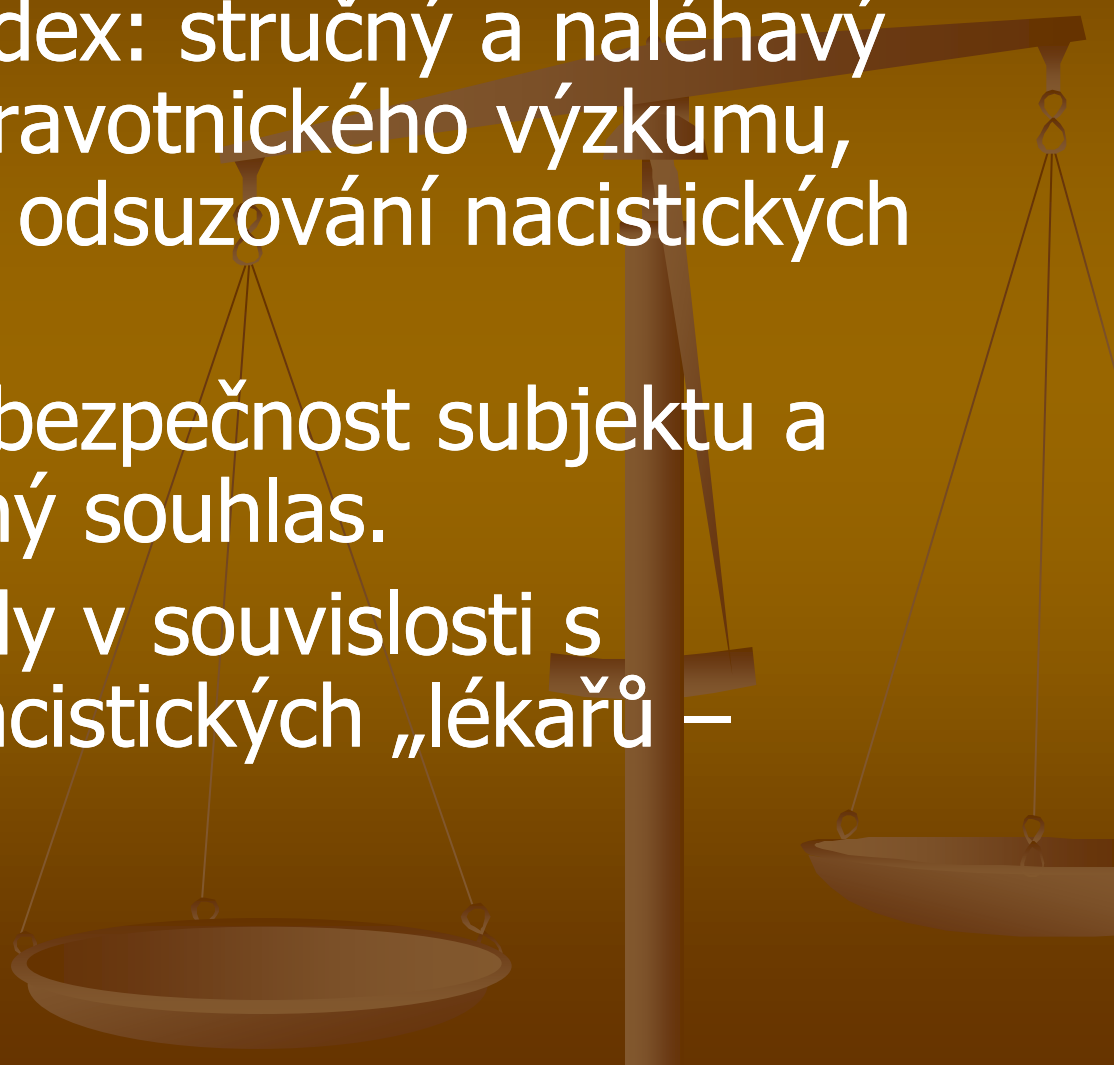


Bezohledný výzkum

- Řada případů výzkumu nerespektujícího autonomii pacientů v demokratických zemích, zejména v USA (např. Tuskegee trial).
- Kritika soudobé praxe tzv. *safari research*.
- Výzkumné „katastrofy“ v moderním farmaceutickém výzkumu – TGN 1412.

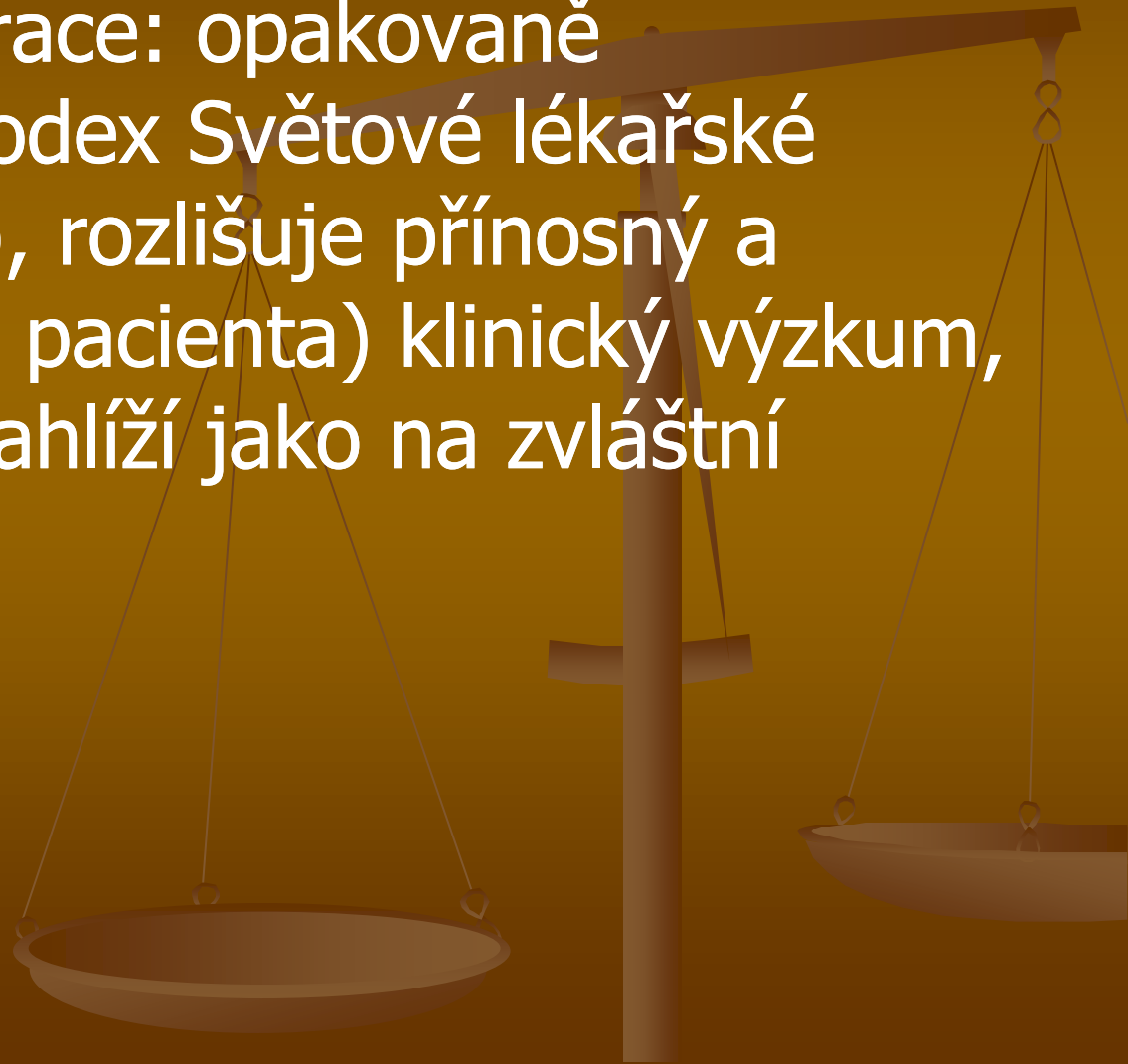
Norimberský kodex

- Norimberský kodex: stručný a naléhavý soupis zásad zdravotnického výzkumu, formulovaný při odsuzování nacistických lékařů
- Klade důraz na bezpečnost subjektu a jeho informovaný souhlas.
- Vytvořen provždy v souvislosti s odsuzováním nacistických „lékařů – vědců“.



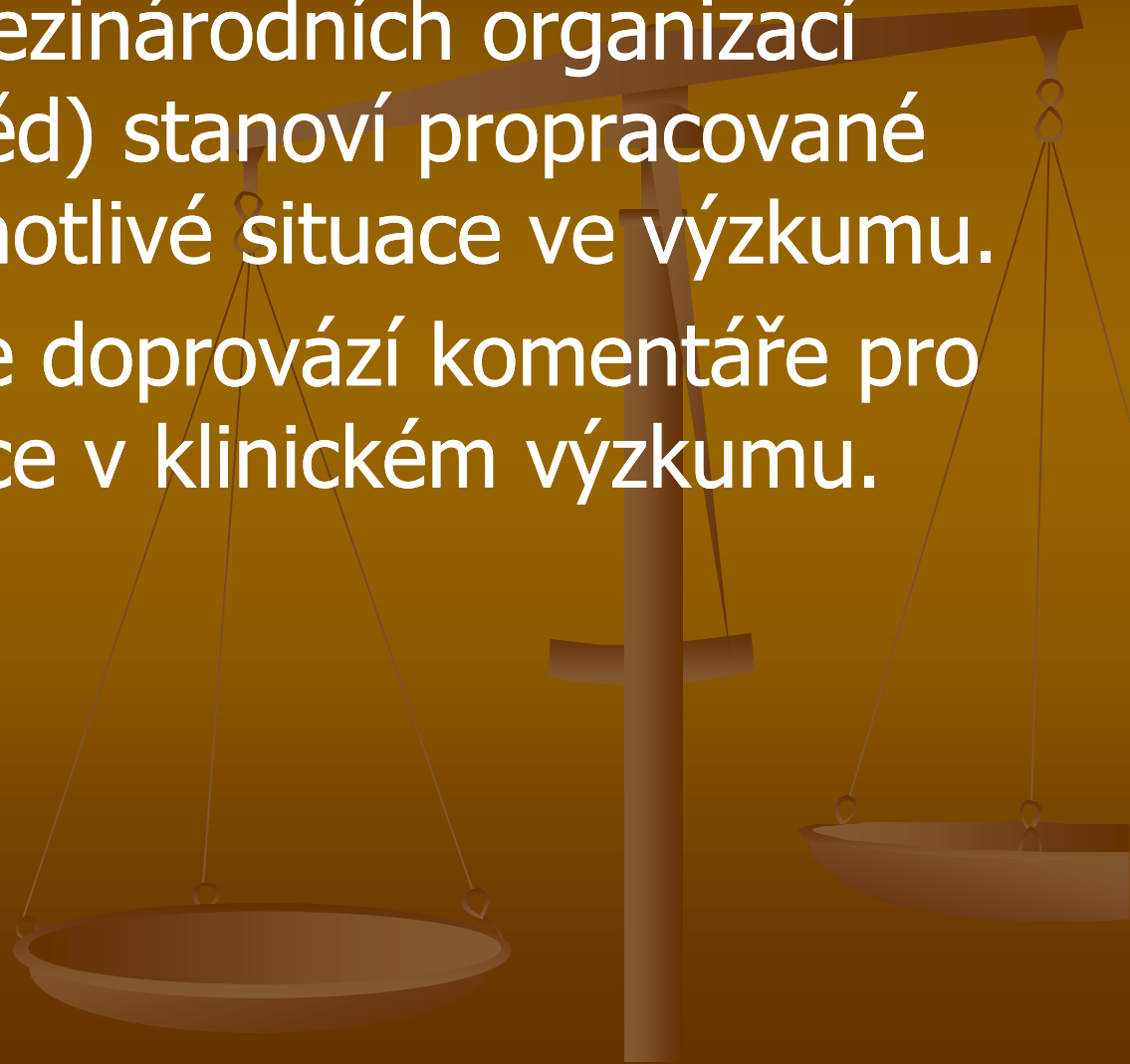
Helsinská deklarace

- Helsinská deklarace: opakovaně aktualizovaný kodex Světové lékařské asociace (WMA), rozlišuje přínosný a nepřínosný (pro pacienta) klinický výzkum, na výzkum se nahlíží jako na zvláštní zdravotní péči.



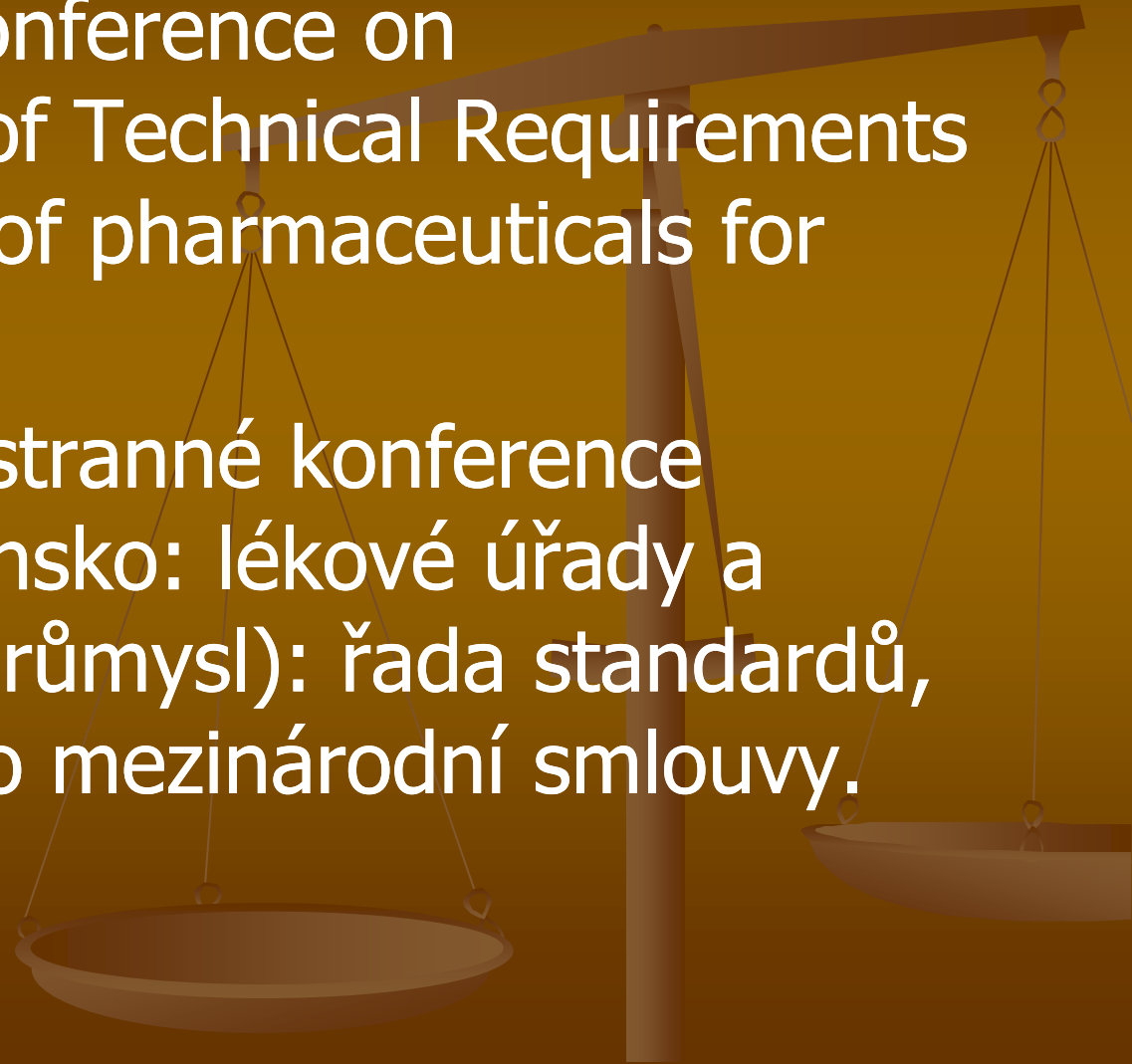
Guidelines CIOMS

- CIOMS (rada mezinárodních organizací medicínských věd) stanoví propracované pokyny pro jednotlivé situace ve výzkumu.
- Vlastní směrnice doprovází komentáře pro jednotlivé situace v klinickém výzkumu.



Standardy ICH WHO

- International Conference on Harmonization of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use.
- Standardy šestistranné konference (USA+ES+Japonsko: lékové úřady a farmaceutický průmysl): řada standardů, nejedná se ale o mezinárodní smlouvy.



Právní regulace

- Harmonizační legislativa EU (směrnice 2001/20/ES)
- Pasáže dříve v ZPZL (§27b), nyní v zákoně o specifických zdravotních službách (§§33-40) zákoně o léčivech (§§ 51 – 59 pro humánní léčiva) a zákoně o zdravotnických prostředcích (§§ 8 – 16) + Podzákonné předpisy.
- Hojné odkazování na zdravotnickou etiku, popř. přímo na jednotlivé etické kodexy a technicko-organizační dokumenty ICH WHO.

„Subjekti“ výzkumu

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

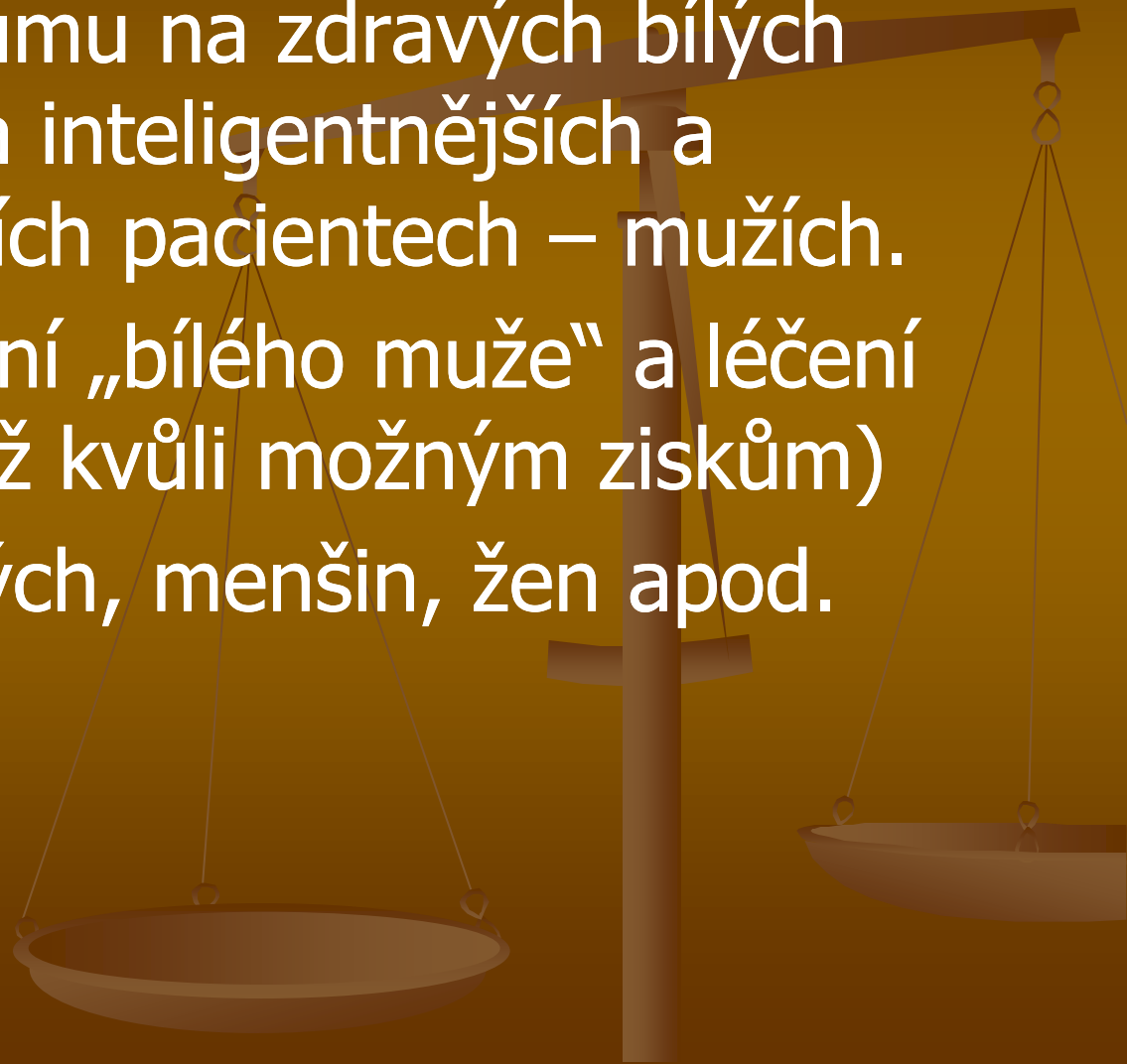
Zranitelní (vulnerabilní) „subjekti“

Nezpůsobilí či málo způsobilí souhlasu: děti, popř. mládež, senioři, osoby v bezvědomí a v kómatu, duševně nemocní: účast jen případě očekávaného přínosu při výzkumu nemožném s jinými subjekty.

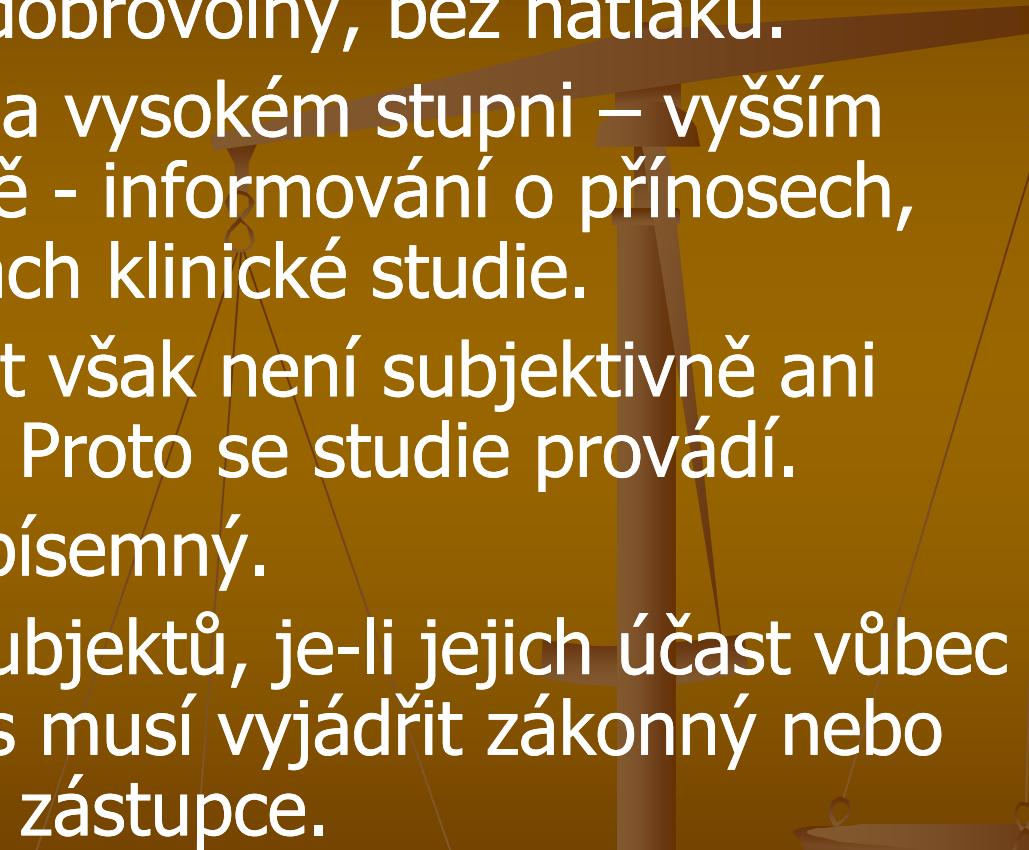
- Dívky a ženy v plodném věku obecně a těhotné ženy zvláště: riziko pro (možné) potomky.
- Vězni, vojáci a studenti (medici): rozkaz, lákadlo zmenšení zátěže či snaha zalíbit se (též sobě).
- Osoby sociálně a intelektuálně zaostávající – nedostatečná spolupráce.

Důsledky selekce a kritika

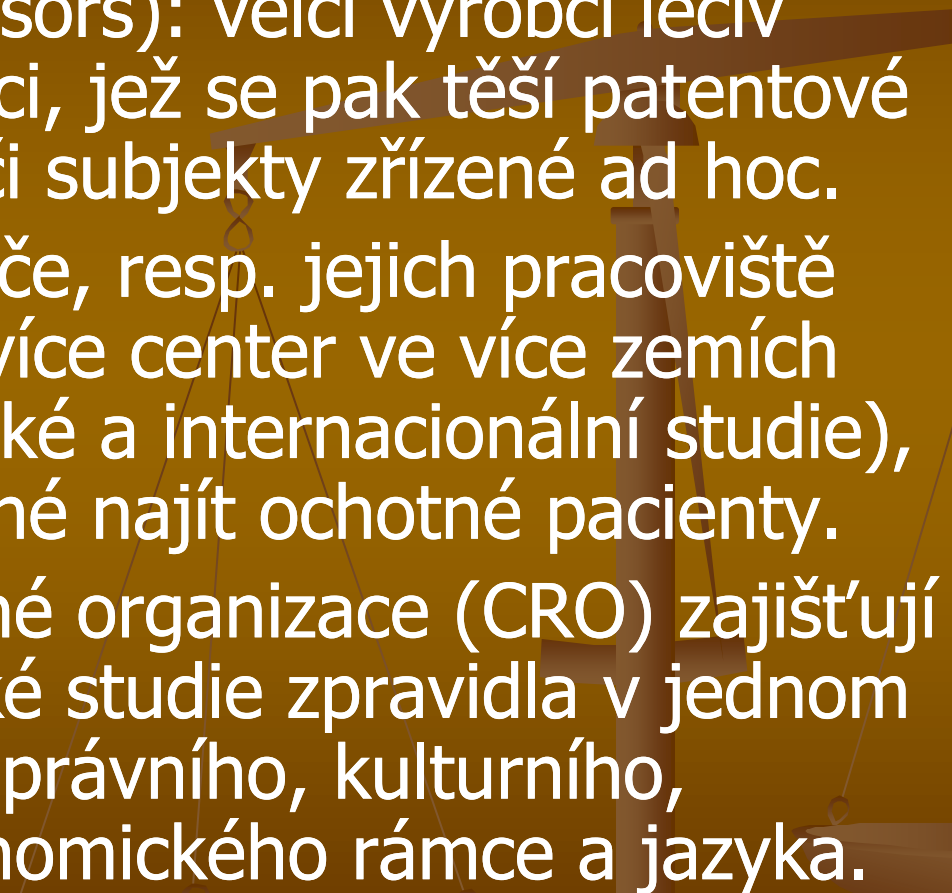
- Provádění výzkumu na zdravých bílých dobrovolnících a inteligentnějších a disciplinovanějších pacientech – mužích.
- Kritika zařazování „bílého muže“ a léčení jeho nemocí (též kvůli možným ziskům)
- Přehlížení chudých, menšin, žen apod.



Informovaný souhlas a zastoupení

- Souhlas musí být dobrovolný, bez nátlaku.
 - Musí být založen na vysokém stupni – vyšším než při běžné léčbě - informování o přínosech, rizicích, alternativách klinické studie.
 - Plná informovanost však není subjektivně ani objektivně možná. Proto se studie provádí.
 - Souhlas musí být písemný.
 - U nezpůsobilých subjektů, je-li jejich účast vůbec přípustná, souhlas musí vyjádřit zákonný nebo ustanovený právní zástupce.
- 

Instituce klinického výzkumu

- (1) zadavatelé (sponsors): velcí výrobci léčiv (výzkumní výrobci, jež se pak těší patentové ochraně léčiva) či subjekty zřízené ad hoc.
 - (2) Poskytovatelé péče, resp. jejich pracoviště (centra). Běžně více center ve více zemích (tzv. multicentrické a internacionální studie), neboť není snadné najít ochotné pacienty.
 - (3) Smluvní výzkumné organizace (CRO) zajišťují organizaci klinické studie zpravidla v jednom státu se znalostí právního, kulturního, sociálního a ekonomického rámce a jazyka.
- 

Organizace zkoušek zdravotnických prostředků a metod

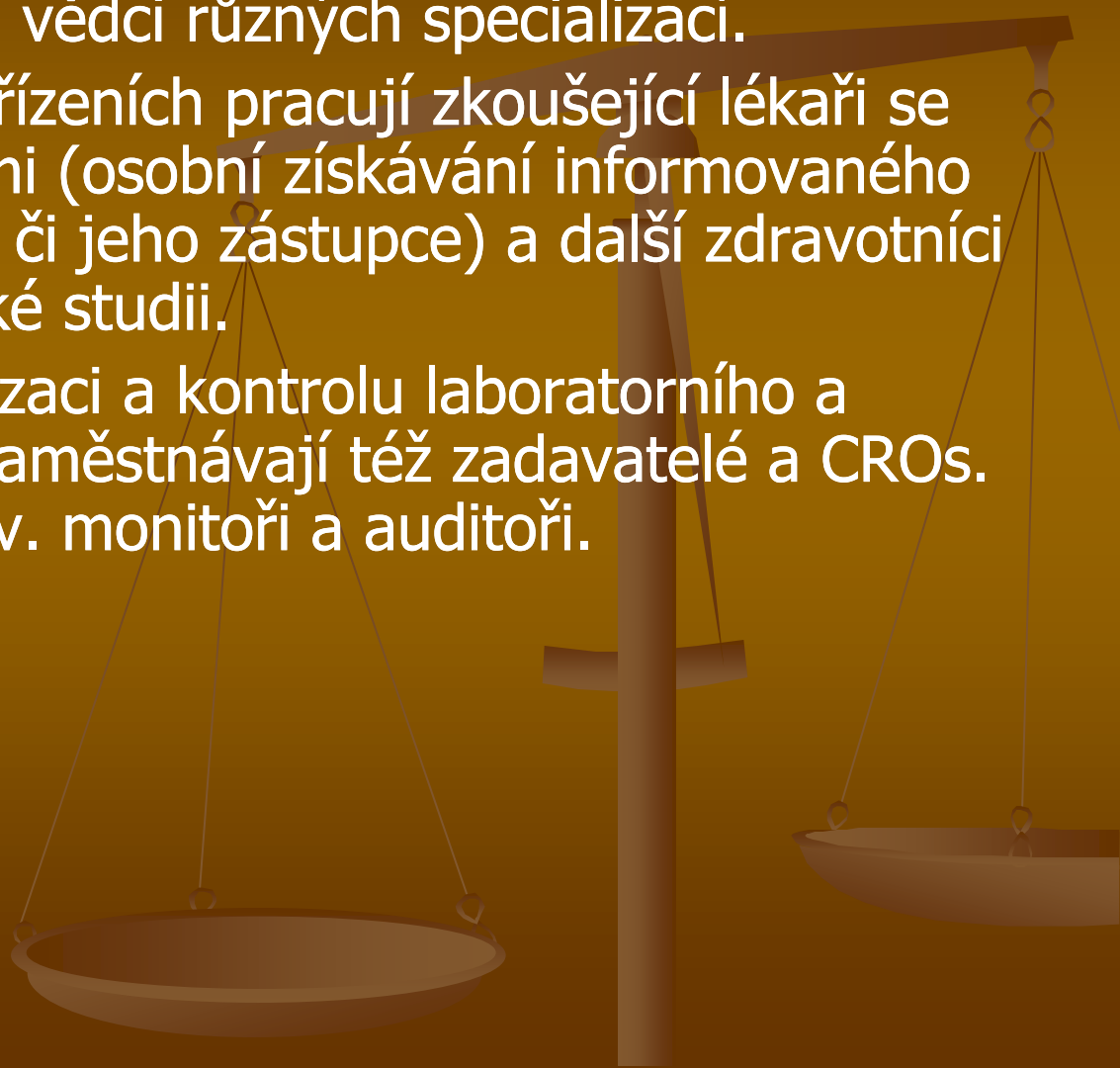
- Podobné poměry (zadavatelé, provádějící zdravotnická zařízení) se mohou vytvořit též u laboratorních a klinických zkoušek zdravotnických prostředků.
- Metody mohou lékaři (či výjimečně další zdravotníci) zkoušet individuálně nebo týmově, nejsou větší investicí, smluvní rámec mohou tvořit granty poskytované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

Smlouvy o organizaci

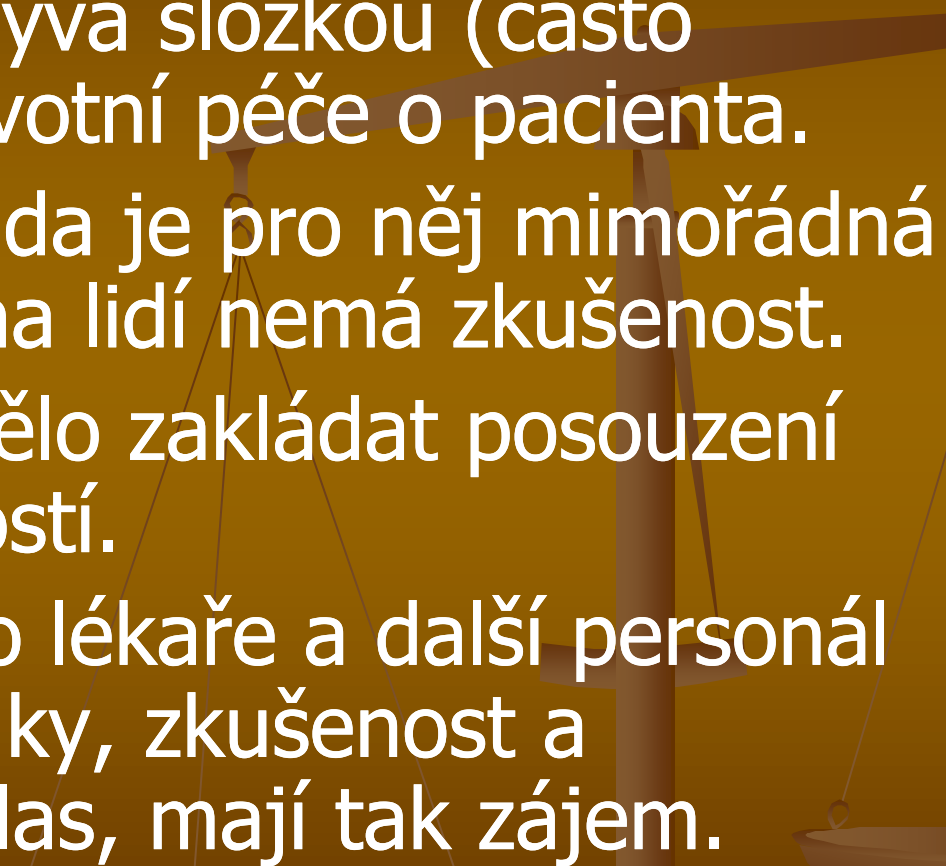
- Sjednává zadavatel se zdravotnickým zařízením – včetně osobního souhlasu zkoušejícího lékaře.
- Jedná se o smlouvy o kontrole: ověřování určitých skutečností se zákazem zohledňování přání ohledně výsledku, neboť je veřejný zájem na jeho pravdivost.
- Smlouvy mají řadu úskalí (nábor subjektů a jeho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

Jednotliví výzkumníci

- V laboratořích pracují vědci různých specializací.
- Ve zdravotnických zařízeních pracují zkoušející lékaři se zvláštními povinnostmi (osobní získávání informovaného souhlasu od pacienta či jeho zástupce) a další zdravotníci podílející se na klinické studii.
- Odborníky pro organizaci a kontrolu laboratorního a klinického výzkumu zaměstnávají též zadavatelé a CROs. Zvláštní kategorie: tzv. monitoři a auditoři.

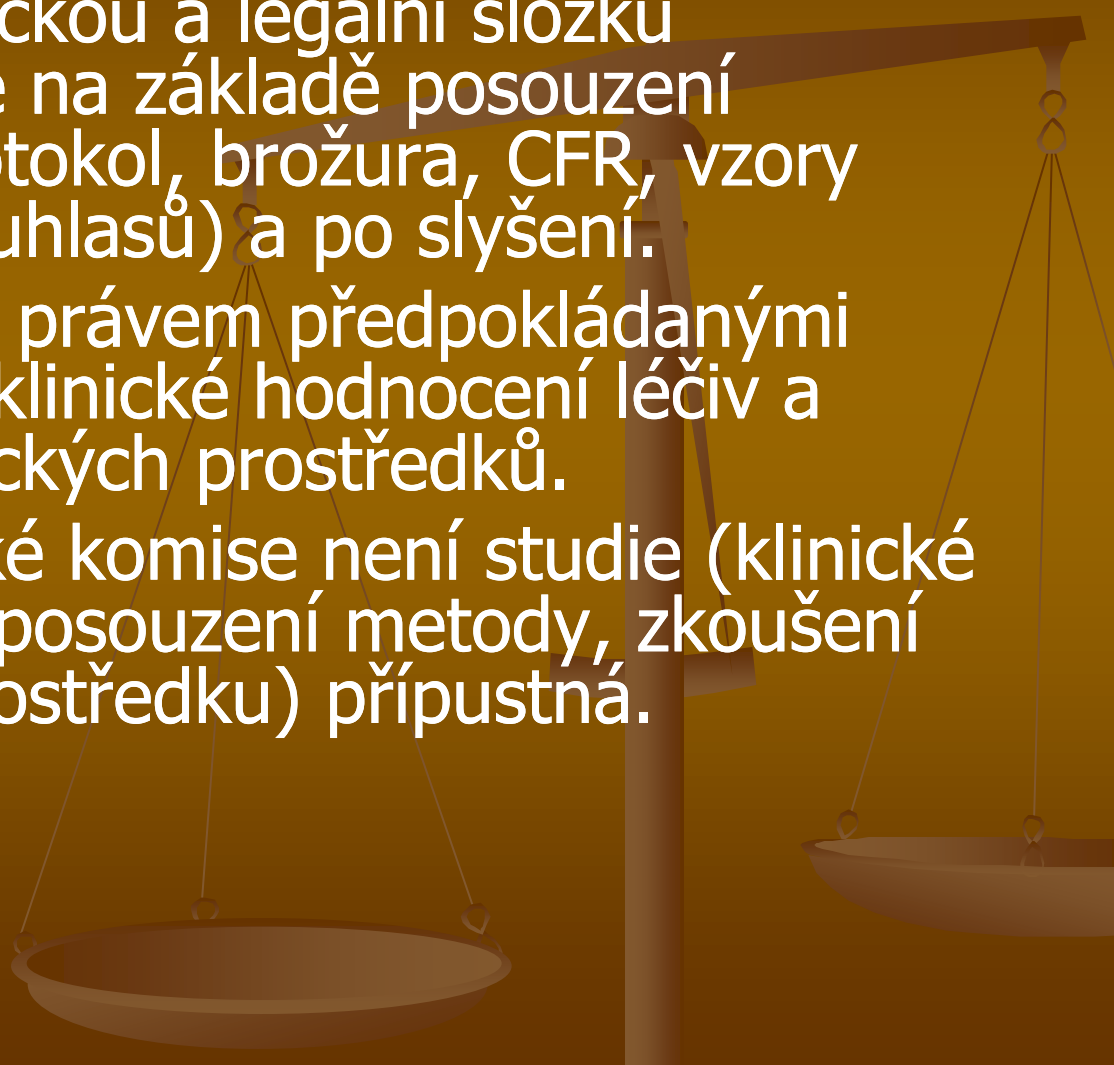


Přínos pro pacienta

- Klinická studie bývá složkou (často okrajovou) zdravotní péče o pacienta.
 - Zapojení probanda je pro něj mimořádná záležitost, většina lidí nemá zkušenost.
 - Na tom by se mělo zakládat posouzení různých souvislostí.
 - Účast přináší pro lékaře a další personál dodatečné výdělky, zkušenost a akademický věhlas, mají tak zájem.
- 

Etické komise

- Mají posuzovat etickou a legální složku navrhované studie na základě posouzení dokumentace (protokol, brožura, CFR, vzory informovaných souhlasů) a po slyšení.
- Dnes jsou vesměs právem předpokládanými orgány. V ČR pro klinické hodnocení léčiv a zkoušky zdravotnických prostředků.
- Bez souhlasu etické komise není studie (klinické hodnocení léčiva, posouzení metody, zkoušení zdravotnického prostředku) přípustná.



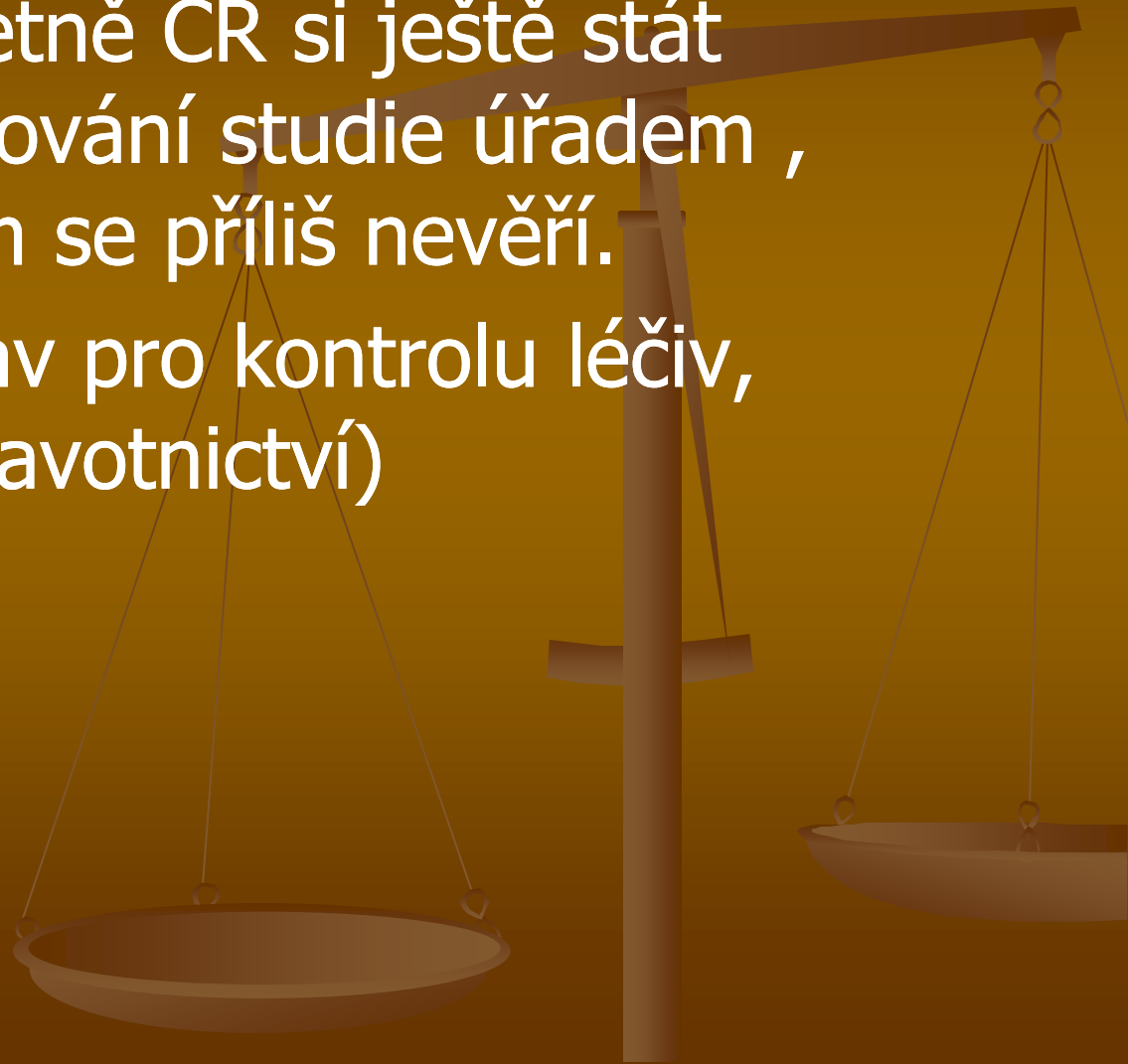
Podoby etických komisí

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

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

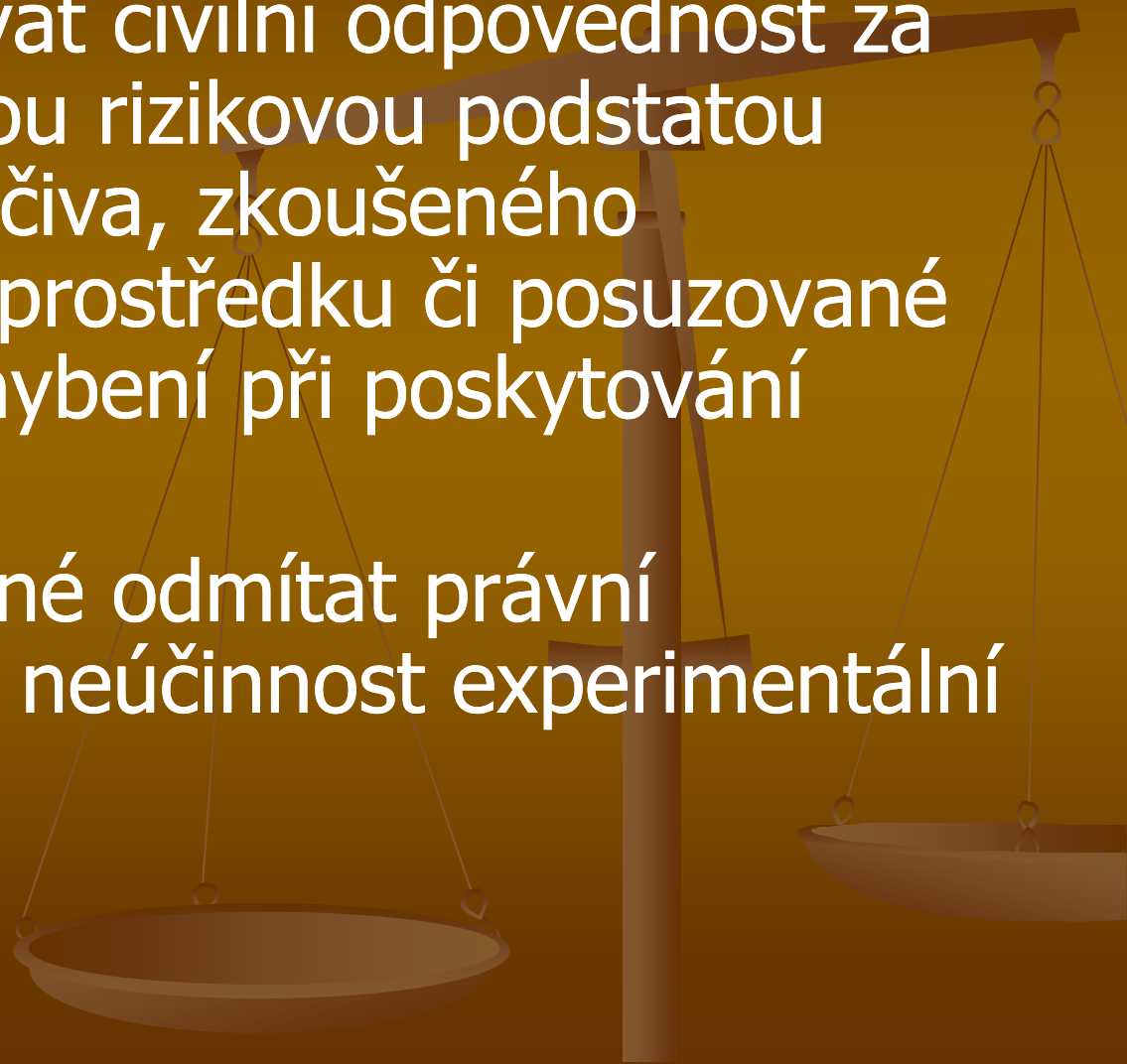
Státní dozor

- V řadě států včetně ČR si ještě stát vyhrazuje povolování studie úřadem, etickým komisím se příliš nevěří.
- V ČR Státní ústav pro kontrolu léčiv, Ministerstvo zdravotnictví)



Jednotlivé druhy právní odpovědnosti při provádění zdravotnického výzkumu

- Je třeba rozlišovat civilní odpovědnost za újmu způsobenou rizikovou podstatou hodnoceného léčiva, zkoušeného zdravotnického prostředku či posuzované metody od pochybení při poskytování zdravotní péče.
- Je naopak vhodné odmítat právní odpovědnost za neúčinnost experimentální terapie.



Vymezení odpovědných

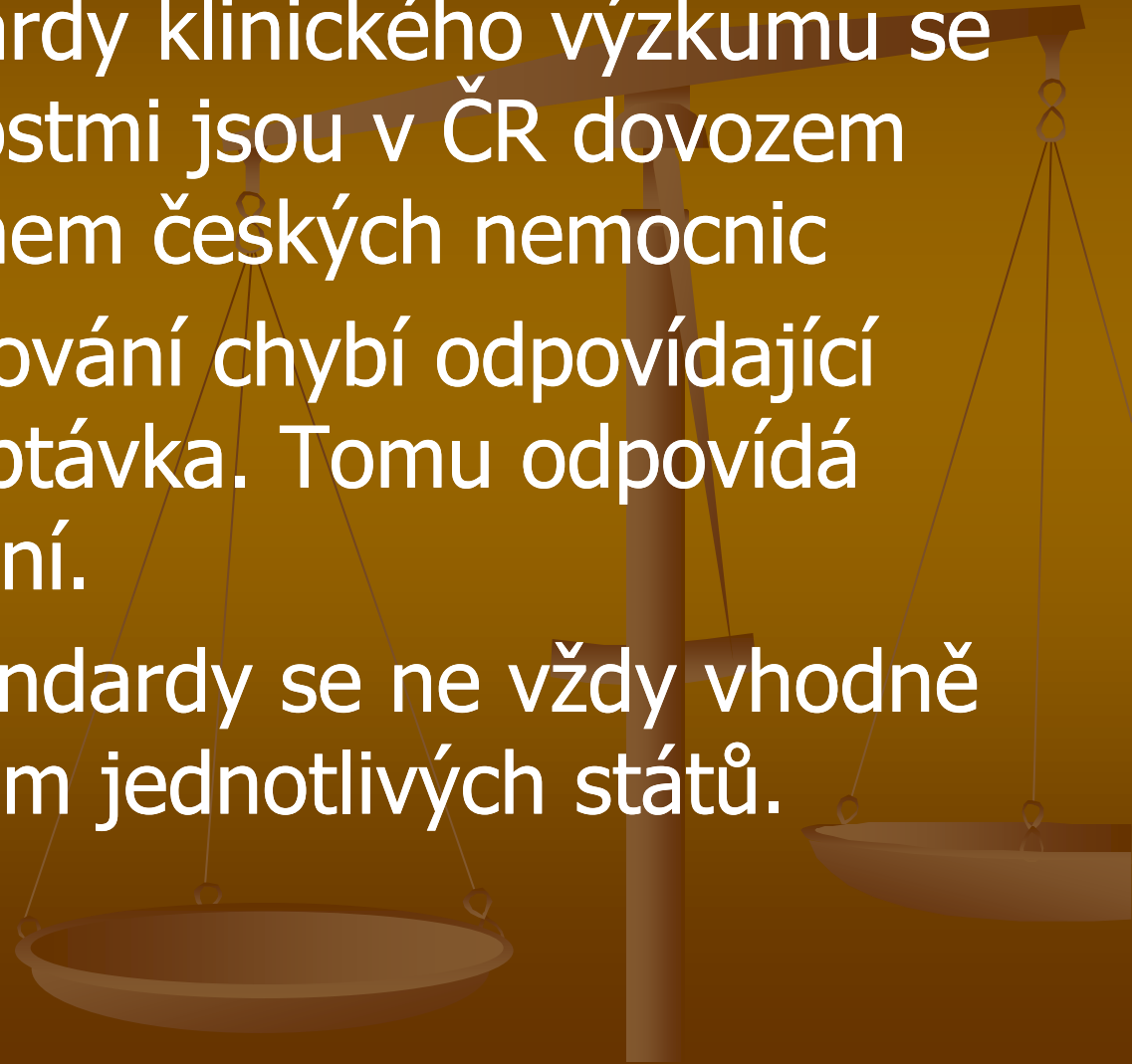
- Je sklon odpovědnost vázat na zadavatele a vyvazovat poskytovatele zdravotní péče.
- Mám za to, že by to mělo být změněno. Pacient má největší vztah ke zdravotnickému zařízení (nemocnici), studie je doplňková k další léčbě a zadavatel je vzdálen.
- Jakou odpovědnost by mohli a měli nést zkoušející lékaři, etické komise, stát?

Pojištění výzkumu

- Pojištění by mělo dostatečně pokrývat skutečné hrozby vyplývající z klinické studie v dostatečné míře (kauza TGN 1412).
- Pokud má jít o pojištění odpovědnosti, tak musí být odpovědnost právem založena. Jinak by bylo asi vhodnější volit pojištění újmy na zdraví. Právo EU dává na výběr, ČR zmatečně požaduje všechny formy.
- Je tendence zajišťovat pojištění pro více zemí specializovanými mezinárodně působícími pojišťovnami (ve střední Evropě např. Gerling).

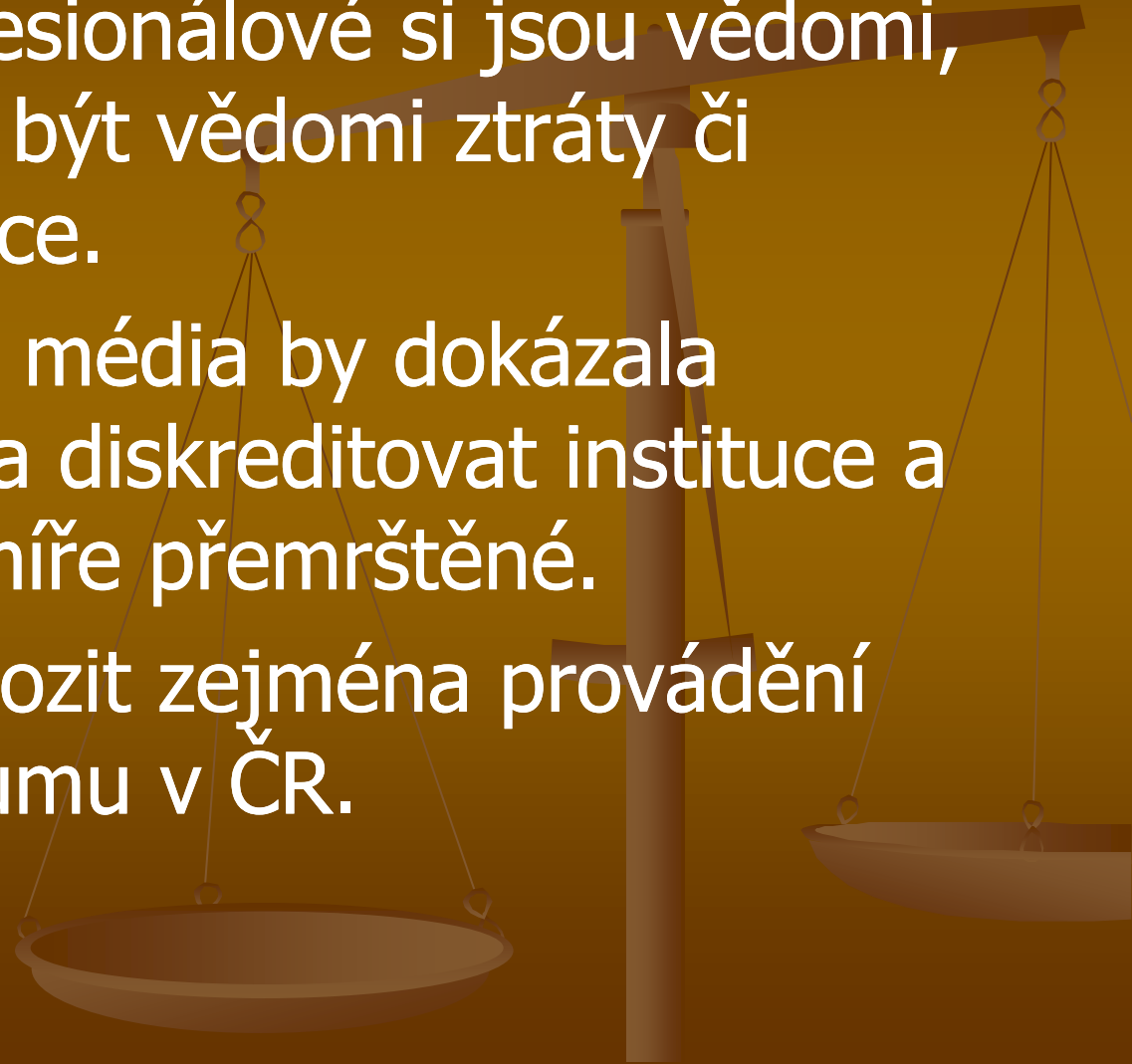
Právní a etický import?

- Soudobé standardy klinického výzkumu se všemi podrobnostmi jsou v ČR dovozem vyvolaným zájmem českých nemocnic
- Po jejich uplatňování chybí odpovídající společenská poptávka. Tomu odpovídá jejich uplatňování.
- Mezinárodní standardy se ne vždy vhodně potýkají s právem jednotlivých států.



Reputace jako nástroj disciplíny institucí a profesionálů

- Instituce a profesionálové si jsou vědomi, popř. by si měli být vědomi ztráty či ohrožení reputace.
- Zvláště bulvární média by dokázala skandál vytěžit a diskreditovat instituce a profesionály v míře přemrštěné.
- Mohlo by to ohrozit zejména provádění klinického výzkumu v ČR.



Používání angličtiny v biomedicínském výzkumu

- Angličtina je obecný jazyk lékařsko-vědecké komunity.
 - Usnadňuje internacionalizaci laboratorních a klinických studií.
 - Některé projevy užívání angličtiny jsou komické.
 - Používá se tak intenzivně, že to někdy znesnadňuje obsluhu právního rámce.
- 