proLékaře.cz | 26.7.2025

Čes. slov. Farm. 2023; 72, 256–266

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Etické aspekty provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků

Ethical aspects of conducting clinical trials of human medicinal products

Anetta Jedličková

Došlo 21. června 2023 / Přijato 2. října 2023

Souhrn

Provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků přináší v rámci klinického výzkumu zahrnujícího lidské subjekty rozličné sporné situace etické povahy, s nimiž se je nutné kompetentně vypořádat. Dodržování etických principů má v klinickém výzkumu zásadní roli na bezpečnost účastníků klinických hodnocení a na minimalizaci rizik v souvislosti s integritou a validitou dat shromažďovaných při provádění klinických hodnocení a jejich analýze. Článek obsahuje přehled nejdůležitějších právních předpisů a etických norem, které oblast klinických hodnocení regulují. Dále jsou v článku prezentovány některé nejdůležitější etické aspekty, které při provádění klinických hodnocení představují rizikové oblasti. V článku jsou také uvedeny dvě kazuistiky, při nichž byly hodnocené léčivé přípravky aplikovány v rozporu s požadavky klinické studie a které poskytují náhled na potenciální etické implikace, k nimž při nesprávném provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků může docházet.
Klíčová slova: bezpečnost subjektů hodnocení • etické aspekty • hodnocené léčivé přípravky • klinická hodnocení • validita dat

Summary

The conduct of clinical trials of investigational medicinal products brings, in clinical research with the participation of human subjects, various ethical concerns, which should be competently addressed. In clinical research, adherence to ethical principles plays an essential role in the safety of clinical trial participants, as well as in minimizing risks to the integrity and validity of data collected and analyzed during the conduct of clinical trials. The article contains an overview of the most important legal regulations and ethical standards that regulate the field of clinical trials. Furthermore, the paper focuses on some of the most important ethical aspects representing potential risk areas during clinical trials. The article also presents two case studies in which investigational medicinal products were not applied in compliance with the clinical trial requirements and which provide insight into the potential ethical implications that may occur when clinical trials of human medicinal products are performed incorrectly.
Key words: clinical trials • data validity • ethical aspects • investigational medicinal products • safety of subjects

Úvod

Při rozvoji nových metod terapeutické intervence u rozličných onemocnění nabývá klinický výzkum během posledních desetiletí stále větší významnosti. Klinická hodnocení humánních léčivých přípravků dnes patří k důležité součásti klinického výzkumu a vývoje nových diagnostických a terapeutických možností, během nichž vyvstávají v klinické praxi rozličná etická dilemata. Multicentrická klinická hodnocení probíhají na mezinárodní úrovni v mnoha klinických centrech, a protože podmínky poskytování běžné zdravotní péče se v rámci různých zemí liší, je nutné zajistit, aby údaje shromažďované v průběhu klinických hodnocení byly získávány ve všech klinických centrech podle stejných podmínek. Údaje, které jsou předkládány při schvalovaní nových léčivých přípravků příslušným regulačním autoritám[1], musí být spolehlivé, věrohodné a validní. K zajištění srovnatelného posouzení jejich spolehlivos-

MUDr. Anetta Jedličková, Ph.D. (✉)
Katedra filosofie, doktorský obor Aplikovaná etika
Fakulta humanitních studií Univerzity Karlovy
Pátkova 2137/5, 182 00 Praha 8
e-mail: Anetta.Jedlickova@fhs.cuni.cz

[1] Např. regulační autoritou ve Spojených státech je U.S. Food and Drug Administration (FDA), v Evropě jde o Evropskou agenturu pro léčivé přípravky (European Medicines Agency – EMA), v ČR je regulační autoritou Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) apod.

proLékaře.cz | 26.7.2025

ti, věrohodnosti a validity během schvalovacího řízení je provádění klinických hodnocení regulováno celou řadou právních norem a etických požadavků.

Legislativní požadavky na klinický výzkum

Národní legislativy ve státech Evropské unie (EU) vycházejí z nařízení a směrnic Evropského parlamentu a Rady EU. K nejdůležitějším patří nařízení Evropského parlamentu a Rady EU č. 536/2014[1)], směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES[2)] a směrnice Komise 2005/28/ES[3)].

V České republice jsou právní požadavky pro provádění klinického hodnocení léčivých přípravků stanoveny v zákoně č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)[4)], ve znění pozdějších předpisů, tj. ve znění zákona č. 66/2017[5)], a ve vyhlášce č. 463/2021 Sb., o bližších podmínkách provádění klinického hodnocení humánních léčivých přípravků[6)], která je prováděcím právním předpisem novely uvedeného zákona o léčivech č. 378/2007 Sb. V tzv. přechodném období je do 31. ledna 2025 stále platná také prováděcí vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků[7)].

Součást norem vztahujících se k provádění klinického hodnocení v České republice tvoří také pokyny pro klinická hodnocení, známé pod zkratkou KLH, které jsou podzákonnou normou Státního ústavu pro kontrolu léčiv[8)].

Dalším významným dokumentem pro provádění klinických hodnocení je směrnice správné klinické praxe (ICH Guideline for Good Clinical Practice E6, dále jen ICH GCP E6), která byla přijata mezinárodní radou pro harmonizaci (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH) v roce 1996 a revidována v roce 2016 s datem účinnosti 14. června 2017 jako ICH GCP E6(R2)[9)]. Cílem směrnice je zajistit mezinárodní standard pravidel pro provádění klinických hodnocení léčivých přípravků a ochranu subjektů hodnocení[2] a určit podmínky, na jejichž základě by údaje a výsledky klinických hodnocení byly vzájemně akceptovány regulačními autoritami jednotlivých zemí. V současné době probíhá nová revize E6(R3)[10)]; dne 19. května 2023 byl expertní pracovní skupinou schválen návrh revize, který byl následně předán k interním a externím konzultacím v souladu se schvalovacími postupy ICH. V kontextu etiky je v návrhu zdůrazněno, že klinické studie s neadekvátním designem a/nebo nesprávně provedené studie jsou neetické, protože mohou ohrozit bezpečnost účastníků a přinést nedostatečné nebo nespolehlivé důkazy.

Každý člen studijního týmu účastnící se provádění klinického hodnocení musí dodržovat požadavky správné klinické praxe (v praxi je známý anglický ekvivalent Good Clinical Practice – GCP). Pod tímto pojmem rozumíme „soubor podrobných etických a vědeckých požadavků na kvalitu při navrhování, provádění, vykonávání, sledování, auditu, zaznamenávání a analýze klinických hodnocení a při předkládání zpráv o nich, aby se zajistilo, že jsou chráněna práva, bezpečnost a kvalita života subjektů hodnocení a že údaje získané v klinickém hodnocení jsou spolehlivé a robustní“[1)]. Před zahájením klinického hodnocení musí být všichni členové studijního týmu podrobně seznámeni nejen se studijní dokumentací, ale také s požadavky správné klinické praxe, jejichž znalost je k provádění klinického hodnocení nezbytná.

Základní zásady správné klinické praxe vyjádřeny v ICH GCP E6(R2) jsou následující:

1. Klinická hodnocení by měla být prováděna v souladu s etickými principy, které vycházejí z Helsinské deklarace a jež jsou v souladu se správnou klinickou praxí a s právními předpisy.
2. Předtím, než je klinické hodnocení zahájeno, je nutné zvážit předvídatelná rizika a nevýhody v porovnání s očekávaným prospěchem pro jednotlivé subjekty hodnocení a pro společnost. Klinická studie může být zahájena a prováděna jen tehdy, ospravedlňuje-li očekávaný prospěch dané riziko.
3. Práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení jsou nejdůležitějšími hledisky a měly by převažovat nad zájmy vědy a společnosti.
4. Dostupné neklinické a klinické informace o hodnoceném přípravku by měly být dostatečné pro opodstatnění navrhovaného klinického hodnocení.
5. Klinická hodnocení by měla být vědecky spolehlivá a popsaná formou přesného a podrobného studijního protokolu.
6. Klinické hodnocení by mělo být prováděno v souladu se studijním protokolem, který byl předložen a odsouhlasen/doporučen etickou komisí před zahájením klinického hodnocení.
7. Za poskytovanou lékařskou péči a lékařská rozhodnutí týkající se subjektů hodnocení by měl být vždy odpovědný kvalifikovaný lékař.
8. Každá osoba podílející se na provádění klinického hodnocení by měla být kvalifikována svým vzděláním, praxí a zkušenostmi pro provádění příslušných úkolů.
9. Od každého subjektu by měl být před účastí v klinickém hodnocení získán dobrovolný informovaný souhlas.
10. Všechny informace o klinickém hodnocení by měly být zaznamenávány, zpracovávány a uchovávány tak, aby bylo umožněno jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování. Tato zásada platí pro všechny záznamy bez ohledu na typ použitého média.
11. Důvěrnost záznamů, které by mohly identifikovat subjekty hodnocení, by měla být chráněna, při respektování soukromí a zásad důvěrnosti ve shodě s právními předpisy.
12. Výroba, manipulace a skladování hodnocených léčiv by měly být v souladu s příslušnými směrnicemi

[2] Pod pojmem subjekt hodnocení se rozumí „osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného léčivého přípravku, nebo jako člen kontrolní skupiny“[1)].

proLékaře.cz | 26.7.2025

správné výrobní praxe (Good Manufacturing Practice – GMP). Použití hodnocených léčiv by mělo být v souladu se schváleným studijním protokolem.

13. Měly by být zavedeny systémy s postupy zajištění jakosti ve vztahu ke všem aspektům klinického hodnocení. Aspekty, které jsou zásadní pro zajištění ochrany lidského subjektu a spolehlivosti výsledků studie, by měly být středem pozornosti těchto systémů[9].

Je namístě podotknout, že dnešní legislativní předpisy týkající se klinických hodnocení léčiv opakovaně odkazují také na etické zásady, což akcentuje důležitost úsilí o zamezení závažných negativních etických implikací vznikajících důsledkem provádění klinického výzkumu.

Etické požadavky na klinický výzkum

Až do poloviny 20. století chyběly nejen právní normy, ale také etické standardy, které by definovaly principy klinického výzkumu zahrnujícího lidské subjekty. V historii se uskutečnila celá řada vědeckých experimentů a lékařských výzkumů, které se prováděly bez jakýchkoliv pravidel a kontroly. Připomeňme neetické experimenty, jež se uskutečňovaly během 2. světové války v zajateckých a koncentračních táborech a jež následně, zejména v souvislosti s norimberským procesem, přiměly odborníky k nutnosti o etice výzkumu nejen diskutovat, ale především ustanovit závaznou regulaci výzkumů s účastí lidských subjektů a nastolit mezinárodně platná pravidla, jimiž by se průběh biomedicínského výzkumu řídil.

Etické aspekty klinického výzkumu nabývají rozvojem medicíny a terapeutických možností na důležitosti a nelze je opomíjet. Níže je shrnut historický vývoj zásadních etických kodexů a směrnic souvisejících s klinickým výzkumem v pořadí, v němž byly postupně přijímány a uváděny do praxe.

Norimberský kodex

Základní pravidla týkající se etiky klinického výzkumu poprvé ustanovil Norimberský kodex, jenž vznikl v návaznosti na norimberský proces v roce 1947. Byl v něm stanoven dobrovolný souhlas účastníka klinického výzkumu jako jeden ze základních požadavků jeho účasti ve výzkumu, včetně specifikace podmínek, za kterých může být souhlas s účastí udělen. V Norimberském kodexu je zdůrazněna osobní povinnost a odpovědnost výzkumníka při udělení dobrovolného souhlasu účastníka klinického výzkumu. Dále byly v kodexu stanoveny požadavky na kvalifikaci výzkumníků a na povinnost minimalizovat riziko a zdravotní poškození účastníků klinického výzkumu. V Norimberském kodexu je také zdůrazněna možnost účastníka svou účast v klinickém výzkumu kdykoliv svobodně ukončit a také povinnost výzkumníka ukončit výzkum v kterékoliv fázi, jestliže má důvodné podezření se domnívat, že další pokračování výzkumu by mohlo způsobit ublížení na zdraví, postižení nebo smrt účastníka klinického výzkumu[11]. V Norimberském kodexu byly poprvé specifikovány etické požadavky na ochranu účastníků klinického výzkumu, a patří tedy po právu k historicky nejdůležitějším etickým kodexům souvisejících s klinickým výzkumem[12].

Ženevská deklarace

Ženevská deklarace byla přijata Valným shromážděním Světové lékařské asociace (World Medical Association – WMA) v roce 1948 jako revize Hippokratovy přísahy a byla považována za její novelizaci v souladu s vývojem doby. Dokument je známý jako Ženevský lékařský slib a byl opakovaně revidován. Důraz klade zejména na ochranu lidského života a za nejvýznamnější kritérium, na které má lékař při své praxi dbát, považuje zdraví pacientů (v dřívějších verzích deklarace také život pacientů). V uvedeném slibu je rovněž uvedeno, že ani nátlak a vyhrožování nesmí donutit lékaře k tomu, aby své lékařské znalosti obrátil proti člověku[13]. V klinických hodnoceních lze občas náznaky určitého nátlaku v klinických centrech vystopovat jak ze strany hlavních zkoušejících[3], tak ze strany pracovníků farmaceutických společností, a to zejména v souvislosti s nedostatečným či opožděným náborem subjektů hodnocení[12].

Mezinárodní kodex lékařské etiky

Mezinárodní kodex lékařské etiky (World Medical Association International Code of Medical Ethics) byl přijat WMA v roce 1949 a následně několikrát revidován. Stanovil tři oblasti povinností lékaře – všeobecné etické povinnosti lékaře, povinnosti lékaře vůči pacientům a povinnosti vůči kolegům[14].

Navzdory poválečnému úsilí v letech 1947–1949, aby na etiku v biomedicínském výzkumu byl kladen důraz, probíhaly také po ustanovení základních etických pravidel v uvedených dokumentech další eticky sporné výzkumy rovněž ve druhé polovině 20. století (např. Tuskegee Syphylis study, ve které byl v průběhu 40 let sledován přirozený průběh onemocnění lues u chudých Afroameričanů bez nasazení jakékoliv léčby[15], dále experimenty s virem hepatitidy u mentálně postižených dětí ve Willowbrooku[16] a jiné výzkumy). Připomeňme, že v roce 1947, kdy vznikl Norimberský kodex, byl penicilin potvrzen jako účinná léčba lues, a přesto pokračovala Tuskegee Syphylis study až do roku 1972[12].

Helsinská deklarace

Helsinská deklarace byla přijata v roce 1964 na 18. zasedání Světové lékařské asociace v Helsinkách. Stanovila

[3] Zkoušejícím je lékař, který odpovídá za průběh klinického hodnocení v daném místě hodnocení. Pokud klinické hodnocení v jednom místě hodnocení provádí tým osob, označuje se zkoušející, který vede tým těchto osob, jako hlavní zkoušející[4].

proLékaře.cz | 26.7.2025

etické principy, pravidla a cíle biomedicínského výzkumu zahrnujícího lidské subjekty. Helsinská deklarace byla rovněž opakovaně revidována a doplňována, poslední revize proběhla v říjnu 2013 v Brazílii[17]. V Helsinské deklaraci je mezi jiným zdůrazněno, že povinností lékařů, kteří se účastní lékařského výzkumu, je chránit život, zdraví, důstojnost, integritu, právo na sebeurčení, soukromí a osobní data subjektů hodnocení. Odpovědnost za ochranu subjektů hodnocení leží vždy na lékaři nebo jiném zdravotnickém profesionálovi, nikoliv na subjektech hodnocení, byť byl jejich souhlas k účasti na výzkumu udělen. Každému klinickému výzkumu s účastí lidských subjektů musí předcházet pečlivé vyhodnocení předvídatelných rizik a zátěží pro zúčastněné jednotlivce i skupiny ve srovnání s předpokládaným prospěchem pro ně i další jednotlivce nebo skupiny postižené zkoumanou nemocí či stavem. Je třeba zavést opatření k minimalizování rizik a rizika musí výzkumníci trvale monitorovat, vyhodnocovat a dokumentovat. Lékaři by neměli provádět vědecké studie zahrnující lidské subjekty, pokud si nejsou jisti, že rizika byla adekvátně zhodnocena a lze je uspokojivě zvládnout. Když lékaři shledají, že rizika převažují nad potenciálními přínosy, nebo že již získali přesvědčivý důkaz o konečných výsledcích, musí zvážit, zda mají ve studii pokračovat, modifikovat ji, nebo dokonce okamžitě zastavit.

Na zasedání Rady WMA v dubnu 2022 byla ustavena pracovní skupina, která zahájila další revizi Helsinské deklarace. K projednávání revize jsou plánována regionální setkávání expertů v dané problematice v různých zemích[17].

Helsinská deklarace je určena především pro lékaře zabývajícími se výzkumem s účastí lidských subjektů, avšak WMA vyzývá v deklaraci všechny účastníky, kteří se podílejí na lékařském výzkumu, aby přijali zásady, které jsou v Helsinské deklaraci ustanoveny.

Ve všech verzích Helsinské deklarace přijatých po roce 1996 způsobil intenzivní diskuse na mezinárodní úrovni především sporný článek 29 (v poslední verzi jde o článek 33), který popisuje možnosti použití placeba v klinickém hodnocení[12]. Z etického hlediska je při použití placeba v klinickém hodnocení nutné věnovat bezpečnosti subjektů hodnocení zvýšenou pozornost.

Belmontská zpráva

V USA vznikla podepsáním příslušného zákona (National Research Act) v roce 1974 Národní komise pro ochranu lidských subjektů účastnících se biomedicínského a behaviorálního výzkumu (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research), která si kladla za cíl určit etická pravidla pro biomedicínský výzkum, stanovit pravidelný dohled nad výzkumem a určit pravidla jeho regulace. Poprvé tím vznikl závazný legislativní požadavek na fungování systému etického dohledu a vymezil se pojem Institutional Review Boards – IRB (název pro etické komise v USA). V roce 1979 vydala komise významný dokument – Belmontskou zprávu (The Belmont Report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research)[18], který kromě vytýčení tří základních etických principů (respekt k osobám, princip dobřečinění – beneficence a princip spravedlnosti) řeší také problematiku informovaného souhlasu, výběr vhodných subjektů hodnocení a etické posuzování biomedicínského výzkumu, včetně nutnosti posuzování poměru rizika a přínosu daného výzkumu[12].

Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské subjekty

Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské subjekty (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects) byly přijaty Radou pro mezinárodní organizaci lékařských věd (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) ve spolupráci se Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization – WHO) v roce 1993 v Ženevě a revidovány v letech 2002 a 2016. Po poslední revizi se nepatrně pozměnil název směrnic na International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans[19].

Směrnice navazují na zásady Helsinské deklarace a opakovaně zdůrazňují nutnost dodržování etických principů. Původně se jednalo o soubor 21 směrnic, po poslední revizi jich je celkem 25 a zabývají se etickou odůvodnitelností a vědeckou oprávněností výzkumu, ochranou práv účastníků výzkumu, přínosy a riziky výzkumu, problematikou informovaného souhlasu, ochranou zranitelných skupin, odškodněním účastníků, výběrem kontrolní skupiny, povinností zadavatele poskytovat lékařskou péči během klinického hodnocení i po jeho ukončení, problematikou placeba, střetem zájmů či podmínkami výzkumu souvisejícího se zdravím a zmírněním dopadu na zdraví v případě katastrof způsobených zemětřesením, tsunami, vojenskými konflikty nebo vypuknutím nemocí. V etických směrnicích je rovněž zdůrazněna důležitá role etických komisí při schvalování výzkumů, při dohledu nad jejich prováděním a při posuzování vědeckých i etických aspektů biomedicínských výzkumů[19]. Ze zkušeností z praxe lze potvrdit, že při posuzování etických aspektů klinických hodnocení etickými komisemi je nepochybně prostor pro vylepšování[12].

Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Úmluva o lidských právech a biomedicíně

Členské státy Rady Evropy a Evropské společenství přijaly v roce 1997 v Oviedu Úmluvu na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Úmluvu o lidských právech a biomedicíně (dále jen Úmluva). Cílem Rady Evropy bylo stanovit a harmonizovat opatření k zajištění základních práv a svobod osob podrobujících se zákrokům v souvislosti s aplikací biologie, medicíny a výzkumu. Úmluva vstoupila v platnost 1. prosince 1999. V České

proLékaře.cz | 26.7.2025

republice byla Úmluva ratifikována v červnu 2001 a je platná od 1. října 2001.

V souvislosti s problematikou klinického hodnocení je v kapitole I, v článku 2 zdůrazněna nadřazenost zájmů a blaha lidské bytosti nad zájmy společnosti nebo vědy. Oblast vědeckého výzkumu je dále specifikována v kapitole V, v článku 15 a ochrana osob zapojených do vědeckého výzkumu je stanovena v téže kapitole v článku 16 a v článku 17[20]. Je důležité zdůraznit, že se jedná o právně závaznou mezinárodní normu s významným přesahem na etické požadavky. Cílem úmluvy je ochrana práv člověka a zajištění lidské důstojnosti a nedotknutelnosti základních práv a svobod jedince. V praktické rovině znamenají požadavky Úmluvy pro lékaře provádějící klinický výzkum například skutečnost, že kvalifikovaná etická rozvaha o správném terapeutickém postupu a o předepsání vhodného léčivého přípravku, a to včetně hodnoceného léčivého přípravku v klinických hodnoceních, musí být zvažována s ohledem na blaho konkrétního člověka a vždy s posouzením poměru risk/benefit[12].

Etické principy

Významnou roli při zajištění ochrany práv, lidské důstojnosti a svobody všech účastníků výzkumu má dodržování čtyř základních bioetických principů, které jsou v medicíně a v klinickém výzkumu běžně aplikovány. Jedná se o princip beneficence, princip nonmaleficence, princip spravedlnosti a princip respektu k autonomii člověka. Účelem principů je vytvořit teoretická východiska pro konkrétní aplikaci v praxi[21]. Při řešení eticky dilematických situací je nutné nejen v běžné klinické praxi, ale také v biomedicínském výzkumu vést kvalifikovanou etickou rozvahu, při níž je kromě posouzení všech dostupných informací a zvážení nabízejících se řešení za konkrétních okolností dané situace nutné vycházet z etických principů.

Etický princip beneficence apeluje na využívání klinického výzkumu pouze ve prospěch jedince a společnosti a na maximalizaci přínosů pro jedince a společnost. Princip nonmaleficence vyžaduje minimalizaci rizik, vyhodnocování poměru risk/benefit, a to vždy ex ante, nikoli ex post, předcházení vzniku individuální a kolektivní újmy a ochranu fyzické a duševní nedotknutelnosti. Princip spravedlnosti spočívá ve spravedlivém rozdělení přínosů a rizik pro všechny účastníky výzkumu, v zajištění spravedlivého přístupu, stejných práv, rovných příležitostí, rovnosti podmínek při rozhodování, v zamezení nespravedlivé podjatosti, diskriminace a stigmatizace a také v dodržování rovnováhy mezi protichůdnými zájmy a cíli či v dodržování zásady proporcionality mezi prostředkem a účelem. Princip respektu k autonomii člověka je založen na respektování svobodné vůle a rozhodnutí účastníků klinického výzkumu, na vyloučení jejich ovlivňování či manipulace, na umožnění jednotlivcům činit odůvodněná informovaná rozhodnutí, na respektu k jejich hodnotovému systému, na respektování lidské důstojnosti a ochraně jejich práv a svobod.

Je nutné mít na paměti, že v praxi často dochází ke konfliktu mezi jednotlivými etickými principy, který je potřeba řešit jejich individuálním vyvažováním, posouzením poměru risk/benefit v konkrétní situaci, a to ve spojitosti s terapeutickým cílem příslušné léčebné intervence vycházející z klinického výzkumu, s posouzením kvality následného života každého pacienta a s respektem k jeho preferencím[22]. Byť se etické principy vyznačují srozumitelností a univerzální použitelností, teorie principů je v odborném diskurzu podrobována kritice[23, 24]. Diskutována je přiměřenost aplikace jednotlivých principů na reálné případy v praxi, netransparentnost rozhodovacího procesu aplikace teorie principů, tedy neuspokojivá legitimita postupů, kterými při etické rozvaze dochází k adekvátnímu výběru, preferenci a aplikaci jednotlivých principů. Někteří autoři navrhují celou řadu dalších etických principů; v kontextu klinických hodnocení uveďme následujících sedm etických zásad, které poskytují systematický rámec pro posouzení, zda je klinický výzkum prováděn v souladu s etickými požadavky: 1. společenská nebo vědecká hodnota výzkumu, 2. vědecká validita, 3. spravedlivý výběr subjektů hodnocení, 4. příznivý poměr risk/benefit, 5. nezávislé přezkoumávání, 6. informovaný souhlas a 7. respekt k potenciálním a zařazeným subjektům hodnocení[25].

Další etické přístupy

K zajištění vyvážené etické reflexe při řešení etických dilemat jsou v rámci klinického výzkumu kromě etických principů využívány také další metodologické přístupy. Při expertním hodnocení eticky sporné kazuistiky napomáhá pluralita etických teorií, jejich důsledná konfrontace i vzájemně se doplňující různost k identifikaci relevantních hodnot a nalezení řešení, která jsou za daných okolností eticky nejpřijatelnější. Mezi základní etické teorie, které slouží jako metodologické přístupy při řešení etických dilemat, patří deontologická etika, utilitaristická etika a etika ctností.

- **Deontologická etika** se zaměřuje na rozhodování a následné jednání v návaznosti na pevně stanovené mravní zásady, z nichž plyne mravní závaznost. K deontologické etice náleží I. Kant, podle něhož je mravní zákon založen výlučně na rozumu, je zcela nezávislý na smyslovosti, subjektivních důvodech či motivech jednajícího, a je tak univerzálním a objektivním morálním principem platným pro všechny rozumné bytosti, jakož i zásadou, z níž plyne mravní závaznost pro jednání každé rozumné bytosti. Kant tento objektivní princip formuluje kategorickým imperativem: „… jednej jen podle té maximy, o níž můžeš zároveň chtít, aby se stala obecným zákonem“[26].
- V **utilitaristické etice** závisí hodnota jednání na jeho užitečnosti (užitku). Utilitarismus patří k teleologickým přístupům, u nichž se morální správnost jednání posuzuje podle cílů a důsledků, kvůli nimž své jednání jednající realizuje. Utilitaristická etika vychází z předpokladu, že morálně správné jednání přináší nejlepší

proLékaře.cz | 26.7.2025

možné důsledky (konsekvencialistický aspekt utilitarismu) a maximalizuje štěstí, tj., přinese co největší množství štěstí maximálnímu počtu lidí. Správné jednání má tendenci štěstí podporovat, nesprávné jednání má tendenci štěstí redukovat (eudaimonistický aspekt utilitarismu)[27].

Kromě utilitaristického konsekvencialismu připomeňme také neutilitaristický konsekvencialimus, jenž sice pracuje s konceptem důsledků, neredukuje je však pouze na důsledky jednání, ale zvažuje také důsledky motivů jednání, úmysly a postoje jednajícího mravního subjektu. Jako příklad uveďme etiku sociálních důsledků[28].

- **Etika ctností** se zaměřuje na osobnost jednajícího a jeho charakter. Hodnota jednání spočívá ve vnitřních hodnotách jednajícího založených na ctnostech. Ctnost je součástí charakteru, jedná se o neměnnou výbavu osobnostního profilu jedince, která je mu vlastní. Ctnost je dispozice jednajícího, díky níž je schopen rozpoznat, jak má v dané situaci správně rozhodnout a jednat. Etika ctností nepřináší žádné normy jednání, je nutné vnímat, mít příslušný cit a rozpoznat, co je pro danou situaci dobré, rozhodnout se v souladu s tímto poznáním a následně podle něj také jednat[29].

Detailnímu popisu etických teorií se věnuje celá řada autorů, pro bližší informace viz např.[30–32]. Specificky na etickou problematiku biomedicínského výzkumu se zaměřil ve své práci London[33].

V bioetice zajímají významné místo také etické přístupy, které vycházejí z kvality vztahu lidí, jejich vzájemnosti a dialogu, jako je např. etika založená na filozofii setkání s druhým člověkem, vzájemné blízkosti a odpovědnosti za něj, kterou se zabýval E. Lévinas[34]. K dalším patří etika založená na filozofii individuálního vztahu s druhou osobou, které se věnoval M. Buber[35], či etika péče, která zdůrazňuje, že kvalita vzájemných vztahů stojí na ohleduplnosti, důvěře, vnímavosti vůči potřebám jiných a odpovědnosti[36]. Rozhodování a jednání v bioetice vychází rovněž z etiky odpovědnosti ve smyslu prospektivní odpovědnosti, která podle H. Jonase zakládá také etický princip předběžné opatrnosti. Základní motivující silou, jejíž prostřednictvím etika odpovědnosti může ovlivnit lidské jednání v praxi, je obava o předmět naší odpovědnosti[37].

Dalším z přístupů, který se při řešení etických dilemat nabízí, je kazuistická metoda (casuistry), která za základ etické rozvahy považuje postupy založené na paradigmatech a analogiích, tedy srovnávání a hledání podobností s modelovými (paradigmatickými) případy, jež vedou k formulaci odborného názoru s vyvozením pravidla, které se na danou situaci vztahuje a na základě argumentu analogie následně slouží jako vodítko pro aplikaci na obdobné případy[38]. Ze širšího pohledu se spíše jedná o analýzu správné praxe prezentované v modelových případech než o vedení konkrétní etické rozvahy, která by specificky vystihovala určitou situaci. V klinickém výzkumu je uplatnění kazuistické metodologie problematické, a proto také méně významné než v běžné klinické praxi.

Etické rozhodnutí bývá založené na konsenzu všech aktérů účastnících se etického rozvažování, probíhá tedy na základě odborného diskurzu, k němuž jsou při vytváření a výměně etických argumentů nutné patřičné morální kompetence, což vyžaduje náležité znalosti rozličných etických přístupů, schopnost správně a vhodně je vzájemně konfrontovat, zvažovat míru a závažnost jednotlivých okolností a nabízejících se možností, hodnot, preferencí, rizik, cílů, důsledků a následků, a to v rámci každého etického dilematu zcela individuálně.

Etické aspekty klinických hodnocení léčivých přípravků

Klinický výzkum přináší celou řadu etických konotací. **První okruh významných etických aspektů** se týká zamyšlení nad přínosem a rizikem provádění klinických hodnocení. Při posuzování poměru risk/benefit nutí k zamyšlení otázka, pro koho a v jaké míře vzájemného propojení mají výsledky klinického výzkumu znamenat přínos: pro nemocné pacienty a jejich blaho, pro lékaře-výzkumníky a jejich vědeckou prestiž či finanční ohodnocení, pro farmaceutické společnosti a jejich zisky nebo pro společnost jako celek. Největší riziko pro subjekt hodnocení je ohrožení jeho bezpečnosti a také zátěž, kterou podstupuje během klinického hodnocení formou častějších kontrolních návštěv, častějších laboratorních odběrů či různých diagnostických vyšetření (biopsie, punkce, radiodiagnostické vyšetření apod.), které jsou nevyhnutelné nad rámec běžné klinické praxe. Neméně významné je také časové hledisko: Potenciální přínosy jsou očekávány v delším časovém horizontu, zatímco zátěži jsou účastníci klinického výzkumu vystavováni už v samotném průběhu klinického hodnocení. Je diskutabilní, do jaké míry je skutečně možné posouzení poměru přínosů a rizik pro subjekt hodnocení v situacích, v nichž je jeho rozhodování o účasti v klinickém hodnocení ovlivněno nepříznivým zdravotním stavem, strachem či obavami o budoucnost, případně kvalitou vztahu k lékaři. V klinické praxi nelze předem exaktně určit maximalizaci přínosů a minimalizaci újmy v každé situaci a je diskutabilní, zda je lze alespoň do určité míry anticipovat. K dalším otázkám k diskusím patří, zda lze zabránit lidskému pochybení s následkem poškození člověka, případně za jakých podmínek je přípustné, je-li to vůbec přípustné, vystavit jedince riziku poškození z důvodu potenciálního přínosu pro některou jinou výše uvedenou skupinu možných příjemců přínosů. Jedná se o důležité etické aspekty, nad kterými je nutné se při provádění klinických hodnocení zamýšlet a důsledně zvažovat zařazení každého individuálního pacienta do klinického hodnocení. Z etického hlediska musí být jakákoliv rizika komplikací souvisejících s léčbou v rámci klinických hodnocení vyvážena přínosem pro pacienta.

proLékaře.cz | 26.7.2025

Cílem provádění výzkumů s účastí lidských subjektů, které vycházejí z konceptu prosazování obecného dobra, je zajistit, aby základní sociální struktury společnosti měly znalosti a prostředky nezbytné k zabezpečení a prosazování základních zájmů členů společnosti. Potřebné znalosti často nejde získat jinými prostředky než klinickým výzkumem; jedná se o výzkumný či společenský imperativ, který umožňuje provádět výzkum jako společnou spolupráci všech zúčastněných stran. Způsob, kterým je cíl výzkumu uskutečňován, však musí respektovat status svobodného a rovného postavení jednotlivců. Jen tak lze zajistit, že získané informace a znalosti umožní spravedlivě chránit a prosazovat práva a zájmy členů společnosti[33)].

Druhý okruh potenciálních etických implikací tvoří problematika užívání placeba.

Je nutné se zamýšlet, zda je eticky přípustné podat nemocnému pacientovi placebo v situacích, v nichž je k dispozici dostupná terapie. Přínos, rizika, zátěž a efektivitu nového terapeutického postupu či zákroku je nutné testovat a porovnávat s prokazatelně nejlepšími současnými postupy. V případech, v nichž neexistují žádné ověřené preventivní, diagnostické či léčebné intervence, je použití placeba, případně neléčení, přípustné. Avšak k zamyšlení se nabízí celá řada dalších otázek, například jakým způsobem lze zajistit, aby nebylo použití placeba za účelem posouzení účinnosti či bezpečnosti nějakého terapeutického postupu zneužito v případech, v nichž je z pádných a rozumných vědeckých metodických důvodů proveden méně efektivní terapeutický zákrok, než je ten, který je prokazatelně nejlepší, případně, jakým způsobem lze objektivně posoudit pádné a rozumné vědecké důvody. Další otázkou je, zda vůbec lze zajistit, aby užití placeba nepředstavovalo riziko závažné a nezvratné újmy, jak je vyžadováno v článku 33 Helsinské deklarace z roku 2013[17)]. Nad podobnými aspekty je nutné se předem odpovědně zamýšlet, a to již při vytváření designu klinických studií, následně také při jejich schvalování, provádění i kontrole.

Podobné problematické otázky se týkají bezpečnosti tzv. wash-out periody, během níž není pacientovi podávána žádná léčba před zahájením terapie hodnoceným léčivým přípravkem s cílem vymizení účinků předchozího podávaného přípravku. Je nutné pečlivé zvažování, zda prodleva v podání účinné léčby během wash-out periody nemá vliv na bezpečnost subjektu hodnocení a nemůže způsobit jakékoliv jeho poškození.

Další okruh témat, která vyvolávají etické obavy, je zařazování specifických[4] nebo zranitelných[5] skupin subjektů hodnocení do klinických hodnocení. Klinické hodnocení lze provádět u osob ze specifické skupiny jen v případech, v nichž tyto osoby poskytnou svobodný a informovaný souhlas a existují vědecky podložené důkazy opravňující k předpokladu, že jejich účast v klinickém hodnocení bude mít přímý léčebný nebo zdravotně preventivní přínos, který převáží nad souvisejícími riziky a zátěží, nebo pokud zařazení do klinického hodnocení bude pro tyto osoby jedinou možností stabilizace, popřípadě zlepšení nepříznivého zdravotního stavu[4)]. Nabízí se otázka, do jaké míry je účinná ochrana těchto účastníků výzkumu před zneužíváním jejich účasti v klinickém hodnocení. Zamyšlení a etické zdůvodnění vyžadují také další související témata: možnost či nemožnost objektivní specifikace konkrétních podmínek zařazení zranitelných osob do klinického výzkumu, například u nezletilých osob se může jednat o rozdílnou míru schopností porozumět podaným informacím o výzkumu, stanovení rozsahu kontrol dodržování požadovaných podmínek v praxi a jejich sporná proveditelnost. Okolnostem provádění klinického hodnocení u osob ze zranitelných skupin, včetně nezletilých subjektů hodnocení, těhotných či kojících žen, starších osob nebo osob se vzácnými onemocněními, musí být věnována důsledná pozornost.

Zvláštní ochranu vyžadují rovněž osoby neschopné vyjádřit svůj souhlas s účastí ve výzkumu. Podle článku 17 Úmluvy může být proveden výzkum s účastí osoby, která není schopna vyjádřit souhlas, pouze pokud mohou výsledky výzkumu přinést skutečný a přímý prospěch pro zdraví dotyčné osoby, dále nelze-li výzkum srovnatelného účinku provádět na jednotlivcích schopných dát souhlas a pokud zúčastněná osoba neprojevuje nesouhlas se svou účastí ve výzkumu. V případech, v nichž výzkum nepřináší přímý prospěch pro zdraví dotčené osoby, lze výzkum povolit pouze výjimečně. Výzkum v takových situacích musí představovat pouze minimální riziko a minimální zátěž pro dotčeného jedince a cílem výzkumu musí být podstatné zlepšení vědeckého poznání zdravotního stavu či nemoci dotyčného a získání výsledků, které mohou přinést prospěch jiným osobám ve stejné věkové kategorii nebo postiženým stejnou nemocí nebo poruchou či osobám ve stejném zdravotním stavu[20)].

Neméně důležitou oblastí je proces získávání informovaného souhlasu a způsob a míra informování pacienta o aspektech klinického hodnocení odpovědným lékařem. Zkoušející je povinen před zařazením každého subjektu hodnocení do klinického hodnocení získat po řádném informování písemný informovaný souhlas subjektu hodnocení, případně, je-li to relevantní, písemný informovaný souhlas jeho zákonného zástupce.

[4] Do specifických skupin subjektů hodnocení patří osoby nacházející se ve vazbě, zabezpečovací detenci nebo ve výkonu trestu odnětí svobody, osoby pobývající v zařízení ústavní péče a osoby, jejichž svéprávnost byla omezena soudem[4)].

[5] Mezi zranitelné osoby patří osoby, jejichž ochota dobrovolně se účastnit klinického hodnocení může být nepřiměřeně ovlivněna očekáváním prospěchu spojeného s účastí ve studii nebo represivní odezvou ze strany vyšších členů hierarchické struktury v případě odmítnutí účasti. Příkladem členů skupiny s hierarchickým uspořádáním jsou studenti medicíny, farmacie, stomatologie, ošetřovatelství, podřízený nemocniční a laboratorní personál, zaměstnanci ve farmaceutickém průmyslu, příslušníci ozbrojených sil a osoby v nápravných zařízeních. Dalšími zranitelnými subjekty jsou nemocní s nevyléčitelnými nemocemi, osoby v pečovatelských domech, nezaměstnaní nebo žebráci, nemocní v naléhavých situacích, etnické menšiny, bezdomovci, kočovníci, uprchlíci, nezletilé osoby a osoby neschopné poskytnout souhlas s účastí v klinickém hodnocení[9)].

proLékaře.cz | 26.7.2025

Jako důkaz slouží vlastnoruční podepsání a datování informovaného souhlasu subjektem hodnocení. Při získávání informovaného souhlasu nesmí být subjekt hodnocení nepatřičně ovlivňován k účasti nebo k pokračování v klinickém hodnocení. Je diskutabilní, zda a jak lze zajistit, aby byl subjekt hodnocení skutečně dostatečně informován a náležitě poučen do té míry, aby se byl následně schopen o své účasti v klinickém hodnocení svobodně a dobrovolně rozhodnout. Důvodů k etickým obavám je hned několik: Formuláře informovaného souhlasu jsou dnes na jednorázové přečtení a pochopení velmi dlouhé, zkoušející mají na podrobné vysvětlování všech informací nedostatek času, pacienta navíc sužují rozličné symptomy nemoci, často trpí bolestí, může mít obavy svou účast v klinickém hodnocení odmítnout, protože vnímá, že jeho postavení vůči lékaři není rovnocenné. U nezletilých subjektů hodnocení požaduje Státní ústav pro kontrolu léčiv podepsání písemných informací pro pacienty pro věkové skupiny 12–14 a 15–17 let. Podpisem písemných informací nezletilý stvrzuje svou svobodnou vůli účastnit se klinického hodnocení. Mladší nezletilí jedinci mohou podepsat informovaný souhlas spolu s rodiči, aby tak vyjádřili svou vůli účastnit se klinického hodnocení, podpis těchto nezletilých však není povinný[39)].

Další důležitou oblastí, jež má potenciál způsobit závažné etické implikace, je manipulace, skladování a výdej hodnocených léčivých přípravků. Nikoliv ojediněle lze v klinických centrech při auditech pozorovat, že podmínky uchovávání hodnoceného léčivého přípravku nejsou v souladu s instrukcemi zadavatele klinické studie, léčiva po době použitelnosti jsou skladována společně s léčivými přípravky určenými k výdeji, neprobíhá řádná kontrola zacházení s hodnoceným léčivem, záznamy o vydaném a vráceném hodnoceném léčivu jsou neúplné či obsahují chybné údaje, případně dojde k výdeji jiného hodnoceného léčiva, než přidělil příslušný systém randomizace.

V neposlední řadě vyvolává etické úvahy také obtížnost schvalování klinických výzkumných projektů. K zamyšlení a odborným diskusím se nabízí hned několik důležitých témat: Kdo je kompetentní nezávisle a objektivně posoudit, zda jsou rizika výzkumu přiměřená očekávanému přínosu, nebo jak lze v praxi objektivně posoudit oprávněnost předpokládaného vědeckého přínosu klinického hodnocení a vyhodnotit významnost cíle výzkumu v souvislosti s jeho etickou přijatelností, a tedy opodstatněnost provádění klinického hodnocení, aby se posuzování nestalo pouhou formalitou? K dalším praktickým otázkám patří zamyšlení nad prostředky, jimiž je možné provádět vědeckou a etickou kontrolu klinického výzkumu. Nelze automaticky předpokládat, že výzkum dokonalý z vědeckého hlediska je také etický. Není proto možné oddělit vědeckou kontrolu od kontroly etické. Vždy však platí, že výzkum neopodstatněný z vědeckého hlediska je považován za výzkum neetický. Každý výzkumný projekt musí být před zahájením schválen příslušnou etickou komisí, která by všechny uvedené aspekty měla odpovědně posoudit. Do jaké míry je ovšem účinné posouzení skutečně možné, zůstává otázkou.

Etických aspektů, které provádění klinických hodnocení přináší, je nepochybně celá řada. Mimo již uvedené lze například zmínit způsob a proces náboru vhodných subjektů hodnocení, výši finanční kompenzace subjektům hodnocení jako náhradu za čas nebo výdaje v souvislosti s jejich účastí v klinickém hodnocení, výši finanční kompenzace studijním týmům, platby za doporučení vhodných pacientů jako kompenzace za úsilí při získávání subjektů hodnocení nebo obavy ze střetu zájmů. Všechny vyjmenované aspekty mají potenciál ohrozit kvalitu výzkumu, vystavit subjekty hodnocení závažným rizikům a negativně ovlivnit validitu dat, je proto nutné se etickými otázkami odpovědně zabývat ve všech fázích výzkumu: před zahájením klinického hodnocení, v jeho průběhu, během analýzy dat i při prezentaci výsledků z klinického výzkumu.

Kazuistika 1

Během auditu správné klinické praxe v klinickém centru jedné z evropských zemí bylo zjištěno, že subjekt hodnocení obdržel jiné hodnocené léčivo, než mu bylo přiděleno automatizovaným elektronickým systémem pro zařazování a randomizaci subjektů hodnocení a přidělování léčby (Interactive Voice Response Systems – IVRS). Po důkladném pátrání se zjistilo, že důvodem záměny nebylo pouhé nedopatření, nepozornost či přehlédnutí. Při zdlouhavém šetření, jehož se zúčastnili hlavní zkoušející s celým studijním týmem, další zdravotnický personál oddělení a pracovníci nemocniční lékárny, bylo zjištěno, že lékařem předepsaný hodnocený léčivý přípravek byl v lékárně řádně vyzvednut, avšak na operační sál již nebyl doručen; cestou byl ztracen, zničen či ukraden[6]. Zkoušejícím lékařem byl z tohoto důvodu zvolen v časové tísni náhradní postup. Pacient obdržel hodnocený přípravek, který měl lékař v zásobě jako nespotřebované léčivo od jiného pacienta v dané klinické studii. Po následném odslepení aplikovaného léčiva se však zjistilo, že pacient neobdržel hodnocený léčivý přípravek ve stejné léčebné větvi, do které měl být zařazen systémem IVRS.

Kazuistika 2

Při auditu v klinickém centru bylo zjištěno, že do klinického hodnocení byli zařazováni také pacienti, kteří nesplňovali všechna vylučovací kritéria. Jednalo se o požadavek neabsolvování předchozí specifické léčby daného onemocnění. Zkoušející lékař zdůvodňoval své počínání dobrým úmyslem pomoci všem svým pacientům, nikoliv pouze těm, kteří plně splňovali požadovaná zařazovací a vylučovací kritéria a nebyli konkrétním způsobem léčeni. Rozhodl se proto pro dané klinické hodnocení nepovolený typ předchozí terapeutické

[6] Pracovník, který měl léčivo po vyzvednutí z lékárny doručit zkoušejícímu lékaři, již v době klinického auditu ve zdravotnickém zařízení nepracoval, nebylo proto možné získat od něj další informace.

proLékaře.cz | 26.7.2025

kombinace zamlčet a nezaznamenat do studijní dokumentace vedené v klinickém centru. Předmětná terapie však byla řádně zaznamenána ve zdravotní dokumentaci pacientů před obdobím jejich zařazení do klinického hodnocení.

Diskuse ke kazuistikám

Obě kazuistiky se s ohledem na zaměření periodika zaměřují na nedodržení stanovené terapie hodnoceným léčivým přípravkem. Z obou kazuistik vyplývá, že nedodržením správných postupů došlo k použití hodnoceného léčiva za jiných podmínek, než bylo požadováno designem klinického hodnocení a studijní dokumentací schválenou příslušnými regulačními autoritami a etickými komisemi. Ačkoliv byl v obou případech úmysl rozhodnutí zkoušejících lékařů dobrý, důsledky rozhodnutí a dopady následného jednání mohly být závažné.

První skupina důsledků se týká ohrožení bezpečnosti osob. Na prvním místě potenciálních důsledků v této skupině je nutné uvést poškození subjektů hodnocení, kterým bylo aplikováno léčivo v rozporu s požadavky klinické studie, popřípadě možné nežádoucí interakce s předchozím typem léčby. Dalším důsledkem s větší šíří etických dopadů je ohrožení bezpečnosti početné skupiny pacientů, kteří budou dané léčivo užívat po jeho případném zaregistrování, proběhne-li registrace na základě analýzy nerelevantních dat shromážděných v průběhu klinického hodnocení a po určení nevalidního bezpečnostního profilu léčiva.

V první kazuistice jsou při zneužití ztraceného hodnoceného léčiva a při jeho zcela nekontrolovatelném následném použití ohroženy nezanedbatelným rizikem další neznámé osoby, což může mít značné etické implikace.

Druhou skupinu důsledků tvoří integrita a validita údajů shromažďovaných a zpracovávaných během klinických hodnocení. V obou případech došlo k odhalení závažného porušení studijního protokolu až při kontrole dodržování správné klinické praxe v průběhu auditů. Což znamená, že pokud by rutinní audity správné klinické praxe v daných centrech neproběhly, k detekci použití nesprávné studijní medikace v auditovaných klinických hodnoceních by nedošlo a úspěšnost léčby daným léčivem by byla vyhodnocována na základě chybných údajů. Lze tedy jednoznačně učinit závěr, že v takovém případě by byla bezpečnost a účinnost hodnoceného léčiva po statistickém zpracování chybných dat určena nesprávně. Vzhledem k zanedbatelnému počtu prováděných klinických auditů vůči celkovému počtu klinických studií a zařazených klinických center v celosvětovém měřítku je pravděpodobnost odhalení podobných případů nepatrná. Z těchto důvodů má stěžejní roli při jejich detekci řádná kontrola provádění klinických hodnocení prostřednictvím pravidelných monitoračních návštěv v klinickém centru. Směrnice správné klinické praxe umožňuje flexibilitu v rozsahu a povaze monitorování zavedením různých přístupů, které vedou ke zlepšení účinnosti a efektivity kontroly. Může se jednat o monitorování v klinickém centru, centralizované monitorování[7], případně o kombinaci obou způsobů. Určená strategie monitorování vyžaduje systematický a na riziku založený přístup k monitorování při stanovení priorit daného klinického hodnocení[9]. Důraz se klade na monitorování kritických dat a na kontrolu procesů, které nepředstavují běžnou klinickou praxi. Otázkou však zůstává, zda monitorovací strategií založené na riziku, při níž se kontrolují pouze vybrané procesy, je vůbec možné detekovat pochybení, jež byla popsána v kazuistikách.

Provedením etické analýzy při kritické reflexi správnosti jednání bychom dospěli k závěru, že obě skupiny důsledků v popsaných kazuistikách poukazují na nedodržení etických principů; zejména se jedná o etický princip nonmaleficence a s ním úzce propojen princip beneficence. Byl porušen také princip respektu k autonomii pacienta, jelikož podepsáním informovaného souhlasu udělil pacient svůj souhlas s účastí v klinické studii za podmínek určených studijním protokolem, jenž byl schválen příslušnou regulační autoritou a posouzen etickou komisí, avšak v uvedených kazuistikách nebyl dodržen. O změně aplikované léčby, která neodpovídá požadavkům studijního protokolu a k níž v obou případech došlo, nebyli pacienti vůbec informováni. Z etických teorií se v obou kazuistikách z důvodu potenciálních rizik vzniklých jako důsledek jednání zkoušejících uplatní utilitaristická etika. Úsilí vyhnout se způsobení újmy subjektům hodnocení prezentuje utilitární argumentaci. Neméně důležitou roli zastává v obou případech také deontologická etika; subjektivní motivy zkoušejících ovlivnily jejich rozhodování mimo rámec morálních maxim. Právo pacienta na informace a respekt k autonomii má rovněž deontologický charakter. Je evidentní, že v obou případech studijní tým, který byl vystaven etickému dilematu, neprováděl při rozhodování žádnou etickou rozvahu a svým jednáním ohrozil jak bezpečnost subjektů hodnocení, tak validitu dat získaných z výzkumu. K dosažení spolehlivých výsledků z klinických hodnocení a k zachování jejich věrohodnosti je kromě pravidelné kontroly kvality provádění klinických hodnocení nutný apel na odpovědnost a svědomitost každého jedince účastnícího se procesu klinického výzkumu. Znalost etických přístupů, z nichž lze v eticky sporných situacích při rozhodování vycházet, je nápomocná. Všechny zainteresované strany by měly klinický výzkum vnímat jako způsob, kterým mohou prosazovat koncept obecného dobra prostřednictvím dobrovolné spolupráce mezi svobodnými a rovnými jedinci. Obecné dobro je prezentováno

[7] Centralizovaný monitoring znamená vzdálené vyhodnocování shromažďovaných dat za podpory kvalifikovaných specialistů, např. data manažerů, data analytiků a biostatistiků, které může doplňovat a snižovat rozsah a/nebo frekvenci monitorování v klinických centrech. Využívá se při identifikaci chybějících či nekonzistentních dat, při zjišťování variability dat jednoho klinického centra nebo mezi centry, na vyhodnocování systematických a významných chyb při sběru dat a jejich vykazování, při analýze centra nebo výběru centra či procesů pro cílené monitorování[9].

proLékaře.cz | 26.7.2025

generováním informací a znalostí potřebných k překlenutí mezer ve schopnosti institucí komunity chránit a prosazovat základní zájmy jejích členů. Zavedení nových terapeutických intervencí umožňuje v daném společenském systému tyto zájmy spravedlivě a efektivně chránit a prosazovat[33].

Následky chybného provádění klinických hodnocení mohou být závažné, je proto povinností nejen zadavatelů klinických hodnocení, ale především zkoušejících lékařů zajistit jak ochranu a bezpečnost subjektů hodnocení, tak validitu výsledků klinického hodnocení. Ochrana práv a zájmů pacientů obsahuje také respekt k jejich důstojnosti, což znamená, že během klinických hodnocení nesmějí být vystaveni formám zacházení, které popírají nebo ohrožují status jejich svobodného a rovného postavení. Je důležité, aby si každý člen výzkumného týmu uvědomil, že nesprávná rozhodnutí při provádění klinických hodnocení mohou mít závažné etické implikace.

Závěr

Etika klinického výzkumu hraje zásadní roli při prevenci negativních etických implikací, které by mohly mít významný vliv na bezpečnost subjektů hodnocení a validitu a integritu dat z klinického hodnocení. Klinický výzkum je proces, v němž je nutná vzájemná spolupráce celé řady jednotlivců, kteří mezi sebou vytvářejí vztahy s různou mírou závislosti. Je žádoucí, aby všichni účastníci klinického výzkumu sledovali společný cíl založený na principech činění dobra (beneficence) a nečinění zla (nonmaleficence), na principech spravedlnosti a respektu k autonomii člověka, chránili práva, lidskou důstojnost, svobodu, bezpečnost a kvalitu života všech účastníků výzkumu, aby vedli odborný diskurz o vzniklých etických dilematech a hledali poznání, které bude nabízet ze všech možných řešení to nejlepší. Hledání dobra, lepšího a nejlepšího[40] představuje základ při kritické reflexi správnosti jednání, tedy toho, čím se etika ve své podstatě zabývá. Etické rozvažování nelze postavit výhradně na dodržování zásad, norem a pravidel a na plnění povinností, které tvoří součást deontologické etiky, ani na pouhém vážení důsledků jednání, jež nabízí utilitaristická etika. Pluralita etických teorií odpovídá rozdílnému vnímání světa morálky a žádná z nich není samostatně schopna uspokojivě vyřešit všechny eticky sporné případy či dokonce konflikty. Při kvalifikovaném etickém rozhodování nám vzájemně se doplňující různost etických přístupů napomáhá dospět k rozhodnutí, které za daných okolností umožní eticky správně jednat. Etický základ biomedicínského výzkumu však nemůže být postaven pouze na etických teoriích a etických principech, musí být založen také na individuální odpovědnosti každého jednotlivce, kterou za své jednání a jeho důsledky musí každý z nás bezpodmínečně převzít, na důkladném školení všech osob podílejících se na provádění klinického výzkumu a na pečlivé kontrole všech fází klinických hodnocení. Cílem je nalézat řešení problémů a etických dilemat v souladu s odbornými a etickými profesními standardy a předcházet jakýmkoliv negativním etickým implikacím, k nimž v souvislosti s klinickým výzkumem dochází.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. Nařízení Evropského parlamentu a Rady EU č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=EN (6. 6. 2023)
2. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=ES (6. 6. 2023)
3. Směrnice Komise 2005/28/ES ze dne 9. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/HTML/?uri=CELEX:32005L0028&from=IT (6. 6. 2023)
4. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů. https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378 (6. 6. 2023)
5. Zákon č. 66/2017 Sb., zákon, kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony. https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2017-66 (6. 6. 2023)
6. Vyhláška č. 463/2021 Sb., o bližších podmínkách provádění klinického hodnocení humánních léčivých přípravků. https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2021-463 (6. 6. 2023)
7. Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-226 (6. 6. 2023)
8. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Pokyny a formuláře. https://www.sukl.cz/leciva/pokyny-a-formulare-2 (10. 6. 2023)
9. **European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products.** Guideline for good clinical practice E6(R2). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf (10. 6. 2023)
10. **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human.** ICH harmonised guideline Good Clinical Practice (GCP) E6(R3). Draft version 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_DraftGuideline_2023_0519.pdf (10. 6. 2023)

proLékaře.cz | 26.7.2025

11. The Nuremberg Code. British Medical Journal 1996; 313(7070), 1448. https://www.cirp.org/library/ethics/nuremberg/ (10. 6. 2023)
12. **Jedličková A.** Podvod v klinickém hodnocení léčiv z pohledu etiky a práva. Praha: Univerzita Karlova, Fakulta humanitních studií 2015.
13. **World Medical Association.** Declaration of Geneva. https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-geneva/ (10. 6. 2023)
14. **World Medical Association.** WMA International Code of Medical Ethics. https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/ (10. 6. 2023)
15. **Gray F. D.** The Tuskegee Syphilis Study. http://www.history.ucsb.edu/faculty/marcuse/classes/33d/projects/medicine/The%20Tuskegee%20Syphilis%20Study.htm (16. 6. 2023)
16. **DuBois J. M.** Hepatitis Studies at the Willowbrook State School for Children. Bioethics Research Center. https://bioethicsresearch.org/resources/case-studies/hepatitis-studies-at-the-willowbrook-state-school-for-children/ (6. 6. 2023)
17. **World Medical Association.** WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/ (6. 6. 2023)
18. **National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research.** The Belmont report. https://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html (6. 6. 2023)
19. **Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).** International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf (6. 6. 2023)
20. Úmluva o lidských právech a biomedicíně. Sdělení ministerstva zahraničních věcí č. 96/2001 Sb. http://www.lkcr.cz/doc/cms_library/96-2001-umluva-o-lid-pravech-a-biomedicine-100419.pdf (10. 6. 2023)
21. **Beauchamp, T. L., Childress J. F.** Principles of Biomedical Ethics. 8th edition. New York: Oxford University Press 2019.
22. **Jedličková A.** Etické konotace léčby onemocnění covid-19. Vnitř. Lék. 2020; 66(7), 8–12.
23. **Jonsen A. R., Toulmin S.** The Abuse of Casuistry. A History of Moral Reasoning. London: University of California Press 1988; 6.
24. **Kuře J.** Prospektivní bioetika: studie ke konceptu etiky biomedicínských technologií. Praha: Filosofia 2020; 273–276.
25. **Emanuel E. J., Wendler D., et al.** What makes clinical research ethical? JAMA 2000; 283(20), 2701–2711.
26. **Kant I.** Základy metafyziky mravů. Přeložil Menzel L. Praha: Oikoymenh 2014; 22, 28.
27. **Hill J.** Soudný utilitarismus Johna Stuarta Milla. Přeložila Modrá E. In: Čapek J., et al. Přístupy k etice II. Praha: Filosofia 2015; 179–199.
28. **Gluchman V.** Etika sociálnych dôsledkov v kontextoch jej kritiky. Prešov: L.I.M. 1999.
29. **McDowell J.** Mind, Value, and Reality. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press 1998.
30. **Shafer-Landau R.** The Fundamentals of Ethics. 5th edition. New York: Oxford University Press 2020.
31. **Timmons M.** Moral Theory: An Introduction. 2nd edition. Lanham, Maryland: Rowman & Littlefield Publishers 2013.
32. **Rachels S., Rachels J.** The Elements of Moral Philosophy. 7th edition. New York: McGraw-Hill 2012.
33. **London, A. J.** For the Common Good: Philosophical Foundations of Research Ethics. New York: Oxford University Press 2022; 18–19.
34. **Lévinas E.** Totalita a nekonečno. Praha: Oikoymenh 1997.
35. **Buber M.** Já a Ty. Z německého originálu Ich und Du, München 1937 přeložili Navrátil J., Babka P. Praha: Portál 2016.
36. **Held V.** Etika péče: osobní, politická a globální. Přeložil Urban P. Praha: Filosofia 2015; 23, 33.
37. **Jonas H.** Princip odpovědnosti. Pokus o etiku pro technologickou civilizaci. Z německého originálu Das Prinzip Verantwortung: Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation, Frankfurt a. M. 1979 přeložili Bígl Z., Horyna B. Praha: Oikoymenh 1997.
38. **Jonsen A. R.** Casuistry as methodology in clinical ethics. Theoretical medicine 1991; 12(4), 297.
39. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** KLH-CTIS-01 verze 2, ze dne 15. 5. 2023. https://www.sukl.cz/leciva/klh-ctis-01 (16. 6. 2023)
40. **Sokol J.** Etika a život: pokus o praktickou filosofii. Praha: Vyšehrad 2010; 69, 73.