

Masarykova univerzita

Právnická fakulta

Katedra mezinárodního a evropského práva

Rigorózní práce

**Mezinárodní standard a vnitrostátní právo klinického
hodnocení léčiv**

Filip Křepelka

Brno, 2001

OBSAH

Obsah

Předmluva

Úvod

1.část [Léčiva a právo]

- [A] Vlastnosti a zvláštnosti léčiv
- [B] Mezinárodní obchod léčiv
- [C] Vnitrostátní práva léčiv
- [D] Mezinárodní právo a léčiva
- [E] Evropské právo a léčiva

2.část [Biomedicínský výzkum a právo]

- [F] Vymezení biomedicínského výzkumu
- [G] Právo biomedicínského výzkumu

3.část [Bioetika]

- [H] Zdravotnická a vědecká etika (bioetika)

4.část [Klinické hodnocení léčiv]

- [I] Technologie klinického hodnocení léčiv
- [J] Ekonomie klinického hodnocení léčiv
- [K] Klinické hodnocení léčiv dříve a dnes

5.část [Právní úprava a její vývoj]

- [L] Účastníci, jejich vztahy, postup a cíl
- [M] Minulost úpravy výzkumu a vývoje léčiv
- [N] Nynější právní a bioetická úprava
- [O] Očekávaný vývoj právní úpravy

6.část [Subjekty a orgány]

- [P] Státní dozor
- [Q] Zadavatelé a zprostředkovatelé
- [R] Zdravotnická zařízení a zkoušející lékaři
- [S] Subjekty hodnocení
- [T] Etické komise

7.část [Právní úkony]

- [U] Informovaný souhlas

[V] Prováděcí smlouvy

8.část [Vybrané právní souvislosti]

[W] Informace a dokumentace

[X] Veřejnoprávní postih porušení pravidel

[Y] Soukromoprávní odpovědnost za újmu nebo škodu

[Z] Zajištění rizik

Závěry

[1] Shrnutí o vnitrostátním právním režimu

[2] Podoba mezinárodních a nadnárodních standardů

[3] Hodnocení českých poměrů

Prameny

Vysvětlení k pramenům

Normativní texty

Dokumentace praxe

Informace z internetu

Odborná literatura

Summary

PŘEDMLUVA

[Úvodní věty] Klinickým hodnocením léčiv se zabývám již dva roky. Rychle jsem zjistil, že čeští zdravotníci a výzkumníci tuto náročnou práci provádějí na úrovni, jež snese srovnání s nejvyspělejšími zeměmi. Zároveň jsem však poznal, že jeho právní a administrativní ošetření a vypořádání se s jeho etickými úskalími u nás pokulhává. To není překvapivé. V našem

postsocialistickém prostředí je jen málo činností s dobrým právním zajištěním. Čeští právníci - přinejmenším přispěvatelé odborných časopisů - mu nevěnují pozornost. Možná právě proto jsem pocítil živý zájem lékařů i farmaceutů o pohled právníka na řadu s ním spojených právních problémů.

[Informační zdroje] Porozumění právních souvislostí klinického hodnocení léčiv vyžaduje orientaci v řadě dokumentů různého významu a právní závaznosti stejně jako v odborné literatuře, jež v právnickém prostředí nebývá dostupná. Hlubší pohled však umožní až seznámení s praxí, a to zejména prostřednictvím dokumentace, jež však není veřejně přístupná. Velkou pomocí je také internet, jež umožňuje poznat poměry ve vyspělých západních státech. Přínosem byly i semináře pořádané Ministerstvem zdravotnictví a Institutem pro postgraduální vzdělávání v Praze.

[Poděkování odborníkům] Bez debat s mnoha odborníky by však moje zkoumání zůstalo jen na teoretické rovině. Mezi ty, jímž bych chtěl poděkovat, patří na prvním místě paní MUDr. Věra Strnadová, CSc. ze ZAK Pharma, s.r.o., jež mimořádně zajímavým debatám se mnou věnovala mnoho hodin. Mou vděčnost za zasvěcené pohledy a cenné poznatky si však zaslouží také RNDr. Renáta Veselská, PhD., předsedkyně Institutu pro bioetiku a odborná asistentka ústavu biologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Mgr. Ing. Lukáš Prudil z ústavu sociálního lékařství, Doc. MUDr. Marta Munzarová, CSc. a MUDr. Tomáš Lajkep, CSc., z ústavu lékařské etiky téže fakulty, dále předsedové Etické komise Fakultní nemocnice Brno (FNB) Doc.MUDr.Jiří Adler, CSc., pedagog Lékařské fakulty MU a vedoucí tkáňové banky FNB – nemocnice Bohunice, a MUDr.Jiří Navrátil, primář II. dětské kliniky FNB, pracoviště dětská nemocnice, JUDr. Jaroslav Kožoušek z České lékařské komory, Mgr. Jana Kašparová z Evangelické akademie v Brně, MUDr. Dominika Grundová ze Třetí lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, MUDr. Regina Demlová a MUDr. Jana Kolářová z oddělení pro klinické studie Masarykova onkologického ústavu, Mgr. Jana Stuchlíková z jeho lékárny a Mgr. Markéta Klanicová, právnička tohoto ústavu, MUDr.Ondřej Sláma z První hematoonkologické kliniky Fakultní nemocnice Brno, MUDr. Milan Šmíd, CSc., ředitel Státního ústavu pro kontrolu léčiv v Praze, a MUDr. Ivana Mervartová, jeho odbornice pro klinické hodnocení léčiv, JUDr. Jana Zachovalová nebo

Mgr. David Plaček, pedagogové Farmaceutické fakulty Veterinární a farmaceutické univerzity v Brně. Děkuji také své ženě Ivaně za konečnou korekturu uvedeného textu.

[Osobní účast] Na půdě Masarykovy univerzity se sociálním, právním a etickým otázkám zdravotnictví vedle fakultních pracovišť věnuje od roku 1998 i Institut pro bioetiku¹, občanské sdružení, jehož jsem členem. Od roku 1999 se jako člen Etické komise Fakultní nemocnice Brno také podílím na dohledu nad klinickým hodnocením v tomto významném oblastním zdravotnickém zařízení. Zprostředkovaně jsem také mohl jednorázově spolupracovat s Clinical Trial Association, jež spojuje organizátory klinického lékového hodnocení v Česku. Na jaře roku 2000 jsem se podílel na výuce lékařské etiky na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně². Krátce nato jsem s pomocí dalších členů Institutu pro bioetiku na půdě a s podporou Masarykovy univerzity řídil jednodenní mezioborový seminář “Klinické hodnocení léčiv”³.

[Publikační činnost] Různým problémům práva klinického hodnocení léčiv a souvisejícím otázkám jsem věnoval čtyři příspěvky v různých odborných časopisech. Další jsem mezitím předal do tisku⁴.

ÚVOD

[Povaha klinického hodnocení léčiv] Klinické hodnocení humánních léčiv provádějí zdravotníci ve spolupráci s farmaceuty a dalšími odborníky na zakázku výrobců a výzkumníků s pacienty či dobrovolníky. Jako takové se spojuje především s přírodními vědami, zejména farmakologií (vědou o působení léčiv v organismu člověka) a farmacií (naukou o přípravě a odbytu

¹ Internetové stránky <http://www.med.muni.cz/IB/index.htm>

² Jednotlivým seminárním skupinám studentů lékařství jsem přednášel o vztahu etiky a práva.

³ 16.6.2000 v budově Rektorátu MU (výše citované internetové stránky).

léčiv). Společenské vztahy s ním spojené si však také zasluhují pozornost. Ta se může zaměřit na hospodářské souvislosti, etické otázky a na právní úpravu. Její rozbor, jež se usilují podat, se proto musí opřít o základní poznatky o zdravotnictví, výzkumu a farmaceutickém průmyslu.

[Vnitrostátní úprava] Klinické hodnocení léčiv je dnes jako každá mezilidská činnost předmětem podrobné právní úpravy. Její základ tvoří zdravotnické a lékové právo, jež patří do správního práva. Na vztahy mezi účastníky dopadá občanské právo. Dotýkají se jej také další odvětví (obchodní, rodinné, pracovní, finanční právo a právo sociálního zabezpečení). Krajním nástrojem práva je trestní represe. Právo výzkumu však dnes musí mít svou oporu v základních lidských právech a svobodách.

[Mezinárodní rozměr] Jenom na první pohled jsou klinická hodnocení léčiv prostá mezinárodněprávních souvislostí. Jeho souvislost se zabezpečením všech lidí jako jednoho biologického druhu účinnými a bezpečnými léčivy předurčuje mezinárodní rozměr. Za pozornost stojí dopad univerzálních standardů lidských práv a úprava mezinárodních hospodářských vztahů, jimiž se zabývá mezinárodní právo veřejné. Nástroje mezinárodní spolupráce pro jejich uskutečnění souvisejí s mezinárodním právem soukromým. Evropský rozměr si téma získává jak kvůli vysokému standardu lidských práv a jejich ochrany, tak pro dosah hospodářské integrace v Evropské unii. Mezinárodní a evropský rozměr přitom nelze oddělovat od vnitrostátního. Mezinárodní i evropské právo totiž sblíží přístup jednotlivých států.

[Osнова díla] Právníci vědí o klinickém hodnocení léčiv a jeho právu jen málo. Podobných aktivit, jež dnes podléhají detailní regulaci, je příliš mnoho. Nástin práva klinického hodnocení se proto opře o následující východiska. Prvním bude úvod do společenských a hospodářských souvislostí výroby, obchodu a užívání léčiv a jejich vnitrostátní, mezinárodní a evropské právní regulace. Druhým pak bude přiblížení biomedicínského výzkumu a jeho práva. Samostatná část se věnuje zdravotnické a výzkumové etice (bioetice) jako samostatnému okruhu pravidel. Na ně naváže vysvětlení metod klinického hodnocení léčiv a různých souvislostí. Následující část se bude věnovat současnosti, minulosti i budoucnosti právní úpravy, pramenům, účastníkům a

⁴ Viz hlavu "odborná literatura" na konci práce.

krokům při klinickém hodnocení léčiv. Rozvine ji podrobnější nástin postavení jednotlivých účastníků, rozbor hlavních právních vztahů a připomenutí vybraných souvislostí. Závěrem zazní zhodnocení právní úpravy ve vnitrostátním i mezinárodním rozměru. Zdůrazněny budou české poměry.

[Metody práce] V jednotlivých částech a hlavách textu se budou v cyklu prolínat různé přístupy. Na základní vymezení obecných rysů v nestejně míře naváže připomenutí případů, úvaha o řešení možných událostí, srovnávání jednotlivých národních úprav, zmínka o mezinárodních a nadnárodních standardech, připomenutí situace v Česku i zmínky o možném vývoji. Shrnutí základních informací je přitom samo o sobě smysluplné, neboť v českém prostředí se o obecné i české právní úpravě klinického hodnocení léčiv dosud žádná práce neobjevila. Dokonce i ve světovém měřítku se regulaci klinického hodnocení léčiv věnuje jen málo právníků. V podstatě chybí judikatura. O to důležitější je sledování právní praxe (správních rozhodnutí, smluv a jiných úkonů). Přínosem jsou i úvahy o možném řešení představitelných situací (spekulace). Srovnání právních úprav v jednotlivých státech je také vhodné, přestože nemůže být systematické. Větší pozornost se věnuje jen právu Německa, USA a Francie jako zástupců nejdůležitějších právních systémů i zemí s vyspělým zdravotnictvím a farmaceutickým průmyslem. Moje profesní orientace podmiňuje zájem o mezinárodní a evropské standardy.

[Účel práce] Cílem rozboru, jež předkládám jako rigorózní práci pro dosažení doktorátu práv (JUDr.), je naznačení obecných rysů právní úpravy klinického hodnocení léčiv v jeho reálném i normativním mezinárodním rozměru. Neusiluje se být vyčerpávajícím rozbohem všech právních institutů, jež klinické hodnocení léčiv zabezpečují, návodem pro správný postup zdravotníků, úředníků dozorových orgánů, výzkumných podniků nebo subjektů hodnocení, ani podrobným hodnocením současné české úpravy spojených s návrhem legislativních změn. Na jejím základě však takové dílo jistě může vzniknout. Muselo by však být podloženo rozsáhlejší prací s dokumenty a širším kontaktem s praxí. Mělo by potom nepochybně podstatně větší rozsah.

[Vysvětlení klíčových termínů] Na závěr musím předeslat dvě důležité vysvětlivky. Právní předpisy znají termín "léčiva". V běžném i spisovném jazyce se však hovoří výhradně o "lécích". Nepodařilo se mi zjistit rozdíl mezi těmito

dvěma slovy. Lze snad tvrdit, že lékem vedle léčiv “ve smyslu právních předpisů” může být něco dalšího. Pro účely své práce oba výrazy nicméně považuji za synonyma. V textu se s ohledem na právní jednoznačnost usiluji hovořit o “léčivech”. Tento výraz nicméně nelze převést do podoby přídavného jména bez znásilňování češtiny. Proto užívám adjektivum “lékový”. Vedle obratu “klinické hodnocení léčiv”, jež užívají právní texty, se nevyhýbám běžně užívanému sousloví: “klinická (léková) studie”.

[Anglická terminologie] Jazykem, ve kterém komunikují odborníci, jež klinicky hodnotí léčiva, je dnes angličtina. V ní se vytváří většina dokumentace a národní lékové úřady většiny zemí s jiným úředním jazykem ji běžně přijímají. Anglické ekvivalenty proto budu připojovat k termínům českým.

První část – léčiva a právo

[A] VLASTNOSTI A ZVLÁŠTNOSTI LÉČIV

[Úvod] Výroba, rozdělování a užívání léčiv se vyznačuje řadou technických, společenských a hospodářských zvláštností. Ty ústí v potřebu zvláštní organizace všech fází nakládání s nimi. V moderním hospodářsky i sociálně

vyspělém právním státě nemůže být založená jinak než na právní úpravě - právu léčiv.

[Tíseň] Míra tísně, za níž se léčiva užívají, je výjimečná. Spotřebitelem se člověk stává tehdy, jestliže se zhorší jeho zdraví. Zhoršení pro něj může mít trvalé následky. V krajním případě mu hrozí smrt. Takový spotřebitel - lépe pacient - usiluje o znovuoobnovení zdraví nebo aspoň o stabilizaci nemoci v co nejunosnější fázi. Jiné zájmy jdou stranou. Nastupuje nejdůležitější lidský vzorec chování - pud sebezáchovy. Rozhodování o naplňování ostatních potřeb také ovlivňují pudy a pocity, u léčiv je však situace vyhrocená. Poptávku po nich charakterizuje krajní nouze. Právo proto musí upravit nakládání s léčivy tak, aby co nejvíce omezilo zneužití pacientovy tísně výrobci léčiv, distributory nebo zdravotníky.

[Bezpečnost a účinnost] Spotřeba (užití) léčiva představuje silný zásah do tělesné nebo duševní sféry člověka, nesrovnatelný s užíváním většiny jiného zboží. Závadné léčivo dokáže způsobit újmu na zdraví nebo i smrt. Vzhledem k potřebě rychlého užití léčiva musí být zaručena také jeho účinnost. Nároky na bezpečnost a účinnost proto pochopitelně převyšují nároky kladené na většinu jiných výrobků. Jejich zajištění znamená pochopitelně růst nákladů na léčiva.

[Odborníci, suroviny a nástroje] Zajistit jakost vyráběných léčiv jsou schopni zajistit jenom odborníci s rozsáhlými zvláštními znalostmi a dovednostmi, když užijí kvalitní suroviny a nástroje. Také odbyt a skladování léčiv musejí zabezpečit odborníci. Často je potřebná speciální aplikace (injekce, infuze atd.). Její poskytnutí zdravotníkem pak představuje doprovodnou službu, která něco stojí.

[Evidence a farmakovigilance] Nutností vzešlé z invazivní povahy užití léčiv je jejich důsledná evidence. Jí nepodléhají jen léčiva vydávaná bez lékařského předpisu, u nichž nehrozí, že způsobí větší újmu na zdraví. Užívání ostatních se eviduje a kontroluje. Zdravotníci sledují jejich účinnost a případné vedlejší účinky. Neúčinnost nebo závažné vedlejší účinky jsou důvodem k výměně léčiva. Masová neúčinnost nebo opakující se škodlivé účinky musejí vést k zastavení užívání určitého léčiva. O těchto nedostatcích léčiv se pochopitelně musejí zdravotníci dozvědět. Výměnu poznatků o účincích léčiv

a jejich závadách zajišťují proto soustavy tzv. farmakovigilance. Jejich udržování si žádá další náklady.

[Rozmanitost] Výroba léčiv je velmi rozmanitá. Podle potřeb různých skupin pacientů trpících nejrozmanitějšími onemocněními se jich musejí připravovat tisíce⁵. Hromadná výroba je možná jenom tehdy, jestliže se léčivo používá k léčení běžných chorob. Masově vyráběných léčiv jsou stovky. Vedle nich se malovýrobně připravují tisíce léků pro méně časté choroby. Neobvyklé však nejsou ani léčiva připravovaná pro jednoho pacienta. Vzhledem k vysokým fixním nákladům (výzkum a vývoj, organizace výroby a kvalifikace pracovníků) je proto farmaceutická produkce různě finančně náročná. Nákladné je zajištění léčiv proti méně častým závažným onemocněním. Léčiva na vzácná onemocnění (*orphan drugs*) se proto vyvíjejí jen s veřejnou podporou, jež mívá ekonomický i administrativní charakter.

[Výzkum a vývoj] Značný díl nákladů výroby léčiv tvoří náklady na vývoj a výzkum⁶. Jedním z důležitých "vstupů" farmaceutické produkce jsou poznatky o lékové účinnosti a bezpečnosti. Může je využít i jiný výrobce. Poznatky z laboratorního výzkumu se proto utajují. Později však není možné vše tajit. Řada údajů o léčivech musí být přístupná odborné veřejnosti kvůli zajištění jejich dobrého užití.

[Patenty léčiv] Nezbytnou součástí výroby léčiv je proto patentová ochrana. Monopol garantovaný veřejnou mocí umožňuje tomu, kdo léčivo na své náklady vyvinul, své náklady splatit z výtěžku prodeje. Patenty léčiv však mají zvláštnosti. Kvůli ochraně veřejného zdraví se ekonomickými i administrativními nástroji omezují. To někdy brzdí další vývoj. Patentová ochrana rozděluje trh na dva segmenty: trh nejmodernějších léčiv a trh generik. Generika jsou léčiva, u nichž ochrana již skončila. Výrobci se na její ukončení dlouho připravují, aby mohli ihned zaplavit trh léčivou za cenu, jež je zlomkem předchozí. Přípravu na konec ochrany usnadňuje nemožnost utajení složení léčiva. Jasně rozdělit výrobce na producenty patentovaných léčiv a generik nelze, neboť mnozí vyrábějí obojí. Přesto se obě skupiny dají odlišit. Mají

⁵ V České republice bylo k 1.1.2001 registrováno 7648 léčiv (počet distribuovaných položek je však podstatně vyšší, neboť řada léčiv se dodává v různých baleních).

⁶ Foltán V., Kolář J., Macešková B., Svátková M., 1997, str. 31 a násl.

odlišné zájmy a sdružují se proto do oddělených zájmových asociací⁷. Vymezení poměr generik a patentovaných léčiv na trhu lze jen z hlediska na ně vynaložených peněz. Obrovská rozmanitost znemožňuje určení poměru podle dávek. Zjevně převažují generika. Běžným jevem je úsilí výrobců patentovaných léčiv na podporu jejich spotřeby. To míří na lékaře i na veřejnost. Určení, zda je patentované léčivo dostatečně zastupitelné generikem, není jednoduché. Musí se posuzovat rozdíl kvality, rozdíl cen a míra potřeby nejlepšího léčiva. Nadužívání drahých patentovaných léčiv se přitom potlačuje administrativními i ekonomickými nástroji.

[Nekompetence pacienta] O užití léčiv zpravidla rozhoduje lékař nebo jiný zdravotník. Pacient dokáže jen v omezené míře sám posoudit vhodnost nebo nevhodnost nabízeného léčiva z hlediska jeho potřebnosti a ceny, a to i tehdy, je-li jinak psychologicky i právně způsobilý sám rozhodovat o zdravotnickém zákroku jako celku. Jeho tzv. informovaný souhlas nemůže být nikdy stoprocentní. Nikdy nemůže mít všechny potřebné vědomosti. V nejlepším případě může zvolit léčivo z úzké nabídky, již mu předestře ošetřující lékař. Léčiva, která pacient může užívat sám podle svého rozhodnutí (self-medikace) tvoří jen malou část. Jejich nesprávné užití totiž nesmí být příliš nebezpečné.

[Zásobování] Naléhavost potřeby léčiv si žádá dohled nad zásobováním. Vyspělé tržní země opustily direktivní řízení, jemnější nástroje však i dnes uplatňují. Zásobování ztěžuje zmíněná rozmanitost léčiv. Účelem dohledu nad zásobováním je vytváření a udržování nutných zásob pro územní obvody nebo pro zvláštní účely (epidemie, přírodní katastrofy, průmyslové a dopravní nehody, válka či nepokoje). Udržování zásob, které se obvykle nevyužijí, si žádá další náklady.

[Veřejné financování] Ve většině států se v posledním století léčiva hradí většinou ze zdrojů veřejného zdravotního zabezpečení. Jenom menší část nákladů nesou pacienti sami. Pacientovi zpravidla nehrozí odepření léčby pro nedostatek osobních prostředků. Rubem veřejného financování léčiv je

⁷ V Evropě *European Proprietary Medicines Manufacturer's Association* proti *European Generic Manufacturers' Association*, zastřešující organizací je *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*.

oslabení hospodárnosti⁸. Pacient hospodárnost kontrolovat nemusí, protože jeho spoluúčast se vyžaduje jen málokdy a nebývá velká. Zdravotníci také nemají důvod šetřit, zejména je-li úhrada léčiv oddělená od úhrady zdravotních služeb. K nadměrnému předepisování je přitom mohou pohnout výhody nabízené farmaceutickým průmyslem a odbytem. Vstřícnost farmaceutických podniků občas dosahuje stupně, jež lze srovnat s uplácením. V případě značného zneužití rozhodovací nadřazenosti lze lékařovo chování přirovnat ke zpronevěře. On totiž rozhoduje o nakládání s veřejnými prostředky určenými k zajištění zdravotní péče. Solidární systém financování proto vede k trvalému růstu nákladů. Zásahy, jejichž cílem je omezení plýtvání, bohužel často spočívají v nahodilých škrtech. Nikdo nestranný totiž nedokáže přehledně stanovit, které zdravotnické zásahy včetně podání léčiv jsou nezbytné a jaké jsou přiměřené náklady na ně. Výsledkem škrtek jsou často politicky málo přijatelná dílčí snížení dostupnosti zdravotní péče v určitých oborech zdravotnictví nebo pro určité skupiny obyvatel. Převládající veřejná úhrada nutí k cenové regulaci nebo usměrňování cen a marží. Nesprávná regulace však uvrhne výrobce, distributory i lékárny do ztráty, jež může ohrozit zásobování. Zásadnější omezení veřejné úhrady léčiv je ale nepřijatelné. Veřejné financování zdravotnictví přece představuje jeden z pilířů moderní společnosti. Dostupná zdravotní péče se ve většině zemí považuje za základní lidské právo.

[B] MEZINÁRODNÍ OBCHOD S LÉČIVY

[Místní výlučnost] Důvodem pro mezinárodní obchod s léčivými v minulosti vždy byla hlavně nemožnost získat v místě mnohé suroviny minerálního, rostlinného nebo živočišného původu. U výroby léčiv se stejně jako u jiných výrobků také uplatní ekonomické zákonitosti – vyrábí se tam, kde je to nejvýhodnější. Komparativní výhody přitom mohou spočívat v klimatických podmínkách, kvalifikovaných pracovnících, technické vyspělosti i kapitálovém vybavení. Řada zemí léčiva nevyráběla a nevyrábí pro nedostatek těchto předpokladů a zdrojů.

[Specializace] Mezinárodní obchod s léčivými oživuje také jejich obrovská

⁸ Malý M., 1998.

rozmanitost. Vysoké fixní náklady je žádoucí rozložit na co nejvíce odběratelů. Ten však v jednom státě nelze příliš zvyšovat. Poptávka závisí zejména na výskytu onemocnění. Zájem pacientů a volbu lékařů lze zvýšit reklamou a propagací jen částečně. Bez výrazného růstu nákladů by po odtržení od ostatního světa dokázal nabídku všech dnes užívaných léčiv zajistit snad jen průmysl USA. Farmaceutická nezávislost ostatních zemí je ale nepředstavitelná. Zdravotnictví středně a málo lidnatých vyspělých zemí by odtržení od mezinárodní lékové výměny vrátilo o celá desetiletí zpět⁹.

[Léčiva v minulosti] Nelze jasně popsat, jakou podobu a objem měl mezinárodní obchod léčiv před průmyslovou revolucí. Ve starověku, středověku i v prvních staletích novověku se administrativně ani psychologicky léčiva od potravin, potravinových doplňků, kosmetických přípravků nebo chemikálií jasně neodlišovala. Převládající zdroje byly nepochybně místní. Všude ve světě léčiva odpradávná zajišťovali pro místní potřebu bylinkáři, mastičkáři a později tradiční lékárníci. Vnitrostátní nebo dokonce mezinárodní směna však vždy možnosti rozšiřovala. Obchodovala se hlavně léčiva, jež šlo získat jen někde. Všechna léčiva přitom bylo přitom pro jejich vysokou měrnou cenu výhodné obchodovat, přestože jinak před průmyslovou revolucí oběh zboží podvazovaly obrovské dopravní náklady. Pomalá doprava ale vylučovala rychle se kazící léky. Nejen proto se hledaly a rozvíjely metody konzervace. Obchodu také prospívaly obecné znalosti o účinnosti a úskalích jednotlivých léčiv.

[Průmyslová revoluce a léčiva] Průmyslová revoluce v 18. a 19.století byla také revolucí zdravotnickou. Moderní stát začíná organizovat zdravotnickou péči¹⁰. Ustalují se současná pojetí povolání lékaře a dalších zdravotníků, založených na formálně ověřené kvalifikaci. Spolu s pokrokem fyziky, chemie a biologie se rozvíjejí nové terapeutické i diagnostické postupy. To vše se nemohlo nedotknout léčiv. Také lékárenství se podřídl veřejnému dozoru. Začínají se používat čisté léčivé látky - výtažky¹¹. To umožní přesné dávkování.

⁹ V Česku se vyrábí necelá polovina léčiv (měřeno podle vynaložených prostředků), zbytek se dováží. Dovážená léčiva se používají zejména pro léčbu závažnějších a méně častých onemocnění. Čilá léková výměna se Slovenskem odráží společnou správu lékového průmyslu a zásobování před rokem 1992 (<http://www.sukl.cz>).

¹⁰ Do té doby organizované zdravotnictví zajišťovaly hlavně církevní řady.

¹¹ V 19.století se postupně extrahovaly jednotlivé alkaloidy a opiáty, jako např. morfin.

Později se objevují první syntetická léčiva¹². Rozvoj všech věd se přitom opíral o rychlejší šíření poznatků. Ty byly ve zdravotnickém prostředí předpokladem pro vznik moderního trhu léčiv. Postupně se rozvíjí farmaceutický průmysl, jemuž je brzy národní trh malý. Rozdíly mezi zdravotnictvím i farmacií mezi státy se však podle jejich rozdílné celkové společenské a hospodářské vyspělosti prohlubují.

[Národní farmacie] Na přelomu minulého a právě skončeného století nicméně společný trh léčiv v celosvětovém měřítku nevznikl. Zachování samostatných národních trhů nezpůsobily jen cla. Větší dopad měla nedůvěra k cizím kontrolám kvality a značné rozdíly mezi nimi. V první polovině 20. století brzdí spojování lékových trhů také úsilí mnoha států o soběstačnou národní farmacii. Důvody pro to byly politické a bezpečnostní. Brzdícím faktorem byla také aktivní státní opatření: podpora tuzemské produkce, vývoje a výzkumu a vytváření národních soustav zásobování. Tehdejší politiku mnoha států lze bez rozpaků označit za farmaceutický nacionalismus¹³. Neuchylovaly s k němu jen nacistické, fašistické a komunistické režimy. I demokracie podporovaly státní nebo polostátní výrobce. Dvě světové války, dílčí střety i hospodářské krize "národní farmacii" na dlouhou dobu upevnily.

[Poslední půlstoletí] Poměry se začaly měnit po druhé světové válce. Převažovat začala masová průmyslová výroba, objevila se nová léčiva (antibiotika, cytostatika), rychle se rozvíjí zdravotnická věda a mění se základy vědeckého poznání o člověku (genetika). Výměna léčiv roste v 50. až 70. letech na pozadí rozvoje veškerého mezinárodního obchodu. Zrychlení hospodářské integrace a vědeckého poznání v 80. a 90. letech přivedlo národní farmacie do slepé uličky. Počet léčiv prudce narostl. Státy se proto otevírají a výrobci se spojují v nadnárodní koncerny. Národní farmacie se privatizuje. Oteplení v mezinárodních vztazích oslabuje farmaceutický nacionalismus. Nové informační technologie umožňují celosvětové šíření poznatků o léčivech v dříve nepředstavitelném rozsahu. Navíc se v mezinárodním měřítku rozvíjí také obchod se souvisejícími nehmotnými statky – lékovými patenty, know-how a ochrannými známkami.

¹² Encyclopaedia Britannica, 1991, "Industries-Chemical Process.

[Současnost a budoucnost] Ve světě však stále přetrvávají velké rozdíly. Spojení trhů se týká plně pouze vyspělých zemí (USA a Kanada, západní Evropa, Japonsko). Mnoho středně vyspělých zemí (střední a východní Evropa, blízký a dálný východ, latinská Amerika) zajišťuje výrobu většiny léčiv přebíráním výsledků výzkumu z nejvyspělejších zemí. Specifika trhu (vysoké fixní náklady a regulace oběhu) umožňují velké cenové rozdíly. Ty umožňují přístup k léčivům v zemích středně vyspělých, na druhé straně však ohrožují mezinárodní obchod. Často jen cestou humanitární pomoci se rozdělují potřebná základní léčiva v zemích zaostalých (jižní Asie, Afrika). V budoucnosti lze očekávat dovršení hospodářské integrace, jež se bude opírat o volný obchod a rychlou výměnu informací. Farmacii bude dominovat několik málo celosvětově působících koncernů. Značné rozdíly mezi hospodářskou vyspělostí a životní úrovní různých zemí v nejbližších desetiletích však bez pochyb přetrvají. Odrazí se jistě i ve farmacii a dostupnosti lékové léčby (farmakoterapie).

[C] VNITROSTÁTNÍ PRÁVA LÉČIV

[Léčiva a právní odvětví] Státy řídí nakládání s léčivy řadou nástrojů¹⁴. Jako na předmět vlastnictví a spotřeby na ně dopadá soukromé právo. Bezpečnost pacientů¹⁵ však v první řadě zabezpečuje právo léčiv, jež je částí správního práva hospodářského. Svou povahou propojuje úpravu průmyslu, obchodu i zdravotnictví. Právo léčiv má ve všech státech jistě mnoho společného. Dílčí rozdíly si však zaslouží pozornost¹⁶.

[Spojené státy americké] Spojené státy americké mají rozsáhlý a vyspělý farmaceutický průmysl. Zdravotnictví se financuje převážně na základě soukromého pojištění a ze soukromých zdrojů. Veřejné programy se omezují

¹³ Je třeba mít na paměti, že tehdejší paletu léčiv bylo možné v jednom státě vyrobit. Tuto schopnost narušovalo jedině omezení přístupu k některým surovinám.

¹⁴ Foltán V., Kolář J., Macešková B., Svatková M., 1997, str.42 a násl.

¹⁵ Viz obecnou povinnost k zajištění bezpečnosti a neškodlivosti léčiv dle §5 odst.1 ZL .

¹⁶ Nejzajímavější rozdíly přitom vyplývají z různé ochoty jednotlivých společností k riziku spojeném se závadnými léčivy. Další pak samozřejmě vyplývají z rozdílů v přístupu ke tvorbě práva, státní organizaci, hospodářských a společenských poměrů.

na péči o sociálně slabší obyvatele¹⁷. USA mají dnes rozvinuté právo léčiv. Jeho vznik před sto lety byl odpovědí na nepříznivé dopady úplné svobody výroby i obchodu¹⁸. Ve srovnání s Evropou se připouští více riziku. Právo výroby je federální (unie uplatňuje svoji legislativní kompetenci pro otázky mezistátního obchodu)¹⁹. Právo prodeje a podávání léčiv naopak stanovují a prosazují členské státy²⁰.

[Německo] Německo je další země s vyspělým soukromým farmaceutickým průmyslem. Na rozdíl od USA zdravotní péči hradí převážně veřejné zdravotní pojišťovny. Dělbá kompetencí mezi spolek a země je podobná jako za oceánem. Spolek zajišťuje dozor nad výrobou a obchodem, země kontrolu nad lékárnami a zdravotnictvím²¹. Německo má dlouhou tradici přísné veřejné správy výroby léčiv²² i lékárnické samosprávy²³.

[Francie] O úrovni zdravotnictví ve Francii také nelze pochybovat. Nepřekvapí centralizovaná správa nakládání s léčivy. Vyspělý národní farmaceutický průmysl je předmětem státního zájmu, jež měl i rysy plánování a řízení. Francouzští lékárníci se přitom nezvykle široce podílejí na vlastní zdravotní péči²⁴.

[Menší vyspělé státy] Právní úprava malých vyspělých států bez ohledu na způsob financování zdravotnictví odráží závislost na dovozu. Neodstraní ji ani specializace na výrobu a vývoz léčiv (Švýcarsko). Nejmenší státy dokonce kvůli vysokým administrativním nákladům uplatňují právo větších států a využívají sílu jejich lékového dozoru.

¹⁷ Zejména federální programy *Medicaid* (péče o sociálně slabší) a *Medicare* (péče o osoby starší 65 let)

¹⁸ V posledních desetiletích 19.století se v USA inzerovaly a prodávaly zcela neúčinné léky např. na rakovinu. Státy se pod vlivem tisku, který měl příjmy z inzerce, bránily vytváření kontrolních předpisů. Teprve v roce 1906 byl přijat první federální zákon o kontrole léčiv. (<http://www.fda.cder.gov>).

¹⁹ Tzv. interstate commerce clause, zakotvená v Ústavě USA.

²⁰ Státy mají lékařenské kodexy a lékařenskou správu. Jejich unifikace nepokročila tak daleko, jako například u obchodního práva (*Unified Commercial Code*). Státní zvláštnosti jsou udržovány zejména v oblasti licencí a správy.

²¹ Viz *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln* (dále "AMG") z roku 1994. Navazuje na předchozí spolkové zákony, vydané v rámci konkurenční kompetence spolku.

²² Tilch, 1992, str. 290 a násl.

²³ Lékárnické a lékařské komory se zřizují na úrovni spolkových zemí dle zemských zákonů.

²⁴ Například mají podstatně větší prostor pro náhradu předepsaného léčiva jiným a provádějí některé diagnostické úkony.

[Středně vyspělé státy] Středně vyspělé země (např. některé latinskoamerické, arabské a dálněvýchodní země) a země tranzitivní (střední a východní Evropa a Rusko) zabezpečují úspěšně základní nezávadnost léčiv. Právo jen pomalu odráží společenské a hospodářské změny (rychlé otvírání trhů, tlak nadnárodních koncernů, zaostávání národních výrobců, vzrůstající poptávku po nejlepších lécích při omezených veřejných zdrojích nebo vysokou korupci). V mnoha ohledech není právní regulace ani státní kontrola dostatečná.

[Zaostalé státy] Bez ohledu na rozdíl mezi málo vyspělými (jižní Asie) a nejvíce zaostalými zeměmi (subsaharská Afrika) vykazuje nakládání s léčiv v obou velké nedostatky. Chybějí prostředky na moderní zdravotnictví. Běžně se vyrábějí, dodávají a užívají závadná a neúčinná léčiva. Tradiční medicína představuje přitom jenom dílčí náhradu. V nejchudších zemích distribuci a kontrolu zajišťují místo nefunkčního státu mezinárodní instituce a charitativní organizace.

[Historie českého práva léčiv] České právo léčiv v posledním století prodělalo zásadní změny. Meziválečná republika nezměnila nic většího na rakouské úpravě. Ta se opírala o cechovní samosprávu a přísnou reglementaci lékárenství. Jenom pozvolna se zohlednila industrializace oboru. Nakládání s léčiv nebylo nikdy uceleně upravené na zákonné úrovni, uplatňovaly se jen podzákonné předpisy. Rok 1945 přinesl zestátnění farmaceutického průmyslu a později se znárodnily i lékárny. Zabezpečení obyvatelstva léčiv v celém rozsahu převzal stát a zákonná úprava tento stav, jež charakterizovalo "plánování potřeb", následně potvrdila²⁵. Po roce 1989 se ukázala potřeba ucelené kodifikace lékového práva, jež by řešila důsledky privatizace lékáren a farmaceutického průmyslu, otevření dovozu i transformaci zdravotnictví včetně jeho financování. K ní se dospělo v roce 1997 Zákonem o léčivech²⁶.

[Prameny] Nakládání s léčiv řídí řada předpisů. Ústavy je zpravidla přímo nezmiňují. S léčiv však souvisí ústavní vymezení lidských práv i úkolů veřejné moci (právo na dostupnou zdravotní péči²⁷, základy organizace veřejného

²⁵ Zákon Národního shromáždění č. 271/1949 Sb., o výrobě a distribuci léčiv.

²⁶ Č. 79/1997 Sb. (ZL)

²⁷ Viz čl. 31 LZPS.

sektoru, zájem na bezpečnosti a ochraně zdraví). Základ úpravy tvoří běžné zákony. Regulace bývá samostatná (ČR, Německo)²⁸, součástí úpravy širšího okruhu zboží (USA)²⁹ nebo celého zdravotnictví (Francie)³⁰. Zákony pak rozvíjí řada podzákoných předpisů, jež podrobně řídí všechny fáze nakládání s léčiv³¹. Vedle nich působí pokyny a návody regulačních úřadů s různým stupněm závaznosti. Za zmínku stojí tzv. lékopisy (*pharmacopoeia*), seznamy přípustných (registrovaných) léčiv, doplněné o jejich podrobný popis³². První vznikly na začátku novověku. Dřívější soukromá sepsání nahradily národní a nadnárodní lékopisy, jež se prosadily jako závazné. Léčiv se vedle toho dotýká řada zákonných a podzákoných předpisů o poskytování zdravotní péče. V moderním sociálním státě mají podstatný dopad zákonné a podzákoné předpisy a veřejnoprávní smlouvy o rozsahu úhrad léčiv systémy veřejného financování zdravotnictví. Na léčiva dopadají také pravidla o výrobě a distribuci zboží, zejména předpisy o ochraně duševního vlastnictví (patentové a známkové právo) i hospodářské soutěže (postih kartelů a zneužití dominance). Nakládání s léčiv³³ má též občanskoprávní, trestní i správní souvislosti.

[Vymezení léčiv] Za léčiva se považují látky rostlinného, živočišného nebo minerálního původu, určené k diagnóze, prevenci a terapii onemocnění lidí nebo zvířat (popř. rostlin) biochemickým působením léčivé látky³³. Odlišují se tím od potravin a krmiv, hygienických prostředků, kosmetiky, drog či zdravotnických prostředků (materiálu, nástrojů a přístrojů)³⁴. Mezi léčiv³⁵ a tímto zbožím jsou ale neostré přechody (potravní doplňky, zdravotnická desinfekce, léčivá kosmetika, opiáty). Zvláštnosti vykazují mezi léčiva řazené "živé" biologické látky: séra, alergeny, vakcíny, lidská krev a výrobky z ní³⁵. Podle uživatelů se léčiva dělí na humánní, veterinární a fytosanitární³⁶ (státy

²⁸ Zákon o léčivech, (Bundes-) *Arzneimittelgesetz* (AMG).

²⁹ *Federal Food, Drug and Cosmetics Act* (FDCA).

³⁰ *Code du Santé Public* (CSP).

³¹ Během tří let od přijetí zákona o léčivech 16 prováděcích předpisů (ASPI, 26.1.2001).

³² Český lékopis 1997 (296/1999 Sb.).

³³ §2 odst.1 a 2 ZL .

³⁴ Viz §2 odst.18 ZL .

³⁵ §2 odst.3 ZL .

³⁶ K léčení chorob rostlin.

mají buď společnou³⁷, nebo oddělenou regulaci i dozor). Vedle vědecky ověřených léčiv moderní “západní” medicíny státy kontrolují léky alternativních konceptů zdravotnictví, v Evropě zejména homeopatika³⁸, jinde tradiční medicínu. Humánní léčiva jsou buď volně prodejná, nebo na předpis. Některá pro své vlastnosti podléhají zvláštní kontrole (opiáty, radiofarmaka).

[Personál] Právo léčiv věnuje pozornost kvalifikaci osob, jež zabezpečují jejich neškodlivé a prospěšné užití³⁹. Ve světě se s nakládáním s léčivy spojují dvě základní profese: lékárník (farmaceut) s akademickým vzděláním a kvalifikovaný farmaceutický laborant⁴⁰. Zvláštní úkoly dále právo ukládá lékařům, jež rozhoduje o užití léčiv jejich předepisováním, a v menší míře i ostatním zdravotníkům (zejména zdravotním sestřám). Nakládání s léčivy zabezpečují i právnické osoby⁴¹. Právo řady států určuje jejich druh, stanoví kapitálovou vybavenost či rezervy a posiluje postavení jimi zaměstnaných odborníků.

[Technologie] Stranou zájmu právníka mohou zůstat podrobné předpisy o zpracování surovin a polotovarů, technologiích výroby, nárocích na výrobní a skladovací zařízení, balení, skladování a na dopravu.

[Rozhodování o užití] Složitě právní otázky se ale vynořují u předepisování léčiv (preskribce, medikace) lékařem a jinými zdravotníky pacientovi⁴². Zde se právo léčiv protíná se zdravotnickým právem, jež zakládá obecná i zvláštní pravidla pro diagnózu, prevenci i terapii včetně užití léčiv. Právo věnuje pozornost zejména souhlasu pacienta se zdravotní péčí a ochraně jeho soukromí. Tyto aspekty je třeba brát v potaz jak u léčení ambulantního, kdy pacient užívá léčivo sám podle pokynů lékaře, tak u léčení ústavního, kdy je podávají zdravotníci.

³⁷ V ČR je společná regulace pro léčiva humánní a veterinární, přestože správní úřady (ústavy) jsou oddělené. Domnívám se, že to z řady důvodů není nejvhodnější. Zvláštnosti veterinárních léčiv jsou příliš významné. Na podzákoně normotvorbě se pak u společných předpisů musí podílet i ministerstvo zemědělství.

³⁸ §2 odst.8 ZL . Homeopatika nejsou předmětem klinického hodnocení. Jejich účinnost většina českých lékařů nepřipouští.

³⁹ §15 a násl. ZL .

⁴⁰ §16 ZL .

⁴¹ V oblasti výroby a distribuce představují v podstatě jedinou formu podnikání.

⁴² §44 a násl. ZL , zákon č.20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu.

[Lékárenský monopol] Ve většině států směřují pacientům vydávat léčiva jen lékárny nebo zdravotnická zařízení⁴³. Podnikání právnických osob nebo laiků v lékárenství (provoz tzv. *drugstore*) bývá předmětem omezení. V mnoha zemích směřují lékárny provozovat jen lékárníci – fyzické osoby⁴⁴. Jen menšina léčiv se smí prodávat i jinde (tzv. vyhrazená léčiva). Různá je přitom také možnost náhrady předepsaného léčiva léčivem podobným.

[Zásada registrace] Ve všech vyspělých státech se dnes směřují používat jen registrovaná léčiva. Státní registrace předpokládá doložení účinnosti a bezpečnosti léčiva poznatky zjištěnými při laboratorním a klinickém hodnocení⁴⁵. Registrace se uděluje na omezenou dobu⁴⁶. Žádá o ni ten, kdo chce léčivo nabídnout na trh (výrobce nebo dovozce).

[Evidence a farmakovigilance] Práva všech států předepisují přesnou evidenci vyráběných, rozdělovaných a používaných léčiv výrobci, distributory, zdravotnickými zařízeními i lékárnami. Jejím cílem je zabezpečení ochrany pacientů v případě zjištění závad a možnost dohledání závadných léčiv. S evidencí úzce souvisí farmakovigilanci povinnosti všech osob s nimi nakládajících. Ty musejí ve stanovených krátkých lhůtách hlásit všechny závady i závažné a neočekávané vedlejší účinky. Systémy farmakovigilance jsou dvojí. Soukromý systém zabezpečují výrobce a distributoři, veřejný pak státní orgány. Nové technologie (elektronické databanky, internet) v posledních letech změnilly formy evidence i farmakovigilance. Papírová dokumentace však opuštěná zdaleka není.

[Zdraví jako hlavní veřejný zájem] Správní řízení o léčivech nejvíce charakterizuje důraz na bezpečnost⁴⁷. Orgány dozoru mají široká oprávnění užívání léčiv nepřipustit, omezit, pozastavit nebo ukončit⁴⁸. Mohou tak učinit i v případě důvodného podezření. Široce se uplatňují předběžná opatření. Soudní přezkum registračních a farmakovigilančních rozhodnutí nebývá častý, pokud se vůbec připouští. Přinesl by žalobci úspěch snad jedině po prokázání

⁴³ §48 ZL .

⁴⁴ V ČR se nicméně přes odpor České lékárnické komory a řady odborníků prosadila možnost, aby v lékárenství podnikaly i právnické osoby.

⁴⁵ §23 a násl. ZL .

⁴⁶ Dnes ve většině států na pět let (§26 odst.1 ZL). Prodloužení registrace předpokládá zjednodušené řízení (§27 ZL).

⁴⁷ Viz širokou inspekční a kontrolní pravomoc státních inspektorů (§52 ZL).

zjevné diskriminace, zejména v případě, že by byla spojena se zvýhodněním konkurence. Jinak budou soudy asi respektovat odbornou způsobilost orgánů lékové správy.

[Orgány správy léčiv] Ve většině států správu léčiv zajišťují dva typické orgány. Prvním je národní (celostátní) úřad lékového dozoru⁴⁹. I ve federativních státech se zřizuje na centrální úrovni⁵⁰. Může být zřízen jako odbor při ministerstvu zdravotnictví⁵¹, jako samostatná agentura⁵² nebo jako její součást. Státní úřady přitom mohou využívat práce soukromých znalců a laboratoří. Vedení orgánu je zpravidla monokratické, jen v málo zemích se uplatní kolegiální řízení⁵³. Správu lékárenství naopak zajišťují samosprávné lékárnické komory, jež jsou i v unitárních státech regionálně organizované, nebo při veřejné správě zřízené, na exekutivě zpravidla nezávislé, komise⁵⁴.

[Patenty a známky] Obecné právo patentování vynálezů připouští patentování nově vyvinutých léčiv⁵⁵. Lékové patenty patří mezi nejdražší. K patentům jejich držitelé udělují za úplatu licence. Patenty se také prodávají. Stát může patent z důvodu veřejného zájmu vyvlastnit. Výrobci usilují o individualizaci léčiv jejich prodejem pod ochrannou známkou.

[Reklama na léčiva] Zvláštnosti léčiv přiměly státy k přísné kontrole reklamy. Ve většině států se smí inzerovat jenom volně prodejná léčiva. Právo stanovuje nepřípustné formy reklamy. Volnějši je inzerce v odborných časopisech pro lékaře a další zdravotníky. Zde se očekává vyšší soudnost čtenářů⁵⁶.

[Cenová regulace] Většina států nenechává stanovování cen léčiv na účastnících obchodu⁵⁷. Běžná je měkká regulace. Ceny se stanovují podle prokázaných nákladů. Výrobci nebo dovozci se přitom ponechává prostor pro zisk. Určená cena však musí být po určité období zachována. Výrobce,

⁴⁸ Viz §28 ZL .

⁴⁹ V ČR Státní ústav pro kontrolu léčiv (§9 ZL). Specifickou působnost v oblasti léčiv však mají i některé další ústřední státní orgány, např. ministerstvo zdravotnictví (§6 a násl. ZL).

⁵⁰ Např. *U.S. Food and Drug Administration*.

⁵¹ Např. v Itálii *Ministero della sanità*.

⁵² Například dánská *Laegemedelstyrelse*.

⁵³ Např. *Irish Medicines Board*.

⁵⁴ Např. v jednotlivých státech USA.

⁵⁵ Viz §3 odst.4 zákona č.527/1990 Sb., o vynálezech a zlepšovacích návrzích.

⁵⁶ A výrobci léčiv jsou nenahraditelní inzerenti odborných časopisů.

⁵⁷ Viz zákon č.526/1990 Sb., o cenách a na něj navazující předpisy, seznamy zboží s regulovanými cenami a výměry ministerstva financí o maximálních cenách léčiv.

distributor nebo lékárna se od ní nesmějí odchýlit. V případě krátkodobého nedostatku se nesmí ceny zvyšovat. Maloobchodní ceny přitom zahrnují regulovanou marži. Řízení cen je vzhledem k velkému počtu léčiv administrativně velmi náročnou činností.

[Financování léčiv] Většina léčiv se všude ve světě hradí z prostředků soustav veřejného financování zdravotnictví⁵⁸. K omezení výdajů jejich provozovatelé používají sazebníky, jež omezují úhradu dražších léčiv, jsou-li nahraditelné levnějšími. Často je formou právního předpisu vytvářejí přímo státy. K obdobným krokům však přistupují také soukromé pojišťovny.

[Soutěžní souvislosti] Obchod s léčivy je předmětem uplatnění soutěžního práva⁵⁹. Zneužití dominance výrobcem nebo distributory není zdaleka vzácné. Soutěž je však často omezená i mezi lékárnami. Soutěžní úřady však při svém dozoru musejí brát ohled na zvláštnosti lékové výroby i trhu.

[D] MEZINÁRODNÍ PRÁVO A LÉČIVA

[Prameny práva] Rozsáhlý mezinárodní obchod s léčivy v právě končícím století se odrazil i v mezinárodním právu. Žádná mnohostranná mezinárodní úmluva se jim nicméně přímo nevěnuje. Je zřejmé, že státy jako tvůrci mezinárodního práva nakládání s léčivy nepovažovaly za otázku zasluhující ucelenou úpravu. Řada mnohostranných úmluv se však léčiv výslovně nebo nepřímo dotýká. Léčiv se týkají také mnohé vícestranné a dvoustranné smlouvy. Význam nelze upřít ani nezávaznému soft law (doporučením a směrnicím) mezinárodních organizací. Tyto navíc tvoří přechod mezi mezinárodním právem a bioetikou.

[Lidská práva] Univerzální i kontinentální mezinárodní smlouvy o základních sociálních právech hovoří o právu na dostupnou zdravotní péči. To má každému jednotlivci zajistit stát. Léčiva výslovně nezmiňují. Přesto je zřejmé, že řízení jejich oběhu musí tomuto požadavku odpovídat. Státy musejí, je-li to třeba, aktivně působit při jejich obstarání. Nečinnost, znesnadňování nebo znemožnění lékového zásobování lze považovat za neslučitelné s

⁵⁸ Viz zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

⁵⁹ Viz zákon č. 63/1991 Sb., o ochraně hospodářské soutěže.

mezinárodními lidskoprávními standardy. Ohrožuje totiž základní lidské právo na život a na zdraví. Přístupu zvláště ohrožených skupin osob ke zdravotní péči (a tedy i k léčivům) se věnuje několik dalších úmluv. Zmínit lze například garance poskytnuté dětem. Léčivům věnuje pozornost i humanitární právo (standards lidských práv v době války). Jejich obstarání a nakládání s nimi upravují dokumenty o postavení civilistů, zraněných v poli, zraněných a trosečníků na moři i zajatců. Mimořádnou důležitost léčiv potvrzuje také praxe hospodářských a politických sankcí. Léčiva se pravidelně vyjímají z kolektivních i jednostranných embarg⁶⁰.

[WHO] Po druhé světové válce založená Světová zdravotnická organizace (WHO)⁶¹ patří do skupiny odborných organizací při Organizaci Spojených národů. Dnes spojuje skoro všechny státy světa. Do její působnosti spadá mezinárodní zdravotnická spolupráce. Organizace nemá rozhodovací pravomoc vůči členským státům. Omezuje se na koordinaci spolupráce států i nestátních institucí a na organizaci zdravotnické pomoci nejzaostalejším zemím. Právně nezávazné směrnice a doporučení WHO ve skutečnosti značně ovlivňují zdravotnictví mnoha členských států. Pomáhají méně vyspělým státům při jeho výstavbě a řízení. Organizace dále vytváří seznam základních léčiv, jejichž dodávky pro zaostalé země podporuje. Pro mnoho méně vyspělých zemí je významná součinnost organizace při tvorbě standardů pro jakost, bezpečnost a účinnost. WHO zabezpečuje výměnu informací o zásobování léčiv a jejich spotřebě. Dále vede a doplňuje seznam obecných (nechráněných) názvů léčivých látek (tzv. INN), uznávaných celým světem.

[WTO] Před několika lety ustavená Světová obchodní organizace (WTO)⁶² je organizací, jež prosazuje liberální hospodářský řád, založený na Všeobecné dohodě o clech a obchodu (GATT) a dalších smlouvách mezi většinou států světa. K léčivům smlouvy přistupují jako k běžnému zboží, jehož obchod by měly státy omezovat co nejméně. Samozřejmě přitom berou ohled na jejich zvláštnosti, pro něž lze dovoz nebo vývoz omezovat. Podle doplňkových smluv se však omezení mají opírat o objektivní důvody a nesmějí být svévolná.

⁶⁰ Srov. rezoluce Rady bezpečnosti OSN o sankcích proti Iráku po jeho okupaci Kuvajtu (č.660 a násl.).

⁶¹ Viz č. 189/1948 Sb.

⁶² Otištěné pod č. 191/1995 Sb.

Úmluvy WTO věnují pozornost také mezinárodním obchodním důsledkům rozdílné patentové ochrany vynálezů⁶³. Četné související spory řešené před orgány WTO se dotýkají zejména nedostatečné ochrany známek a patentů. Méně se zmiňuje diskriminační registrační praxe.

[Duševní vlastnictví] Mnoho desítek let uplatňované mezinárodní úmluvy o patentech a známkách zvláštní pozornost léčivům nevěnují. Jejich bezprostřední i zprostředkovaný dopad je však značný. Umožňují a usnadňují obchod s léčivými v mezinárodním měřítku. Na druhé straně mohou mařit úsilí o potlačení epidemií postihujících méně vyspělé země.

[E] EVROPSKÉ PRÁVO A LÉČIVA

[Rada Evropy a Evropská unie] V evropském prostoru se léčiv dotýkají dvojí právní nástroje. Obojí zpravidla působí nepřímo, neboť ovlivňují vnitrostátní právo evropských států. Prvními jsou mezinárodní smlouvy sjednané členskými státy Rady Evropy. Druhým je primární i sekundární právo Evropské unie (Evropského společenství). Oporou obou je civilizační a ekonomická blízkost západoevropských zemí. Smlouvy Rady Evropy představují mezinárodní právo kontinentálního dosahu. Dnes stanovují základní standardy pro všechny evropské státy. Silnější standardy prosazuje v užším okruhu členských států nadnárodní organizace (Evropské společenství). Dnes však silně ovlivňuje i regulaci v dalších evropských státech.

[Evropské standardy lidských práv] Léčiv se jenom zprostředkovaně dotýkají celoevropské kodexy základních práv. Evropská Úmluva o lidských právech je skoupá na proklamace sociálních práv. Na lékovou regulaci však dopadají některé jí vyjádřené základní zásady výkonu veřejné moci. Obdobně jako u univerzálních dokumentů o sociálních právech i u jejich propracovanější evropské obdoby můžeme uvažovat o nepřímém působení na výrobu, odbyt a užívání léčiv.

⁶³ Úmluva *TRIPS* (viz výše).

[Evropský lékopis] Podle stručné mezinárodní úmluvy⁶⁴ vytváří zvláštní orgán Rady Evropy Evropský lékopis (*Pharmacopoeia Europea*), jež působí souběžně s národními lékopisy i na ně.

[Evropský standard zdravotnictví] V evropském prostoru se dnes začíná uplatňovat také Bioetická úmluva⁶⁵, nový dokument zaměřený výhradně na zdravotnictví. Stanoví několik standardů dotýkajících se léčiv, jež však evropské státy dnes beztak splňují (např. nároky na jakost a dostupnost zdravotní péče).

[Cia a kvóty] Léčiva se jako každé jiné zboží těší v Evropské unii volnému oběhu. Obtíže však nevyplývají ze zákazu cel a dávek s obdobným účinkem⁶⁶. Evropské státy v minulosti jen málokdy zatěžovaly léčiva vysokými cly. Zakázané dovozní kvóty se také neobjevovaly. Podobně jako ony však může působit cenová regulace spojená s limitací veřejných úhrad. Opomenout nelze ani vývozní kvóty nebo zákaz vývozu. I ty jsou obecně nepřipustné. Za určitých okolností je však členské státy dokáží obhájit poukazem na přechodný nedostatek léčiva potřebného k potlačení neočekávané nákazy nebo jiného ohrožení zdraví obyvatel.

[Opatření s obdobným účinkem] Členské státy Evropské unie by bez harmonizace práva léčiv mezistátní obchod s většinou léčiv v podstatě nepřipustily. Zákaz dovozu pro nedodržení hygienických a technických standardů by totiž mohly často opřít o primárním právem uznaný důležitý veřejný zájem na ochraně života a zdraví lidí i zvířat⁶⁷. Předpokladem uvolnění oběhu léčiv v Evropské unii je proto sblížení práva členských států.

[Sekundární právo léčiv] Základem komunitárního práva humánních léčiv⁶⁸ jsou tzv. první (1965) a druhá léková směrnice (1975)⁶⁹. Na ně navazují předpisy o dílčí centralizaci správy léčiv a doplňkové směrnice o různých aspektech nakládání s nimi. Základní zásady vnitřního trhu s léčivy dále připomíná judikatura Evropského soudního dvora. Komunitární právo věnuje

⁶⁴ Úmluva o sestavení Evropského lékopisu č.ETS 50.

⁶⁵ Úmluva o ochraně důstojnosti a lidských práv v souvislosti s aplikací biologie a medicíny, ETS č. 164.

⁶⁶ Čl. 25 Smlouvy o založení Evropského společenství (ve znění Amsterdamské smlouvy).

⁶⁷ Čl. 30 Smlouvy o založení Evropského společenství.

⁶⁸ Nicolaysen G., 1996, str.121 a násl.

⁶⁹ Č.65/65/EHS a č.75/319/EHS (viz hlavu "normativní texty")

pozornost také hospodářské soutěži a ochraně nehmotných statků při jejich výrobě a obchodu. Regulace veterinárních léčiv se přitom důsledně odděluje.

[Zásada národní registrace] Komunitární právo léčiv v žádném případě nenahrazuje právo členských států, pouze jej podstatně přetváří. Základní zásadou komunitárního práva, jež se odráží v právu všech členských států, je státní registrace humánních (i veterinárních) léčiv⁷⁰. Ta se má opírat o ověření jejich účinnosti a bezpečnosti. Za tím účelem se vymezení léčiv sjednocuje.

[Zjednodušení a sjednocení registrace] Lékové směrnice umožnily sblížit dokumentaci nutnou pro oddělené registrace v jednotlivých členských státech. Harmonizovaná dokumentace si zasluhuje obecné uznání. Na komunitární úrovni se konečně dnes řeší případné neshody v postojích států k určitému léčivu. Na jednotném trhu totiž protikladný postoj různých států k jednomu výrobku není žádoucí. Na rozhodování o neshodách se přitom podílí celoevropská agentura⁷¹, kterou komunitární právo povolává také k posuzování některých nejmodernějších léčiv⁷². U nich se zavádí jednotná registrace⁷³. O ni však nadále rozhodují prostřednictvím Rady členské státy.

[Technické a personální standardy] Současné komunitární právo věnuje pozornost výrobní praxi. Výroba se musí opírat o vnitřní i vnější dozor, kvalifikovaný personál, kvalitní suroviny a spolehlivé přístroje⁷⁴. Standardy musejí dodržovat také poddodavatelé a to i ti, jež působí ve třetích státech. Zvláštní pozornost se věnuje tzv. odpovědným osobám, které musejí mít příslušnou, rovněž komunitárně harmonizovanou kvalifikaci. Členské státy musejí zajišťovat veřejnou farmakovigilanci. Výrobci v členských státech stejně jako dovozci musejí zabezpečit její soukromou verzi.

[Pravidla odbytu] Odstranění hraničních kontrol si vyžádalo sjednocení rozsahu léčiv vydávaných pouze na lékařský předpis⁷⁵. Ochranu evropského

⁷⁰ Čl. 3 směrnice 65/65/EHS.

⁷¹ *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMEA).

⁷² Nařízení Rady č.2309/93/EHS

⁷³ Fracchia G.N., Haavisto K.H., Donnelly M.C., 1996, str.43-62.

⁷⁴ Viz směrnici č.75/319/EHS.

⁷⁵ Směrnice č.92/26/EHS.

pacienta posilují komunitární standardy označování a příbalového letáku⁷⁶. Komunitární právo také sblíží státní regulaci veřejné a profesní reklamy⁷⁷.

[Ceny a veřejné financování] Zvláštní pozornost se věnuje též průhlednosti řízení cen a úhrady léčiv z veřejných zdrojů⁷⁸. Ta nesmí omezovat mezistátní obchod. Samotné způsoby řízení cen léčiv a jejich veřejné úhrady však určují nadále členské státy.

[Patenty na léčiva] Jedno nařízení upravuje výrobcům prodlužuje vzhledem k nemožnosti prodávat patentované léčivo v době předregistračního klinického hodnocení léčiv dobu patentové ochrany (tzv. doplňkový patentový certifikát)⁷⁹.

[Souvislosti] Obchodu léčiv se přímo dotýkají zásady pro možná omezení dovozu z důvodu ochrany patentů a známek. Na základě hromadných výjimek ze zákazu kartelů povolené distribuční monopoly jsou přitom pro jejich odbyt typické.

⁷⁶ Směrnice č.92/27/EHS.

⁷⁷ Směrnice č.92/28/EHS.

⁷⁸ Směrnice č.89/105/EHS

⁷⁹ Nařízení č.1798/92 (EHS)

Druhá část – biomedicínský výzkum a právo

[F] VYMEZENÍ BIOMEDICÍNSKÉHO VÝZKUMU

[Povaha poznávání] Poznávání je základní činnost každého člověka. Umožňují mu je smysly. Zjištěné údaje o skutečnosti zpracovává člověk rozumem. Z vědomí o jedinečném jevu a jejich výskytu odvozuje obecné poznatky a na nich zakládá své zkušenosti. Nabyté poznatky jsou pro něj nebo pro jeho okolí hodnotné. V mezilidském setkávání tuto hodnotu může vyjádřit cena. Duševní uchopení většiny poznatků je přitom osobní a z velké části pomíjivé. Poznatky se proto zaznamenávají.

[Pokus, výzkum, experiment] Pokus jako poznávání následků uměle vyvolaných jevů je druhem poznávání. Výzkumem je pak poznávání založené na uznávaných a předchozí praxí ověřených postupech (metodách) zjišťování a zpracování údajů o skutečnosti (vědecké poznávání). Při výzkumném pokusu (experimentu) odpovídá těmto požadavkům i způsob vyvolání nepřírozeného jevu. V současné době výzkum provádějí převážně profesionální výzkumníci.

[Objektový a subjektový výzkum] Výzkum fyzikálních, chemických a biologických jevů a dějů na živé a neživé přírodě je výzkum objektů. Přímé dopady pro člověka má jen experiment, když se dotkne jeho životního prostředí. Poznávání jevů a dějů spojených s životem člověka je výzkum se subjekty. Každý takový výzkum se člověka přímo dotýká. Méně závažný je přitom výzkum sociální (sociologický, politologický nebo ekonomický). Zkoumá společenské chování. Podstaty jedince se však dotýká výzkum biomedicínský. Při něm výzkumníci zkoumají tělesné a duševní pochody. Zvláště závažné dopady může mít experiment. Sociální experiment je proto netypickým způsobem výzkumu. Neexistují pro něj za těchto okolností důležité důvody. Biomedicínský experiment je naopak z mnoha důvodů četný. Představuje totiž jedinou možnost zlepšování zdravotní péče.

[Předmět výzkumu] Předmětem sociálního výzkumu přitom může být běžný život (politické postoje, ekonomické chování, životní styl), odpověď člověka na zvláštní stavy a vlivy (hmotný nedostatek, společenská osamělost), užívání určitých předmětů a služeb (výsledky využívání nástrojů výroby, následky užití některých technologií). Obdobně lze rozlišovat i výzkum biomedicínský

(zdravotní dopady životního stylu, odrazy onemocnění nebo úrazů, následky užívání léčiv a zdravotnické techniky, účinek zdravotnických metod). Biomedicíncký výzkum bývá zpravidla experiment. Zkoumané stavy a děje se vyvolávají uměle. Může však též doprovázet nebo následovat jinou činnost (vyhodnocení údajů zjištěných při běžné zdravotní péči). Biomedicíncký experiment může být zároveň účinnou léčbou.

[G] PRÁVO BIOMEDICÍNSKÉHO VÝZKUMU

[Základní zásada] Výzkum je jako činnost, jež odráží podstatu a hodnotu člověka, obecně prospěšný. Stát a mezinárodní společenství mu proto nebrání, často jej přímo podporují. Omezení je třeba jenom tehdy, když zároveň narušuje nebo ohrožuje další důležité osobní nebo společenské zájmy. Biomedicíncký výzkum tak může působit kdykoli. Je zřejmé, že přísné regulaci bude podléhat zejména biomedicíncký experiment.

[Důležité hodnoty] Biomedicíncký výzkum se dotýká základních, právem chráněných hodnot spojených s existencí člověka - života, zdraví, soukromí, cti, pověsti a svobody. Krátce řečeno, týká se jeho důstojnosti. Dotčení uvedených hodnot přitom nemusí vždy nastat, závažné je i riziko jejich narušení. Přijatelnost výzkumu pak odvisí od srovnání tohoto aktuálního nebo potenciálního dotčení s možnými přírůsky pro dotčeného (subjekt výzkumu), širokou či odbornou veřejnost, organizátora a realizátora výzkumu. Výzkum se musí přitom vždy opírat o vědecké metody. Nevědecký výzkum nepřináší obecně uznatelné výsledky.

[Historie práva výzkumu] Právní regulace odrážela a odráží vedle stavu vědeckého výzkumu také společností uznávané základní hodnoty. Ve starověku, středověku a v prvních stoletích novověku nebyl vědecký výzkum soustavný a věnovaly se mu jen výjimečné osobnosti. Mnoho výzkumných postupů znemožňovala a znesnadňovala tradiční tabu. Stát postihoval jenom nejzávažnější excesy. O lidské důstojnosti se v souvislosti s výzkumem neuvažovalo. Buržoazní revoluce (jíž doprovázela revoluce vědeckotechnologická) upevnila postavení dospělého zdatného muže. Výzkum musel brát ohled na jeho vůli. Ostatní (ženy, děti a přestárlí) mohli být účastni i bez

svého souhlasu. O to horší postavení měly osoby považované za méněhodnotné (invalidé, duševně postižení, vězni), na kterých se i v liberálních demokraciích běžně experimentovalo. Výzkum nepodléhal veřejnému a nezávislému doзору. Represe nahrazovala prevenci jeho nežádoucích dopadů. Tragickým vyvrcholením této praxe byly výzkumy a experimenty prováděné v totalitních režimech. Nelidské výzkumné praktiky v nacistickém Německu se staly hrůzným mementem pro celý svět. I v liberálních demokraciích se však objevovaly nepřijatelné postupy, jež skončily teprve v 50. a 60. letech 20. století.

[Současné právo výzkumu] Rozhodná odpověď na hrůzy, jež ohrozily pověst vědy a zpochybnily přínos společenského a technologického pokroku, přichází po druhé světové válce ruku v ruce s univerzálním pojetím základních lidských práv. Vědecký výzkum se vítá, pokud bere ohled na důstojnost jednotlivce. Ta se při změnách jeho postavení nemění. Důstojnost se přitom odráží v první řadě v jeho svobodě a už méně v “objektivních” zájmech. Předpokladem výzkumu proto musí být souhlas dotčeného. Užitečnost a bezpečnost výzkumu však mají také posoudit nestranní posuzovatelé (etické komise).

[Vnitrostátní úroveň] Většina států nemá kodifikaci pravidel sociálního a biomedicínckého výzkumu, jež by určovala jak nároky na jeho vědeckost, tak standardy zacházení se subjekty výzkumu i dalšími dotčenými. Stanovit jednotné nároky na výsledky výzkumu a obecnou metodiku totiž vzhledem k jeho šíři nelze. Lidskoprávní rozměr zajišťují ústavně garantovaná základní práva (život, svoboda, soukromí⁸⁰). Jen málo ústav přitom výslovně zmiňuje vědecký výzkum. Na ně navazují instituty soukromého práva (civilněprávní ochrana tělesné integrity) i práva trestního (postih nežádoucích praktik). Výslovná úprava se přijímá jenom pro některé druhy biomedicínckého a sociálního výzkumu (testování klinických metod, klinické hodnocení léčiv a zkoušky zdravotnických prostředků nebo akademický výzkum). Skutečnou právní regulaci v řadě zemí předcházela a nahrazovala regulace spojená s financováním výzkumu (Zejména v USA federální grantové agentury svými smluvními podmínkami předešly zákonnou regulaci). V evropských státech se ve státním a veřejném výzkumu uplatnily místo práva také interní instrukce.

⁸⁰ Viz čl. 6, 7 a 10 LZPS.

[Mezinárodní úroveň] Žádná univerzální mezinárodní úmluva o výzkumu a jeho lidském rozměru dnes neexistuje. Výzkumu se jen krátce věnují úmluvy o základních právech v mezních situacích. První z nich tvoří Ženevské humanitární úmluvy, jež se věnují postavení civilistů ve válečném konfliktu, zajatců, zraněných na poli a zraněných a trosečníků na moři⁸¹. Jediný obecný standard výzkumu, souhlas subjektu, zakotvuje Mezinárodní pakt o občanských a politických právech⁸². Ostatní univerzální smluvní dokumenty o lidských právech o výzkumu výslovně nehovoří. Předpoklady pro něj však lze vyvodit z obecně formulovaných základních práv. Bohatší je univerzální soft law. Mezinárodní organizace (zejména OSN, WHO a UNESCO) již přijaly řadu doporučení a deklarácí, jež se týkají i výzkumu. Lze konečně uvažovat o tom, že základní standardy výzkumu zakotvují i mezinárodní obyčeje. Otázka dodržování lidských práv při výzkumu však nevyvolává mezinárodní spory.

[Evropská úroveň] Evropská kodifikace lidských práv samozřejmě vytváří standard také pro oblast biomedicínckého výzkumu. Textová podoba přitom nepřekračuje dokumenty univerzální⁸³. Ani Evropský soud pro lidská práva nevydal zatím významnější rozhodnutí o biomedicínckém výzkumu. Propracovaná ustanovení přináší až Bioetická úmluva z roku 1997⁸⁴, jež věnuje pozornost jak informovanosti subjektů, tak situacím, kdy je možné a žádoucí výzkum provádět i bez jejich souhlasu, neboť pro ně může být významným přínosem. Na hodnocení uplatnění této úpravy si však bude třeba ještě počkat. Již dnes je však zjevné, že ji budou rozvíjet další dokumenty.

[Skutečnost] Nastíněný přehled na první pohled ukazuje, že s dodržováním lidských práv při výzkumu dnes nejsou větší problémy. Flagrantní pochybení a nepřijatelné praktiky jsou, zdá se, minulostí. V západním světě, kde se provádí většina výzkumu, se ve srovnání s minulostí věnuje značná pozornost postavení každého jednotlivce včetně příslušníků rizikových skupin. V asijských a afrických zemích je jejich podstatně horší. Nelze vyloučit ani závažná porušení základních práv, zejména při výzkumu vojenském. Informace o nich jsou ale vzácné a reakce mezinárodního společenství zanedbatelná.

⁸¹ Čl. 13 Ženevské úmluvy o zacházení s válečnými zajatci, čl.32 Ženevské úmluvy o ochraně civilních osob za války.

⁸² Viz č.120/1976 Sb., část první, čl.7, druhá věta.

⁸³ Evropská úmluva o ochraně lidských práv a základních svobod z r.1951 (č.209/1992 Sb.)

Třetí část – bioetika

[H] ZRAVOTNICKÁ A VĚDECKÁ ETIKA (BIOETIKA)

[Obecná morálka] Mezi právníky rozšířená zdrženlivost k obecné morálce v moderní společnosti má své opodstatnění. Není popsána, působí podprahově, zpravidla souběžně s právem, její vynucování společenským tlakem je nezřetelné. Přesto je základem účinného působení práva. Kde se vytratí zbytek morálky, právo selhává, neboť ztrácí legitimitu.

[Etika] Každý si však dokáže povšimnout morálky nejrůznějších profesních, zájmových a světonázorových skupin. Tato skupinová (nebo situační) morálka neboli etika se právem podobá více. Často je na papíře, hovoří se o ní a její skupinové prosazování je viditelné. Zdravotnická etika a etika biomedicínckého výzkumu je dnes jednou z nejvýraznějších etik tohoto druhu. Vzhledem k jejich úzkému spojení (zdravotník většinou sám bývá vědcem) lze přitom uvažovat o jediném okruhu pravidel, tzv. bioetice. Tu dokáže zdravotnické a vědecké společenství prosazovat vůči svým členům. Spontánním postihem za porušení pravidel je zde oslabení nebo ztráta vědeckého uznání a autority, kterou jak zdravotník, tak vědec ke své náročné práci potřebuje.

[Zdroje bioetiky] Bioetika má jako každá jiná autonomní profesní etika idealistický i pragmatický rozměr. První je odrazem přesvědčení o významu zdravotnictví a výzkumu v moderní společnosti a o poslání jejich nositelů. Druhý odráží zájem na předcházení a řešení sporů a střetů. Bioetiku formují sami zdravotníci, zejména lékaři, vědci biomedicínckého výzkumu, dále akademici a v mnoha zemích také náboženští činitelé a kulturní elity. Účast ostatních dotčených skupin (pacientů, subjektů hodnocení, podřízených zdravotnických pracovníků) je podstatně menší. Prosazení bioetických pravidel však není možné proti odporu veřejnosti, která ji také věnuje jistou pozornost.

[Akademická bioetika] Bioetika je ve vyspělých zemích také zvláštní nauka, jež je předmětem studia. Jako předmět se vyučuje na lékařských fakultách (lékařská etika). I další zdravotnické vzdělávání ji věnuje pozornost. Neopomíjejí ji také filozofové (bioetika je aplikovaná etika), teologové nebo

⁸⁴ Čl. 15 a 16 ÚLPBi.

sociální pracovníci. Bioetika má svůj akademický okruh, své monografie, encyklopedie, časopisy, diskusní fóra a odborné společnosti. Ty jsou dnes základem jejího dalšího rozvoje.

[Pluralita v bioetice] Přes vazbu na převážně veřejné vyšší zdravotnické vzdělávání zůstává bioetika pluralitní. Jejím pramenem je světonázor jejich tvůrců a nositelů. Z nábožensky orientovaných směrů je nejvýraznější a nejvíc slyšená oficiální katolická bioetika. Svou roli však sehrávají i protestantsko-evangelikální, protestantsko-liberální a katolicko-liberální bioetika. V jiných kulturních okruzích podobnou roli hrají různé směry judaistické, islámské nebo šintoistické bioetiky. Vedle toho existují také proudy světské: občansko-liberální, sociálně-demokratické nebo environmentalistické. Zvrácenou bioetiku formovali v minulosti také režimní zdravotníci a vědci totalitních států. Přes pluralitu se hlavní směry v bioetice shodnou na řadě zásad (úsilí o minimalizaci škod či široká autonomie pacienta či subjektu výzkumu). O to nápadnější jsou rozpory o některých zákrocích a postupech (potraty, euthanasie, ukončování neperspektivní léčby, experimenty na lidském i zvířecím genomu) a v důrazu na různé hodnoty, jež se střetávají v různých situacích (možnosti využití omezených prostředků). Podle podpory odborné i širší veřejnosti můžeme rozlišovat bioetiku většinovou, menšinovou nebo odmítanou. I menšina však může někdy prosadit svůj postoj, pokud většina zůstane pasivní. Význam elit je v bioetice nezanedbatelný.

[Písemný rozměr bioetiky] Bioetická pravidla se zapisují. Mohou mít podobu vědeckého pojednání, eseje, manifestu a v neposlední řadě také právního předpisu. Jejich autoři jsou různí. Nejstarší je osobní tvorba. Významní učenci odjakživa formulovali bioetické zásady. Také jedinečné situace mohou známému a zkušenému odborníkovi poskytnout prostor pro vytvoření zásadního dokumentu, jež si získá nemalou autoritu. Dnes je však většina bioetických textů výrazem skupinového přesvědčení různě reprezentativních národních a mezinárodních profesních a zájmových sdružení. Mezinárodní hledání odpovědí na řadu bioetických otázek je přitom odrazem postupující globalizace.

[Bioetika a právo] Bioetikové rádi odlišují etiku od práva. S právem nechtějí být přímo spojováni. Bioetika je pro většinu z nich hledání mravního chování.

Jako odraz lidské přirozenosti ji často nadřazují nad právo, jež vnímají jako projev střetu pragmatických zájmů. Bioetická pracoviště fakult i ústavů působí odděleně od pracovišť zabývajících se zdravotnickým a vědeckým právem či ekonomii a spolupráce mezi nimi není velká. Bioetika však působí jako zdroj právní úpravy zdravotnictví. Bioetikové se nezdráhají podílet na tvorbě a uplatnění právních předpisů v oblasti zdravotnictví stejně jako na rozhodování o směřování biomedicínckého výzkumu. Právní předpisy konečně někdy obecně odkazují na bioetiku nebo dokonce připomínají konkrétní bioetické dokumenty.

[Kodifikace zdravotnické etiky] Všeobecně známým a dodnes vzývaným kodexem chování lékaře je již ve starověku formulovaná Hippokratova přísaha. Přesto ji nelze označit za všemi bezvýhradně přijatý kánon. Na ni navazují moderní dokumenty vytvořené v posledních dvou stoletích národními a mezinárodními lékařskými a zdravotnickými svazy. Z mezinárodních dokumentů si připomenutí zaslouží Ženevská deklarace a Mezinárodní kodex zdravotnické etiky Světové zdravotnické (lékařské) asociace⁸⁵. Na národní úrovni se uplatní etické kodexy lékařských komor a svazů. V některých případech je jim přitom přiznán jistý stupeň právní závaznosti a vynutitelnosti. Od běžných právních předpisů se však nadále odlišují svou obecností a důrazem na svědomí. Tyto kodexy samozřejmě vyjadřují obecnou shodu jenom tam, kde k ní profesionálové, akademici a etici dospěli. Vyhýbají se sporným otázkám. Dovolávají se zejména morální odpovědnosti lékaře a jeho poslání léčit pacienta nebo zmírňovat jeho utrpení, není-li k dispozici účinná léčba. Povinností lékaře je respektovat důstojnost pacienta i jeho blízkých. Lékař se vyzývá k prohlubování svého vzdělání a k osvětě stejně jako k ochraně pověsti lékařského stavu. Podobné etické kodexy si vedle lékařů na národní i mezinárodní úrovni sestavují také lékárníci a další zdravotníci, například zdravotní sestry nebo psychologové.

[Kodifikace etiky biomedicínckého výzkumu] Biomedicínckému výzkumu se věnují podstatně mladší dokumenty. Prvním je Norimberský kodex⁸⁶. Na závěr procesu s nacistickými lékaři, kteří prováděli nelidské experimenty na vězňích koncentračních táborů, jej formuloval jeden ze soudců mezinárodního trestního

⁸⁵ *World Medical Association.*

⁸⁶ Viz Munzarová M., 1997, str. 408 a násl.

tribunálu⁸⁷. Dokument klade důraz na dobrovolný a informovaný souhlas člověka, jež se podrobí biomedicínckému výzkumu. Souhlas lze kdykoli vzít zpět. Výzkum má směřovat k obecně užitečnému poznání. Mají mu předcházet laboratorní experimenty. Nemá vést k závažné újmě na zdraví a jeho organizátor má zachovávat maximální opatrnost. Rizika mají být souměřitelná s přínosy. Na tento kodex dále navazuje Helsinská deklaráce Světové zdravotnické asociace, jež byla od svého vzniku v roce 1964 několikrát doplněna. Vedle zásad formulovaných Norimberským kodexem klade mimo jiné důraz na vědeckost výzkumu a představení jeho výsledků a kvalifikaci jej provádějících odborníků. Zmiňuje náhradní souhlas u osob, jež nejsou způsobilé jej vyslovit. Volá po dozoru nezávislé etické komise a připomíná dodržování právních předpisů. Deklarace důsledně rozlišuje biomedicíncký výzkum s možností přínosu pro zařazeného pacienta od výzkumu založeného na spolupráci s dobrovolníky.

⁸⁷ Annas G. J., Grodin M. A., Perley S. a kol., 1992, str. 149 a násl.

Čtvrtá část – klinické hodnocení léčiv

[I] TECHNOLOGIE KLINICKÉHO HODNOCENÍ LÉČIV

[Stručný úvod] Účelem klinického hodnocení léčiv (*clinical trial*) je ověření účinnosti a bezpečnosti nově vyvíjeného nebo užívaného terapeutického, diagnostického nebo profylaktického léčiva (*investigational product*) na pacientech nebo dobrovolnících⁸⁸. Výsledky klinického hodnocení jsou podkladem pro jejich státní registraci⁸⁹ či její prodloužení. Klinické hodnocení nově vyvíjených léčiv však zároveň představuje pomoc pro pacienty, jimž dostatečně nepomáhají registrovaná léčiva⁹⁰.

[Farmakologie] Lékařským oborem, který se zabývá klinickým hodnocení léčiv jako zvláštní praxí jejich podávání, je farmakologie - věda o působení léčiv v lidském organismu. Farmakologie je předmětem studia lékařů i farmaceutů. Je třeba ji odlišovat od farmacie. Ta je samostatný studijní obor, který se zabývá výrobou a odbytem léčiv. V poslední době představuje klinické hodnocení složitý postup, který do dnešní podoby přivedl rozvoj souvisejících věd - fyziky, chemie a zejména biologie - stejně jako zvyšování nároků na účinnost a bezpečnost léčiv. Stále složitější léčiva s často nezřetelným a nejednoznačným působením si žádají rozsáhlejší testy.

[Laboratorní hodnocení] Předpokladem pro klinické hodnocení léčiv je provedení rozsáhlých laboratorních testů objevené nebo vyvinuté léčivé látky⁹¹. Laboratorní testování léčiv se provádí - dnes ve specializovaných ústavech - na buněčných kulturách a tkáních a doprovází jej fyzikální a chemické testy (hodnocení *in vitro*). Po ověření základních předpokladů následuje testování na živých zvířatech (hodnocení *in vivo*), nejprve nižších (myši), následně těch, jež se podobají člověku (opice). Výzkumníci v laboratořích konečně musejí dokázat léčivou substancí opakovaně vyrábět na základě popsaného technologického

⁸⁸ Viz §33 odst.1 ZL .

⁸⁹ Viz §24 ZL .

⁹⁰ Srov. ohledy, které v této souvislosti zmiňuje německé právo (§41 AMG).

⁹¹ Viz §33 odst.1, poslední dvě věty.

postupu. Léčivá látka musí být homogenní, stabilní a reprodukovatelná. Jinak by se o jejím praktickém využití nedalo uvažovat.

[Cíl klinického hodnocení] V klinickém hodnocení se v první řadě ověřuje hlavní účinek. Tím se myslí použitelnost léčivé látky pro terapii určitého onemocnění, pro diagnostická nebo profylaktická použití. Vedle toho se sledují vedlejší účinky objektivního i subjektivního rázu. Žádoucí vedlejší účinky mohou vést ke zkoušení léčiva pro jinou indikaci. Nežádoucí účinky si také zaslouží pozornost. Skoro každé léčivo je způsobuje. Přinejmenším se týkají některých pacientů. Podle škodlivosti se rozlišují závažné (*serious adverse drug reactions*) a ostatní vedlejší účinky (*adverse drug reactions*). Podle četnosti lze rozlišit kontinuum od běžných po vzácné a mimořádné. Jejich závažnost a četnost je třeba poměřovat s důsledky neléčeného onemocnění nebo s výsledky jiné léčby. V klinickém hodnocení je pak lze dělit na očekávané, jež se v předchozích testech zjistily, a neočekávané (*unexpected adverse drug reactions*). Neočekávaným vedlejším účinkům se musí věnovat mimořádná pozornost. Musí se v první řadě prověřit jejich souvislost s hodnoceným léčivem⁹². Pokud se zjištěné vedlejší účinky vyskytují jen u určitých skupin pacientů, je třeba tyto skupiny vymezit.

[Fáze klinického hodnocení] Klinické hodnocení léčiva se uskutečňuje ve fázích. Na první předregistrační fázi navazuje rozšiřující hodnocení druhé a třetí předregistrační fáze. Klinické hodnocení může skončit v kterékoli fázi, pokud se ukáže, že léčivo není dostatečně účinné nebo pokud jeho užívání doprovází nepřijatelné vedlejší účinky. Za čtvrtou fázi se považuje hodnocení již registrovaného, v praxi užívaného léčiva. Druhá a třetí předregistrační fáze se provádějí také u registrovaného léčiva, posuzuje-li se možnost rozšíření jeho užití k jiné terapii, diagnóze nebo profylaxi (tzv. rozšíření indikace).

[První fáze] První fáze spočívá v testování okamžité (akutní) a krátkodobé (kumulativní) toxicity. Většina léčivých látek vykazuje jisté toxické (ničivé) účinky na lidské orgány, tkáně a buňky. Jejím cílem je prověření základní bezpečnosti léčiva. První fáze se provádí na zdravých dobrovolnících, kterých bývají většinou desítky. Její uskutečnění si obvykle vyžádá měsíce. U

⁹² Ohlašovací povinnosti se proto týkají všech nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod. Vedlejší účinky léčiv jsou jistě jen některé z nich (Viz §33 odst.5 a 6).

některých léčiv tato fáze odpadá, neboť léčivá látka je pro zdravého člověka nepřijatelně toxická a není možné jej jí vystavit⁹³. Místo ní nastupuje tzv. pilotní hodnocení, často na pacientech umírajících, u kterých selhává jiná léčba⁹⁴. Dobrovolnické hodnocení provádějí nejružnější zdravotnická pracoviště na zakázku, pilotní hodnocení se naopak provádí ve špičkových nemocnicích v nejvyspělejších zemích. V obou případech se tedy omezuje na úzký okruh pracovišť.

[Druhá fáze] Druhá fáze je rozhodná pro posouzení základní použitelnosti léčiva pro terapii, diagnózu nebo profylaxi. Na hodnocení se zúčastňují desítky až stovky pacientů. Ty organizátor výzkumu nenajde v jednom zařízení. Musí oslovit několik nemocnic a jejich specializované lékaře. Ti vyhledávají a zařazují jednotlivé pacienty. Na druhé fázi se podílejí převážně vysoce kvalifikovaní odborníci specializovaných pracovišť špičkových nadregionálních nebo univerzitních nemocnic. Druhá fáze klinického hodnocení trvá zpravidla několik let. Při druhé fázi se také zjišťují obvyklé vedlejší účinky a jejich závažnost.

[Třetí fáze] Ve třetí fázi se účinnost potvrzuje s větším počtem pacientů. Zjišťují se také méně časté vedlejší účinky. Běžné tisíce pacientů je přitom třeba získat v desítkách nemocnic. Vedle špičkových zařízení se zapojují ve větším počtu i oblastní a menší nemocnice. Účinnost a bezpečnost léčiva se zkoumá u různých skupin pacientů (rozlišených podle pohlaví, věku, osob trpících jinými onemocněními apod.). Také tato fáze trvá roky. Jejím cílem je shromáždění podkladů pro potvrzení obecné použitelnosti léčiva v běžné zdravotnické praxi.

[Registrace léčiva] Státní orgány na základě předložené dokumentace o laboratorním a klinickém hodnocení léčiv rozhodují o registraci léčiv pro obecné užití na celém území státu. Každá registrace je na dobu určitou a týká se určité indikace. Použití léčiva mimo indikaci je možné jen ve zvláštních případech. Registraci může orgán státního dozoru kdykoli odejmout, ukáže-li se, že léčivo je nebezpečné nebo neúčinné. Registrované léčivo pak mohou

⁹³ Zejména u cytostatik, které představují pro organismus extrémní zátěž, např. běžně vyvolávají opakované zvracení.

⁹⁴ Úspěchem je i odvrácení úmrtí nebo prodloužení života v 10-15 % případů.

pro stanovené indikace ve prospěch pacientů používat nebo předepisovat všichni lékaři, kteří smějí poskytovat příslušný druh zdravotní péče. Léčivo nevyžadující lékařský předpis může použít kdokoli. Přesto je třeba dále sumu vědeckých poznatků o užívaném léčivu rozšiřovat. Některá léčiva mohou mít dlouhodobé účinky, které se v klinickém hodnocení nemusejí projevit. Také vzácné vedlejší účinky se mohou zjistit až později. Vzhledem k jedinečnosti každého člověka je ostatně každý zdravotnický zákrok ve své podstatě pokusem, jehož vědecké zhodnocení může být přínosem.

[Čtvrtá fáze] Klinické hodnocení registrovaného léčiva je ve své podstatě vědecky sledovaná praxe. Jejím smyslem je získávání informací pro zlepšení léčby, přípravy léčiva a jeho optimálního využívání. Sledování neujdou ani vzácné nebo dlouhodobé vedlejší účinky. Základním účelem peregistračního hodnocení je nicméně získání podkladů o praxi pro zachování registrace (zpravidla dva roky po první registraci) a pro její prodloužení. Peregistrační hodnocení lze provádět v jakémkoli zdravotnickém zařízení, které dokáže zpracovat zjištěné údaje a předat je k vyhodnocení.

[Rozšíření indikace] Od hodnocení registrovaného léčiva je třeba odlišovat klinické hodnocení pro jeho užití při jiné terapii nebo pro jinou skupinu pacientů, než pro kterou stát léčivo registroval. Při klinickém hodnocení i při běžné praxi se totiž někdy zjistí, že hodnocené léčivo kladně působí i při jiných onemocněních. Hodnocení u jiné skupiny pacientů je nezbytné tehdy, pokud se opomněla při původním hodnocení a lze-li očekávat jiné účinky. V tomto případě zpravidla odpadá první fáze. Toxicita léčiva se přece již zná.

[Metody hodnocení] Klinické hodnocení léčiv spočívá v uplatnění řady postupů, které mají poskytnout co nejuvěrnější poznatky o povaze hodnoceného léčiva. Nesmí jej tížit omyly a chyby při sběru, zpracování a hodnocení údajů. Farmakologie se proto propojuje s jinými zdravotnickými disciplínami a se statistikou.

[Sběr informací] Jen část léčiv ovlivňuje objektivně měřitelné hodnoty vypovídající o zdravotním stavu subjektu hodnocení. Jejich zjišťování je výsledkem různých diagnostických úkonů (rozbory krve, moči, slin a dalších tělesných tekutin, sledování pohybu, působení a odbourávání látek v těle radiologií i sondami, analýzy tkání apod.). Účinek jiných léčiv závisí na

vnímání subjektu a nelze jej běžně měřit (bolest, pocity, vnímání). Zde se zkoušející lékař subjektu hodnocení dotazuje, což bývá obvykle složitější než laboratorní rozbor. Sebehodnocení subjektu přitom mohou ovlivnit různé vlivy, jež mohou vyrůstat také ze samotného klinického hodnocení. Subjekt může do hodnoceného léčiva vkládat nepřiměřené naděje. Na nich založené zlepšení duševního stavu dokáže ovlivnit vnímání skutečnosti.

[Srovnávání a zaslepení] Účinnost nových léčiv je vhodné srovnávat s již užívanými léčivy⁹⁵. V některých případech se srovnává nové léčivo s absencí léčby. Pacienti-účastníci hodnocení se na základě losu rozdělují do skupin (randomizace - *randomisation*). Jednotlivé skupiny dostávají hodnocené léčivo (často v různých dávkách), alternativní běžné (registrované) léčivo (*comparator*) a v řadě případů neúčinnou látku (placebo⁹⁶). Přitom nevědí, do které skupiny náležejí (*blinding*). Někdy o zařazení neví ani ošetřující lékař (dvojitěslepá studie - *double blinded study*)⁹⁷. U řady studií však randomizace ani užití placebo možné není.

[Počty subjektů] Aby byly výsledky hodnocení vědecky přínosné, musí se každá fáze provádět na určitém počtu osob. Odpověď jejich organismu na léčivo může být různá v závislosti na obrovském počtu faktorů (tělesná váha, pohlaví, vedlejší onemocnění, výživa, životní styl, duševní stav apod.). Žádné léčivo přitom nemá stoprocentní účinnost. U určitých skupin pacientů se mohou pravidelně objevovat nežádoucí účinky. Jsou-li nepřiměřené přínosu terapie nebo jsou-li zvláště poškozující, je třeba vymezit okruh kontraindikací. Na základě zjištěných výsledků v průběhu hodnocení lze přitom další postup zaměřit na zodpovězení otázek, které s užíváním léčiva vyvstanou.

[Problémoví pacienti] Klinické hodnocení druhé a třetí fáze s některými skupinami pacientů doprovází velké obtíže. U starších osob mohou výsledky hodnocení ovlivnit jejich četné další zdravotní potíže. V mnoha klinických studiích se proto osoby starší určitého věku vyřazují, přestože právě oni budou

⁹⁵ Viz §33 odst.4 ZL .

⁹⁶ Etické ospravedlnění podávání placebo je předmětem nepřestávající debaty. Zadavatelé se snaží prosadit kontrolu placebem u řady studií. V mnoha případech to však etické komise odmítají nebo stanovují dodatečné podmínky.

⁹⁷ Toto tzv. zaslepení studie však není absolutní. Pro případ nouze musí být možné informace o léčivu podávaném jednotlivým subjektům odtajnit. Za tímto účelem je subjektům přidělen identifikační kód (viz §10 odst.2 vyhlášky č.230/1999 Sb.).

vyvíjené léčivo často potřebovat. U dětí je třeba zvlášt' zvažovat dopad léčiva na jejich vývoj. Také to je důvodem jejich nízké účasti, ačkoli řada onemocnění postihuje ve velkém rozsahu právě je. Na většině klinických hodnocení se nemohou účastnit těhotné ženy a kojící matky. Rizika pro plod nebo novorozence jsou totiž příliš velká. Škodlivé účinky na plod (taratogenita) nebo na kojence se proto zjistí zpravidla až po registraci, protože ani těhotným a kojící ženám se onemocnění nevyhýbají, spíš naopak. Všem ženám v plodném věku však musejí lékaři při klinickém hodnocení věnovat větší pozornost. Neposlední skupinou problémových pacientů jsou duševně nemocní. Spolupráce s nimi je nesnadná a vyhodnocování výsledků náročné. V některých zemích se ze sociálních příčin málo zapojují také etnické a jiné menšiny. Výsledkem obtíží spojených se zařazením těmito skupin do klinického hodnocení léčiv je jejich nízká účast. Budoucí použití léčiv v jejich prospěch potom může vyvolat neočekávané obtíže.

[Zvláštnosti biologických preparátů] Bezpečnost a účinnost biologických látek nelze zkoušet stejně jako léčiva, tj. nejdříve na dobrovolnících a později na pacientech. Použitelnost očkovacích látek se po zkoušení na zvířatech ověřuje v epidemiologických studiích na populaci a v oblastech s výskytem onemocnění, proti kterému se očkování připravuje. Podobné odlišnosti vykazují také zkoušky použitelnosti nových krevních preparátů, nezávadnosti a účinnosti sér, alergenů a testovacích biologických látek.

[Zjednodušené testy] Léčivé čaje, potravinové doplňky, dietetika a další přípravky na pomezí léčiv a potravin se naopak hodnotí zjednodušeně. Vícefázové testy totiž u těchto léčiv nejsou vzhledem k jejich očekávané menší možné nebezpečnosti nezbytné.

[J] EKONOMIE KLINICKÉHO HODNOCENÍ LÉČIV

[Náklady klinického hodnocení léčiv] Popsané postupy klinického hodnocení léčiv dávají tušit, že vývoj obecně použitelného léčiva je dnes velmi nákladný. Na počátku je úsilí spojené s identifikací léčivé látky a její zkušební příprava ve výzkumných laboratořích a výrobnách léčiv. Následují náklady na laboratorní hodnocení, které se často provádí v několika institucích. Náklady na

první fázi zahrnují mimo jiné odměny dobrovolníkům. Většinu nákladů všech fází klinického hodnocení si však vyžádá jeho organizace, kontrola a činnost odborníků, kteří klinické hodnocení provádějí. Nemálo stojí též administrativní ošetření a zajištění rizik. Laboratorní i klinické hodnocení často ztroskotá a vynaložené prostředky jsou ztraceny.

[Zájem soukromých podniků] Soukromé podniky vyvíjející léčiva musejí všechny náklady i prostředky vynaložené na vývoj, jež vedl do slepé uličky, pokrýt výnosy z prodeje patentovaných léčiv. Mají proto eminentní zájem na co nejlepší patentové ochraně. Finance nezbytné pro vývoj léčiv podniky získávají zejména z vlastních zdrojů, tedy ze zisků z výroby léčiv. V Evropě vyvíjejí léčiva jenom velké farmaceutické koncerny. Menší význam mají vnější investice. Zejména v USA vyvíjejí mnohá léčiva menší podniky, jež získávají kapitál upisováním akcií na kapitálovém trhu. Tento způsob financování je podstatně riskantnější.

[Veřejné finance v pozadí] Ve všech vyspělých zemích tedy ze značné části vývoj léčiv financují nepřímo (prostřednictvím úhrad za léčiva) systémy veřejného financování zdravotnictví. Výjimkou jsou USA. Nepřiměřená regulace cen proto může výzkum a vývoj podvázet. Okrajovým zdrojem financí v nejvyspělejších zemích jsou mecenáši, bohatí pacienti a jejich příbuzní.

[Směřování zdrojů] O směrování většiny zdrojů však rozhodují soukromé podniky. Hlavní pozornost věnují vývoji léčiv pro léčení méně závažných onemocnění stejně jako závažnějších častých onemocnění, jež se rozvíjejí postupně. Velký okruh pacientů, kteří si dokáží připlatit, je pro ně největším lákadlem. Méně silný zájem je o vývoj léčiv k terapii závažných nemocí s méně častým výskytem. Nedostatečné prostředky tíží vývoj léčiv proti vzácným onemocněním (*rare diseases*)⁹⁸. Vývoj tzv. *orphan drugs* proto v mnoha případech státy jednotlivě nebo ve spolupráci podporují subvencemi, daňovými úlevami a dalšími formami veřejné podpory.

[Přímá státní účast] Vývoj mnoha léčiv však z řady důvodů také provádějí přímo státní výzkumné ústavy nebo u nestátních subjektů zajišťují státní

⁹⁸ Fracchia G.N., Haavisto Kl.H., 1996, str.3-6, str.89-94.

grantové agentury. V minulosti významnou úlohu hrály také vojenské zdravotnické instituce.

[K] KLINICKÉ HODNOCENÍ DŘÍVE A DNES

[Minulost klinického hodnocení léčiv] Účinky skutečných nebo domnělých léčiv se poznávají při zdravotnické praxi odedávna. Dodnes se připomínají učená sepsání význačných starověkých a středověkých lékařů o působení léčiv, opiátů, jedů nebo potravin. Poznávání však nebylo dlouhodobé ani cílené. Poznatky byly často plodem náhody. Teprve na přelomu 18. a 19. století se začíná zkoumat působení léčiv cíleně. O sto let později se již dá hovořit o záměrném klinickém hodnocení nově vyvinutých léčiv. Vynutil si je mimo jiné veřejný dozor nad jejich užíváním. Dnešní složitou podobu však klinické hodnocení získalo až po druhé světové válce.

[Ekonomické důvody internacionalizace] Nejen léčiva nebo technologie jejich výroby jsou předmětem mezinárodního obchodu. Také při jejich vývoji se v posledních desetiletích rozvíjí mezinárodní spolupráce. Odborníci, výrobní a výzkumové kapacity se mohou specializovat. Kapitál se může využívat pro vývoj více druhů léčiv nebo může najít uplatnění v jiných odvětvích. Ustává opakovaný vývoj léčiva již vyvinutého v dalších státech, jež je výsledkem farmaceutického nacionalismu. To samozřejmě nevylučuje soutěž při vývoji léčiv pro stejné užití mezi různými podniky.

[Technologické důvody internacionalizace] Na klinickém hodnocení léčiv se musí účastnit určitý počet pacientů nebo dobrovolníků. Léčiva se však vyvíjejí i pro vzácnější onemocnění. Zdaleka ne všechny pacienty trpící jimi trpící je přitom možné zapojit. Studii mohou znemožnit jiné choroby, věk, plodnost a v neposlední řadě také odmítavý postoj osloveného pacienta. Zejména pro pozdější fáze je zcela nemožné nalézt dostatek vhodných pacientů v jedné nemocnici. Klinická hodnocení jsou proto skoro vždy prováděná ve více centrech, čili multicentrická (*multicentre trial*). Často není dostatek vhodných pacientů ani v celé jedné zemi. Organizátoři klinického hodnocení proto organizují hodnocení v několika zemích naráz (multinacionální studie). Málomterá studie se však provádí v desítkách zemí souběžně. Obvykle postačí

okolo deseti větších i menších zemí. Důvodem k internacionalizaci je i snaha o usnadnění registrace v cizině. V tuzemsku zjištěné výsledky mohou být uznány bez většího prověřování. U některých léčiv považují dokonce jak státy, které budou v budoucnosti požádány o národní registraci, tak samotní výrobci zkoušení na tuzemské populaci za potřebné nebo vhodné. Rozdíly v účinnosti léčiva totiž mohou záviset na životním stylu, v první řadě na převládající stravě. Úplně opomenout nelze ani genetické rozdíly mezi etniky a rasami.

[Koncentrace organizace] Vzhledem k vysoké kapitálové náročnosti dnes drtivou většinu klinického hodnocení organizují nadnárodně působící farmaceutické koncerny tří hospodářských mocností: USA, členských zemí Evropské unie a Japonska. Vedle nich se uplatňují ještě švýcarské, kanadské a australské podniky. Málo samostatného vývoje uskutečňují farmaceutické podniky z široké skupiny středně vyspělých zemí, mezi něž patří i země střední a východní Evropy. Léčiva jimi vyvíjená často představují pouze modifikace již vyvinutých léčiv, léčiva pro doprovodnou terapii nebo jiná méně významná léčiva. Mnohé z těchto podniků se však podílejí na výzkumu nadnárodních koncernů.

[Dekonzentrace realizace] Vlastní klinické hodnocení je ve světě rozmístěné rovnoměrněji. Nižší mzdové a další náklady lákají k jeho uskutečňování ve středně vyspělých zemích včetně postsocialistických zemí střední a východní Evropy. Předpokladem pro rozsáhlejší zapojení pracovišť v tomto širokém okruhu zemí je však dostatek místních odborníků, kteří jsou jednou ze záruk spolehlivosti zjištěných údajů.

Pátá část – právní úprava a její vývoj

[L] ÚČASTNÍCI, JEJICH VZTAHY, POSTUP A CÍL

[Účastníci a jejich zájmy] Právní úprava klinického hodnocení léčiv sladuje zájmy veřejnosti a jeho účastníků. Zájem státu na ochraně osob podrobených výzkumu (subjektů hodnocení) a rozvoji zdravotní péče zastupuje zejména národní lékový úřad. Ochranu konkrétní skupiny subjektů hodnocení zajišťují etické komise. Orgány veřejného zabezpečení zdravotnictví při něm a při s ním spojené léčbě usilují o hospodárnost. Zájmem podniku, který připravil nové léčivo a provedl jeho laboratorní hodnocení, je úspěch na trhu. Pro státní registraci potřebuje výsledky klinického hodnocení. Zdravotnické zařízení motivuje k účasti svých klinik a dalších pracovišť peněžní přínos. Zároveň očekává zvýšení znalostí a dovedností lékařů i jiných zdravotníků. Zkoušející lékař a spolupracovníci (další řešitelé) se zpravidla mohou těšit z příplatků za spolupráci. Usilují přitom o rozvoj vědeckého poznání, prohloubení kvalifikace a růst prestiže ve zdravotnické a vědecké komunitě. Pacient jako subjekt hodnocení doufá v uzdravení, zlepšení zdravotního stavu nebo alespoň zmírnění nežádoucích projevů onemocnění. Zdravého dobrovolníka může přilákat odměna za účast, zájem na sebepoznání a nových zkušenostech nebo i touha po dobrodružství.

[Právní vztahy] Klinické hodnocení léčiv se uskutečňuje na základě trojstranného právního vztahu (složeného ze dvou dvoustranných vztahů), založeného na shodě mezi zadavatelem (výrobcem léčiva), zdravotnickým zařízením, kde se zkoušení provádí, reprezentovaným zejména zkoušejícím lékařem, a subjektem hodnocení⁹⁹. Vyjadřují jej smlouvy mezi zadavatelem, zkoušejícím lékařem a zdravotnickým zařízením, kde lékař působí, a informované souhlasy subjektů hodnocení, přijaté jménem zařízení zkoušejícím lékařem. Nechybí však ani přímé právní vztahy mezi subjekty

⁹⁹ Viz §2 odst.2 a §33 odst.2-4 ZL .

hodnocení a zadavatelem. Vedle dvou základních vztahů existují i další (dohody o pojištění subjektů, smlouvy o účasti pomocných organizací a nezávislých odborníků nebo dodatky k pracovním smlouvám zaměstnanců zdravotnického zařízení).

[Předpoklady pro klinické hodnocení] Předpokladem pro zahájení klinického hodnocení je osvědčení léčivých účinků a bezpečnosti látky v laboratorních podmínkách - ve zkumavkách a na zvířatech¹⁰⁰. Ve většině států rozhodují o připuštění do klinické fáze národní lékové úřady. Léčivo pro účely klinického hodnocení registrují. V této době výrobce také zpravidla žádá o udělení patentu. V klinické fázi vývoje totiž není možné zcela zabránit úniku důležitých informací nebo dokonce krádeži vzorku léčiva, jež by mohla ve svůj prospěch využít konkurence. Výrobce také může registrovat ochrannou známku pro léčivo, aby je mohl bez obav ze záměny již před dokončením klinického hodnocení prezentovat pod libozvučným a zapamatovatelným názvem.

[Postup klinického hodnocení] Klinické hodnocení předchází přímé nebo zprostředkované vyjednávání zadavatele s perspektivními zdravotnickými zařízeními a jejich předními lékaři o jejich zapojení. S postupem klinického hodnocení počet zařízení narůstá a studie získává mezinárodní rozměr. Předpokladem vlastního začátku je souhlas místní nebo národní etické komise. Teprve poté mohou zkoušející lékaři nabídnout léčivo pacientům trpícím chorobou, jejichž možná účast na hodnocení není z různých důvodů vyloučena, nebo oslovit dobrovolníky. Před zahájením podávání léčiva musí lékař získat jejich informovaný souhlas¹⁰¹. Ten musí trvat po celé hodnocení. Působení léčiva se během podávání i po něm hodnotí v rozsahu, jež podstatně přesahuje sledování účinků běžné terapie. Získané údaje (výsledky laboratorních testů, vzorky nebo dotazníky) se zpracovávají, uchovávají a předávají přímo nebo zprostředkovaně zadavateli. Ten údaje zjištěné ve všech zapojených zařízeních (centrech) vyhodnocuje jak průběžně, tak při dokončení jednotlivých fází. Poznatky o účinnosti a o bezpečnosti musí předávat průběžně všem zdravotnickým zařízením i orgánům státního dozoru. Zadavatel může

¹⁰⁰ Německý *Arzneimittelgesetz* (AMG) v §40 vyčerpávajícím způsobem vymezuje předpoklady klinické lékové studie.

¹⁰¹ Prováděcí vyhláška č.230/1999 Sb. označuje za začátek klinického hodnocení první podpis informovaného souhlasu (§1 odst.1).

klinické hodnocení při zjištění malé nebo žádné účinnosti nebo nepřiměřené škodlivosti kdykoli ukončit. Pokračování mohou také zapovědět státní orgány. Vyloučit však nelze ani dodatečné laboratorní hodnocení léčiva. Na základě zjištěných údajů je také možné klinické hodnocení zaměřit na osoby trpící určitou doprovodnou chorobou, osoby určitého věku, pohlaví nebo jinak určené skupiny. Nové klinické hodnocení se však musí zahájit, jestliže se mění nebo rozšiřuje předpokládaná indikace.

[Výsledek klinického hodnocení] Výsledkem klinického hodnocení je suma poznatků o hodnoceném léčivu. Po jejím rozboru, zpracování a vyhodnocení zpravidla výrobce požádá o registraci léčiva v jednotlivých státech, kde je chce uvést na trh. Může však i nyní dojít k závěru, že se mu tento krok nevyplatí, například když náklady na výrobu vyvinutého léčiva neodpovídají jeho přínosům ve srovnání s jinými léčivy. Žádost o registraci musí výrobce podložit veškerými zjištěnými poznatky¹⁰² a nesmí nic utajovat. Sledování léčiva však udělením registrace zdaleka nekončí. Po stanovenou dobu je třeba pokračovat v tzv. postregistračním hodnocení. Teprve v tomto období přitom může výrobce očekávat výnos, jež mu může uhradit náklady vývoje léčiva. Má proto eminentní zájem na účinné patentové ochraně. Zisk z prodeje úspěšného léčiva by měl také nahradit ztráty, jež mu vzešly ze ztroskotání jiných studií. Jinak nemůže být výrobce (a v širším měřítku celý farmaceutický průmysl) dlouhodobě úspěšný.

[M] MINULOST ÚPRAVY VÝZKUMU A VÝVOJE LÉČIV

[Existence vlastní právní úpravy] Svěbytná právní úprava klinického hodnocení léčiv je poměrně nová. Její počátky leží ve 30. až 50. letech 20. století. Své dnešní složité podoby dosáhla teprve nedávno. Přesto nelze popřít, že se jak právo, tak profesionální etické standardy této činnosti nepřímo dotýkaly i v dávné minulosti.

[Přístup středověké a novověké společnosti k pokusům s léky] Od středověku až do počátků průmyslové revoluce měl lékař širokou svobodu při používání všech dostupných domnělých i skutečných léků. Ty nebyly

registrovány a nepodléhaly kontrole. Mohlo se za ně vydávat v podstatě cokoli. Tradiční lékař tedy mohl široce experimentovat. Zpravidla se však držel osvědčených postupů a tradičních léků. Tehdejší pokusy několika málo věhlasných lékařů pochopitelně nelze srovnávat s dnešním vědeckým výzkumem. Týkaly se ostatně zejména léků, jež se právě začaly dovážet z jiných zemí, doprovázené poznatky i legendami o jejich účinnosti. Autorita lékaře zůstávala poměrně vysoká až do okamžiku, kdy pacient sám nebo jeho okolí nabyli přesvědčení, že použité léčivo místo úlevy způsobuje závažnou újmu. Pak lékaři hrozilo obvinění z ublížení z nedbalosti nebo dokonce z travičství. Rázem se z něj mohl stát zločinec, zejména měl-li pacient privilegované postavení. Historie zná řadu takto právem i svévolně odsouzených lékařů. Ke zvlášť rizikovým pokusům byli však v těchto dobách často používáni odsouzenci na smrt. Mnohdy mohli očekávat milost – pokud přežili. Podivné pokusy se dělali také na věznicích, otrocích a v koloniích na domorodcích. Významní středověcí lékaři přitom novým a neznámým léčivům věnovali pozornost i ve svých spisech. Uvědomovali si potřebu zkoumání a sledování jejich účinků na člověku¹⁰³, avšak zdůrazňovali i obtíže s tím spojené, neboť věděli, že pokus je zároveň léčbou¹⁰⁴. Etické minimum lékařů vůči lékům a léčivým látkám má tedy nejméně tisíciletou existenci.

[Stát a první moderní pokusy s novými léčivy] O soustavném a vědeckém hodnocení účinků léčiv se však dá mluvit až od 19.století. V nejznámějších případech šlo hlavně o vakcíny. Etické a právní otázky s tím spojené se však daly vztáhnout také na pokusy s běžnými léky. Jednotlivé případy ovlivnily zejména vývoj lékařské etiky. Nepřímo však osvětlily i postoje tehdejšího práva. Od svobodného a svéprávného pacienta se začal žádat jeho souhlas s požitím nevyzkoušeného léčiva. Jeho podoba byla různá. Objevily se mimo jiné smlouvy o podrobení se výzkumu v podobě osobní služby, jíž proband poskytuje badateli¹⁰⁵. Na konci 19.století takové smlouvy vedle odměny už pamatovaly také na nebezpečí úmrtí nebo trvalé újmy na zdraví. Příslib

¹⁰² Viz §23 a násl. ZL a vyhlášku č.289/1998 Sb.

¹⁰³ Arabský lékař Avicenna v 11.století, in Reich W.T., 1995, str. 2248.

¹⁰⁴ Maimonides, in Reich W.T., 1995, str.2248.

¹⁰⁵ Americký lékař W.Beaumont upravil svůj vztah s jedincem, na kterém prováděl výzkum žaludku, smlouvou o osobní službě jako u sloužícího personálu (tamtéž, str. 2249).

odškodnění pozůstalých nebo probanda býval smluvně ošetřen¹⁰⁶. Nikdo však nekontroloval samotného lékaře, zda nevystavuje účastníka studie nepřiměřenému nebezpečí. Nežádaly se ani předchozí laboratorní testy. Zejména v americkém prostředí se v 19.století prosadila úplná svoboda člověka riskovat při vědeckém výzkumu vlastní zdraví a život. Jeho souhlas se ovšem často neopíral o úplné informace jak o onemocnění, tak o léčivu. Ty mu experimentující lékař často vůbec nesděloval. Jako morálně hodnotný počin se hodnotila autoexaminace, zkoušení účinků léčiv lékařem na sobě samém. I tu se připouštělo ohrožení vlastního života. Teprve pozvolna se začala srovnávat rizika lékové studie s osobním přínosem pro pacienta. Brzy se došlo k závěru, že při zjevně hrozící smrti je možné zkoušet jakoukoli substanci, v níž lze důvodně vkládat naději¹⁰⁷. V jiných případech tento jednoznačný závěr možný není.

[Neetické praktiky při vývoji léčiv] Od počátku 20.století se však stále častěji prováděly studie z etického hlediska přinejmenším sporné. Nová léčiva a rozvoj moderní zdravotní péče si žádaly rozsáhlé zkoušení nových léčiv. To se považovalo za prvořadé a přínosné i tehdy, provádělo-li s ohledem na nedostatek jiných možností i na osobách závislých, a to bez ohledu na jejich zájmy. Léčiva se hojně testovala na sirotcích, duševně chorých a mentálně postižených, ale také na věznicích. Ty zpravidla nikdo o souhlas nežádal. Správci příslušných institucí lékařům vycházeli bez výhrad vstříc. Jenom malé skupiny tzv. antivivisekcionistů tyto praktiky kritizovaly. Široká veřejnost je naopak schvalovala, neboť v zapojení těchto "neužitečných" lidí viděla jakési plnění z jejich strany vůči společnosti, jež se o ně přece tak dobře stará. Zvláště při válečném úsilí tento přístup převlád¹⁰⁸. Právo většiny států ochraně osob, na nichž se léčiva zkoušela, věnovalo jen malou pozornost. Nejlepší standard ochrany účastníků výzkumu se v meziválečném období poněkud

¹⁰⁶ Americký lékař W.Reed najal desítky imigrantů na základě smlouvy pro hodnocení léčiva na žlutou zimnici, kterou je úmyslně nakazil. Smlouvy předpokládaly odstupňovanou odměnu a zaručovaly odškodnění pozůstalých v případě smrti. K žádnému úmrtí však nedošlo, hodnocené terapeutické postupy byly účinné. (tamtéž, str.2250)

¹⁰⁷ Pařížský lékař a vědec L. Pasteur vyzkoušel s opakovaným úspěchem vakcínu proti vzteklině na zvířatech, váhal však s jejím podání člověku. Očkoval až chlapce, který by pokousán zjevně vzteklým psem a který by bezpochyby zemřel (tamtéž, str. 2249)

¹⁰⁸ Za druhé světové války se ve věznicích ve státě Illinois hodnotila léčiva proti malárii, která ohrožovala americké ozbrojené síly v Tichomoří, kdy Japonsko kontrolovalo zdroje chininu.

překvapivě zavedl ve výmarském Německu. Následující události bohužel brzy vedly k jeho důslednému popření. Znamé nelidské pokusy nacistických lékařů se nicméně léčiv netýkaly. Mimo toto pole směřovaly i nejproblematictější studie v USA, jež zpravidla odrážely vojenské zájmy. Neetické výzkumy všech druhů se staly v Evropě citlivým tématem až po skončení války, v USA teprve v 70. letech. Některé z nich se přitom nepřímo týkaly léčiv¹⁰⁹.

[Rozvoj bezpečnostních standardů] Od 20. let 20. století se ovšem jak v Evropě, tak v USA postupně prosadila povinnost ověřovat nová léčiva před jejich připuštěním do obecného užívání ve sledované klinické praxi. Důvodem rozvoje právní ochrany pacientů před závadnými a škodlivými léčivy se stala řada závažných důsledků nedostatečně zkoušených léčiv. Zlomem v přístupu USA 60. let byla thalidomidová tragédie¹¹⁰. Teprve tehdy se začaly rozpracovávat podrobné požadavky na průběh a výsledky klinického zkoušení používaných i nových léčiv.

[Rostoucí ohled na lidská práva] Souběžně s tím vzrůstala vnímavost veřejnosti k respektování základních práv osob včetně těch, jež jsou závislé na pomoci druhých nebo pod jejich dozorem. Ustálil se v první řadě nárok na informovanost subjektů studií. Jenom tak mohou svou účast zodpovědně zvážit. Prosazuje se také vnější kontrola, a to jak ze strany státních úřadů, tak zvláště zřízenými komisemi. Z úrovně bioetické se tyto i mnohé další standardy postupně přenášely také na úroveň právní. V USA tento dlouhodobý a nesnadný proces předešla soustavná smluvní politika federálních grantových agentur¹¹¹. V západní Evropě i jinde ve světě jí zastoupila větší citlivost řídicích pracovníků státních zdravotnických a výzkumných institucí.

[N] NYNĚJŠÍ PRÁVNÍ A BIOETICKÁ ÚPRAVA

Vězni nebyli žádáni o souhlas. Jejich zapojení se setkalo se všeobecným souhlasem veřejnosti (tamtéž, str. 2252).

¹⁰⁹ V Tuskoogie ve státě Alabama se od 30. let po několik následujících desetiletí v ústavu pro duševně choré černochoy provádělo zkoumání účinků neléčené příjice (syfilis) i poté, co byl k dispozici penicilín. Za terapii se vydávaly zjevně neúčinné a bolestivé zákroky. (tamtéž)

¹¹⁰ Thalidomid se předepisoval těhotným ženám ke zmírnění nevolnosti. Způsoboval však nedokrvění končetin plodů. Jeho následkem se jak v USA, tak v Evropě narodily stovky postižených dětí. Dnes se thalidomid zkouší při léčbě rakoviny plic.

¹¹¹ V první řadě *National Institute of Health*. (<http://www.nih.org>)

[Úroveň a povaha úpravy] Klinické hodnocení léčiv upravují podobně jiné zdravotnicko-výzkumné činnosti jak právo, tak bioetika, a to nejen na vnitrostátní (národní), ale také stále více také na evropské i světové (mezinárodní) úrovni.

[Základ právní regulace] Pro klinické hodnocení léčiv platí ve většině států ústavně formulované zásady zdravotní péče (veřejné úsilí o širokou dostupnost na základě solidarity, garance kvality) i výzkumu (ochrana života, zdraví, soukromí a svobody jednotlivce). Základy konkrétní právní úpravy určují zákony o zdravotní péči nebo o léčivech. Je v řadě států rozvíjejí podzákonné předpisy. Opomenout však není vhodné ani pseudoprávní nebo interní regulaci a různé kodexy samosprávných těles.

[Možné podoby] V USA regulaci klinického hodnocení léčiv stanoví část federálního kodexu o výrobě a odbytu produktů způsobilých ohrozit lidské zdraví (potravin, kosmetiky, léčiv či biologických preparátů)¹¹². Na (z evropského pohledu) extrémně rozsáhlý text zákona navazuje do nejmenších podrobností zacházející podzákonná úprava¹¹³, jež ani v oblasti místní kontroly neponechává členským státům prostor pro odlišnou úpravu¹¹⁴. Právo klinického hodnocení léčiv je tedy v USA v podstatě jen federální. V jinak podstatně sevřenější federaci, jakou je Německo, na rámcová materiální pravidla zakotvená ve spolkovém Lékovém zákoně navazuje rozmanitá zemská úprava místní kontroly provádění klinických studií¹¹⁵. V centralizované Francii klinické hodnocení léčiv upravuje Kodex veřejného zdraví v části společné všem druhům biomedicínckého výzkumu¹¹⁶. Česká úprava se podobá německé. Základní zásady klinického hodnocení léčiv upravuje část Zákona o léčivech¹¹⁷. Na ni s jistým zpožděním navázala prováděcí vyhláška¹¹⁸, jež ale nechává řadu otázek otevřených. Mezery v právní úpravě se snaží bez

¹¹² *Federal Food, Drug and Cosmetics Act* z roku 1938. Navazuje na původní zákon z roku 1906, kterým byla ustavena FDA.

¹¹³ *Code of Federal Regulations*, část. 21, hlavy 51 nebo 56.

¹¹⁴ Přesto některé státy, např. Utah, vydávají implementační a zpřesňující podzákonné předpisy pro etické komise v zařízeních podléhajících jejich správě.

¹¹⁵ V jednotlivých spolkových zemích místní kontrolu klinických studií zmiňují předpisy o výkonu zdravotnických povolání (*Heilberufgesetz für das Land Mecklenburg - Vorpommern*) nebo předpisy o vysokých školách (*Bayerisches Hochschulgesetz*).

¹¹⁶ Tzv. Loi Hurriet-Sérusclat.

¹¹⁷ §§ 33 - 37 ZL .

¹¹⁸ Vyhláška č.230/1999 Sb. (V230).

výslovného zákonného zmocnění zacetit svými pokyny, jejichž respektování dokáže účinně prosadit na základě zmocnění k širokému právnímu uvážení, národní lékový dozor¹¹⁹.

[Právní souvislosti] Vedle správního práva však provádění klinického hodnocení předpokládá uplatnění dalších právních odvětví. Soukromoprávní (občanskoprávní) povahu mají dohody mezi subjekty hodnocení a zdravotnickým zařízením, reprezentovaným zkoušejícím lékařem. Objevit se může také opatrovnictví a poručníctví v zájmu osoby nezpůsobilé k vyjádření souhlasu. Patentování nevyzkoušených léčiv má také své zvláštnosti. Liberální úprava obchodních vztahů se dotýká vztahů mezi zadavateli, zprostředkovateli a zdravotnickými zařízeními. Zdůraznit lze také ochranu obchodního tajemství. Participace zkoušejícího lékaře na klinickém hodnocení vyžaduje mimořádnou autonomii na zaměstnavateli - provozovateli zdravotnického zařízení. Její prolínání s běžnými pracovními povinnostmi si žádá i přizpůsobení pracovních vztahů v souladu s pracovním právem. Klinického hodnocení se může dotýkat přístup rodinného práva k rozhodování dítěte a jeho jménem. Právo sociálního zabezpečení určuje míru veřejné úhrady zdravotní péče spojené s klinickým hodnocením. Úprava zdanění může podstatně ovlivnit provádění klinického hodnocení vzhledem k časovému oddělení nákladů a výnosů. Zvláště nebezpečné praktiky zaměstnanců zadavatele a zkoušejícího lékaře mohou mít konečně také trestněprávní rozměr.

[Mezinárodní a nadnárodní právní úprava] Žádná univerzální mezinárodní úmluva o klinickém hodnocení léčiv neexistuje. Ani zmíněná evropská úmluva výslovně tomuto druhu výzkumu zvláštní pozornost nevěnuje. To však nic nemění na uplatnění mezinárodním právem určených zásad biomedicínckého výzkumu. Z nestátních právních předpisů Evropské unie připomínají klinické hodnocení již zmíněné lékové směrnice. Již po dvě desetiletí sbližuje právo členských států v této oblasti také směrnice o jeho vědecko-technických standardech. V posledních letech komunitární orgány připravují směrnici o jeho sociálně-etických standardech¹²⁰.

¹¹⁹ Pokyny řady KLH Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

¹²⁰ Tato směrnice ve své podstatě převádí požadavky bioetických dokumentů do právní podoby.

[Podrobné bioetické standardy] Na mezinárodní úrovni zpřesňují obecné požadavky Norimberského kodexu a Helsinské deklarace později vytvořené dokumenty. Zmínit je třeba zejména Směrnici o biomedicínckém výzkumu zahrnujícím lidské subjekty z roku 1993 Rady pro mezinárodní organizace zdravotnických věd (CIOMS)¹²¹, tzv. *CIOMS guidelines*. Zmíněná mezinárodní nestátní organizace sdružuje národní i mezinárodní zdravotnické a vědecké asociace a státní či veřejné instituce, jež se podílejí na rozhodování o zdravotnictví a biomedicínckém výzkumu. Při tvorbě směrnic přitom spolupracuje s WHO. Směrnice se dotýká i jiného biomedicínckého výzkumu než jen klinického hodnocení léčiv. Věnuje nicméně značnou pozornost právě obtížím, které jsou příznačné jen pro ně.

[Kodifikace bioetických a technických zásad] Posledním pramenem, ze kterého lze čerpat bioetické a technické standardy klinického hodnocení léčiv, jsou čtyři základní řady směrnic o výrobě, laboratorních testech, klinickém hodnocení a o průřezových otázkách Mezinárodní konference pro harmonizaci (ICH), která se schází na půdě světového sdružení výrobců léčiv. Konference se účastní státní a nadstátní úřady lékového dozoru USA, EU a Japonska. Soukromý sektor zastupují asociace farmaceutických výrobců příslušných hospodářských celků. Směrnice jsou vždy výsledkem shody těchto šesti účastníků. Některé úřady a sdružení dalších států se účastní jako pozorovatelé. Standardy ICH se zúčastněné úřady lékového dozoru zavazují zohlednit při svém rozhodování. Vzhledem k hospodářské síle tří zúčastněných celků se rychle prosazují i v dalších zemích. Tamní farmaceutický průmysl je musí brát v potaz, neboť se nechce vzdát uplatnění své produkce na největších světových trzích. Směrnice ICH ovlivňují konečně i praxi lékových dalších lékových úřadů.

[“Dobré praxe”] Právní předpisy na mnoha místech¹²² žádají, aby příprava, vývoj a klinické hodnocení odpovídalo “dobré výrobní praxi” (*good manufacturers practice*), “dobré laboratorní praxi” (*good laboratory practice*), “dobré distribuční praxi” (*good distribution practice*) a konečně “dobré klinické

¹²¹ *The Council of International Organisations of Medical Sciences.*

¹²² §38 odst.1 ZL a další.

praxi" (*good clinical practice*)¹²³. Tyto blíže neurčené obraty bylo možné dříve považovat za obecný pokyn k dodržování vyvinutých a ověřených metod a technologií zdravotníkům a vědcům obecně známých, jimi uznávaných a popsaných v dostupné odborné literatuře. Dnes však zároveň mohou představovat také konkrétní poukaz na stejnojmenné směrnice ICH¹²⁴, jež se tak vlastně stávají zdrojem práva¹²⁵. Pro klinické hodnocení léčiv je přitom významná zejména "dobrá klinická praxe".

[O] OČEKÁVANÝ VÝVOJ PRÁVNÍ ÚPRAVY

[O prognózách] Předvídání budoucího vývoje práva klinického hodnocení léčiv není snadné. Některé trendy jsou nicméně patrné a lze očekávat jejich posilování.

[Proměny farmacie a farmaceutického výzkumu] V následujícím desetiletí bude moci této specifické formy léčebné péče využít více pacientů než dnes, neboť rozšiřování nabídky léčiv bude jistě pokračovat. Ve farmacii se přitom brzy odrazí nové poznatky o lidském genomu. Uvažuje se o individuálních léčivech, připravených dle pacientovy genetické výbavy. Každá taková léčba by se vlastně stala klinickým hodnocením, neboť by se musela sledovat podstatně více než obvyklé postupy. Nové technologie také otevírají možnost cíleného umístění léčivých látek přímo v postižených orgánech a tkáních. I tyto postupy si vyžádají nemálo klinických testů. Rozmach klinických studií přitom pocítí zvláště v méně vyspělých zemích, jež dosud stály na okraji lékového vývoje. Sklon k zadávání studií do těchto zemí bude jistě narůstat.

[Další integrace lékových trhů] Také lékové trhy se budou i nadále integrovat, přičemž konec tohoto trendu zatím zůstává v nedohlednu. Zájem výrobců na co největší prostupnosti státních hranic se bude nadále posilovat. Vyžádá si dosud nevídanou jednotu jakostních standardů včetně těch o klinickém i laboratorním hodnocení. Dominovat jejich tvorbě budou i nadále nejvyspělejší země světa. Nejen kvůli tomu lze očekávat, že se prosadí

¹²³ Obecně se užívají zkratky GMP, GLP, GDP a GCP.

¹²⁴ Zejména směrnice ICH E6 – GCP.

¹²⁵ Srov. také plný název vyhlášky č.230/1999 Sb. (viz níže "normativní texty")

nejvyšší dosažitelný standard, přestože to méně vyspělým zemím nebude vždy vyhovovat.

[Posílení pozice subjektů hodnocení] Účastníci klinických lékových studií se budou těšit stále propracovanější právní ochraně. Požadovaný rozsah podávaných informací se bude nicméně muset vytříbit. Posilovat se bude také krytí rizik. V souvislosti s klinickým hodnocením léčiv se navíc začíná hovořit o “právu na účast”, jež je vlastně projevem práva na nejlepší dostupnou léčbu. Nežádoucí diskriminace se bude hledat v soustavném vylučování těch rizikových skupin, jejichž zapojení je kvůli zvýšené náročnosti pro zadavatele nevýhodné. Zdůrazňovat se bude skutečná použitelnost hodnocených léčiv při jejich budoucím užívání ve prospěch všech skupin obyvatelstva.

[Reakce práva] Právo jednotlivých států se přitom dnes sblíží jen pomalu. Iniciativu v tomto zrychlujícím se procesu si v nejbližší budoucnosti jistě udrží asociace farmaceutických výrobců, národní lékové úřady a odborná veřejnost. Postupné “postátnění” jimi formulovaných standardů se však se zmenšujícím odstupem prosadí i v zemích méně vyspělých. Přitom státy možná připraví a uzavřou nějakou rámcovou mezinárodní smlouvu o této činnosti. Prohlubování hospodářské integrace zemí Evropské unie povede přitom k dalšímu rozpracování jednotlivých společných standardů, zakotvených ve zmiňovaných směrniciích. V nejbližších desetiletích však nelze očekávat, že by se komunitární právo začalo uplatňovat bez zprostředkující role členských států, jako je tomu ve federacích.

Šestá část – subjekty a orgány

[P] STÁTNÍ DOZOR

[Úvodem] Rozhodovat o klinickém hodnocení léčiv může v jeho jednotlivých fázích řada veřejných orgánů (*regulatory authorities*). Zvláštní postavení mezi nimi a spornou právní povahu mají etické komise, o nichž bude pojednáno níže.

[Rozsah státního lékového dozoru] Výše uvedené celostátní orgány lékového dozoru se podílejí na rozhodování o klinických studiích v různé míře. V zemích, v nichž se přiznávají značné náhrady za újmu na zdraví, kde je dobrá kontrola zdravotní péče a kde etické komise důkladně hodnotí připravované klinické studie, centrální státní orgány nemusejí schvalovat jejich zahájení. V ostatních zemích je jejich registrace léčiva pro účely jeho klinického hodnocení nezbytná¹²⁶. Před jejím udělením zmíněné orgány prověřují výsledky laboratorních zkoušek. Ve všech zemích však orgány dozoru kontrolují výrobu a distribuci hodnoceného léčiva a mohou zasáhnout v případě ohrožení. Široký prostor pro správní uvážení, nutný pro ochranu života a zdraví spotřebitelů, se přitom týká i rozhodování o klinickém hodnocení léčiv.

[Vliv dalších orgánů zdravotní správy] Stát nebo samospráva svými politickými rozhodnutími o síti veřejných zdravotnických zařízení a jejich organizaci do značné míry předurčují možnost jejich účasti na klinických hodnoceních léčiv. Veřejné zdravotní pojišťovny nebo jiné orgány, jež rozhodují o veřejném financování zdravotní péče, mohou ovlivnit účast nemocnic v

klinických studiích svým přístupem k financování péče, jež je doprovází. Ministerstva zdravotnictví nebo oblastní zdravotní správa zpravidla smí zdravotnická zařízení postihnout za nedodržování standardů, v krajním případě jim mohou biomedicíncký výzkum úplně zapovědět. Osobní postih může zkoušejícím lékařům nebo zúčastněným lékárníkům uložit příslušné těleso profesní samosprávy¹²⁷.

[Zásahy dalších orgánů] Orgány péče o děti a ochrany jednotlivců nezpůsobilých rozhodovat o sobě mohou svou pohotovostí značně ovlivnit možnost účasti chráněných osob v klinických studiích, jež by jim mohly přinést osobní prospěch. Nedostatek odborného, jednotného a rychlého rozhodování obchodních soudů dokáže ztížit každou hospodářskou aktivitu. Klinické hodnocení léčiv však nechromí ani špatný stav justice. Plnění jsou v časově vyvážená, stranami jsou významné podniky a instituce, které obvykle nepostihuje trvalá platební neschopnost, a konečně odvětví vykazuje silný sklon k mimosoudnímu řešení sporů. Trestní postih ze strany orgánů trestní represe konečně hrozí těm účastníkům, kteří závažným porušením povinností těžce poškodí nebo ohrozí subjekty hodnocení nebo zájmy dalších účastníků.

[Q] ZADAVATELÉ A ZPROSTŘEDKOVATELÉ

[Zadavatelé - výrobci léčiv a výzkumné ústavy] Zadavatelem (*sponsor*) je ten, kdo usiluje o klinické hodnocení vyvíjeného léčiva¹²⁸. Zpravidla jde o subjekt, jež jej vyvinul (výzkumný ústav) nebo jež jej hodlá vyrábět (farmaceutický výrobce). Informace o laboratorně vyvinutých léčivech přitom často výzkumné ústavy prodávají výrobcům léčiv. Léčivá látka před klinickou studií musí projít kvalitativní kontrolou a laboratorními testy¹²⁹. Ty přitom nemusí zadavatel provádět sám. Obvykle si sjednává samostatné výzkumné laboratoře za úplatu. Laboratorní hodnocení bývá podobně multicentrické a internacionální jako hodnocení klinické.

¹²⁶ Český Státní ústav pro kontrolu léčiv v jistých ohledech dokonce zastupuje etické komise. Viz nicméně §35 odst.1 písm.a ZL . Pouze klinická hodnocení registrovaných léčiv podávaných v souladu s indikací je třeba ohlásit (§35 odst.2 ZL).

¹²⁷ Česká lékařská komora, Česká stomatologická komora, Česká lékárnická komora dle zákona č.220/1991 Sb.

¹²⁸ Viz §33 odst.3 ZL .

[Právní povaha zadavatelů] Zadavatel je vždy právnickou osobou¹³⁰ (v případě výrobce obchodní společnost, v případě výzkumného ústavu jde obvykle o neziskové subjekty). Drtivou většinu klinických studií zadávají obchodní společnosti. Farmaceutický výrobce je přitom často koncernem¹³¹. Do vývoje a výroby léčiv se často zapojují mateřská i dceřinné společnosti. Jako zadavatel potom může místo mateřské společnosti vystupovat i lokální dceřinná společnost (inkorporovaná pobočka).

[Podíl CRO] K uskutečnění multicentrického a internacionálního klinického hodnocení zadavatelé často využívají pomoci tzv. smluvní výzkumné organizace (*contract research organisations*). Tyto nevelké organizace - podniky působí zpravidla v národním měřítku. CRO běžně působí jako zprostředkovatel mezi zadavatelem a zdravotnickým zařízením, kde se klinická studie uskuteční. Přímé vazby mezi zadavatelem tak zůstávají zachovány (CRO se obvykle nestává zadavatelem). CRO přebírá řadu úkolů, které jinak zabezpečuje zadavatel. V jeho prospěch oslovuje vedení zdravotnických zařízení, jež svým zaměřením, personálním a materiálním vybavením i skladbou pacientů mohou sloužit jako centra klinického hodnocení léčiva. Zpravidla souběžně přitom jedná s předními lékaři těchto zdravotnických zařízení, jež by mohli působit jako zkoušející. Bez zájmu těchto klíčových pracovníků totiž klinickou studii nelze v podstatě zdárně ukončit. CRO v průběhu studie sleduje dodržování zadání (protokolu) zkoušejícími lékaři a jejich spolupracovníky (provádí tzv. monitoring). Přitom jim zpravidla pomáhá se zpracováním údajů a dokumentace. Po skončení klinického hodnocení CRO prohlíží a shrnuje výsledky. CRO také obvykle zastupuje zadavatele před státními orgány lékového dozoru. Farmakovigilance přes CRO však zpravidla neprobíhá - zkoušející mají hlásit vedlejší účinky národním úřadům i zadavateli přímo.

¹²⁹ Viz §33 odst.1 poslední dvě věty.

¹³⁰ §33 odst.3 ZL nicméně připouští jako zadavatele i fyzickou osobu. Nevím však o žádném takovém zadavateli. Organizace klinických lékových studií je na fyzickou osobu příliš náročná.

¹³¹ Nadnárodně působící farmaceutičtí výrobci mají dnes síť dceřinných společností v mnoha státech. Z hlediska formálního je tak počet výrobců (zadavatelů) poměrně velký. Politika jednotlivých koncernů je přitom různá. Některé pověřují zadáváním klinického hodnocení vždy jenom jednu zapojenou společnost, jiné dávají dceřinným a ovládaným společnostem prostor pro vlastní aktivity.

[Úkoly zadavatelů] Zadavatel za všechny uvedené činnosti CRO platí. V úhradě za tyto služby bývají někdy zahrnuty i platby, které se dále hradí zdravotnickému zařízení zkoušejícího. Zadavatel dále zdravotnickému zařízení dodává (zpravidla prostřednictvím odbytové sítě běžných léčiv nebo prostřednictvím CRO) vzorky testovaného léčiva. Vedle toho má povinnost aktualizovat souhrn vědeckých poznatků o hodnoceném léčivu, vyvozovat z něj závěry významné pro další postup klinické studie a tyto poznatky dále zprostředkovávat všem zapojeným zařízením (centrům), CRO a státním orgánům lékového dozoru¹³². Zadavatel konečně zajišťuje zvláštní pojištění subjektů hodnocení pro případ újmy na zdraví způsobené hodnoceným léčivem.

[R] ZDRAVOTNICKÁ ZAŘÍZENÍ A ZKOUŠEJÍCÍ LÉKAŘI

[Úvodem] Pozice osob, jež provádějí klinická hodnocení léčiv se subjekty hodnocení na podnět zadavatele, není jednoznačná. Studie probíhají vždy ve zdravotnických zařízeních (*medical institutions*), zejména nemocnicích. Jejich druhá až čtvrtá fáze přitom doprovází poskytování zdravotní péče. Její zajištění přitom mnohdy nemusí být slučitelné s klinickou studií. Zásadou je, že zdravotní péče má před klinickou studií přednost. Ta se potom musí přerušit nebo ukončit.

[Zkoušející lékař a řešitelé] Právní¹³³a bioetické¹³⁴ dokumenty zmiňují postavení zkoušejícího lékaře¹³⁵ (*investigator*). Tím je zpravidla vedoucí lékař (primář) nemocničního pracoviště (kliniky) nebo starší a zkušenější klinický lékař. V tomto případě může dojít k neshodě mezi vedoucím lékařem kliniky a lékařem - zkoušejícím klinického hodnocení léčiva o dalším postupu při poskytování zdravotní péče. Zde by mělo vždy převážet stanovisko primáře, který by si však měl být vědom možného dopadu své intervence do klinické studie vzhledem k jejímu pokračování. Zkoušejícím tedy není právnická osoba¹³⁶. Předpokladem pro ustavení lékaře za zkoušejícího je ověření jeho

¹³² Viz §38 odst.2 písm.b.

¹³³ §33 odst.2 ZL .

¹³⁴ Viz ICH E6 (Good Clinical Practice).

¹³⁵ Zkoušejícím nemůže být nikdo jiný než lékař (§16 odst.3 ZL).

¹³⁶ Viz §33 odst.2 ZL .

formální kvalifikace (např. atestace), jakož i dalších vědeckých a praktických zkušeností v určitém oboru medicíny. V odborném styku často používaný obrat “řešitel” předpisy neznají. Za řešitele se obvykle považují všichni odborníci, kteří se v rámci jednoho pracoviště na klinické studii podílejí. Klinická studie má pak hlavního zkoušejícího a spoluřešitele (*subinvestigators*)¹³⁷.

[Zdravotnické zařízení] Nemocnice (zdravotnické zařízení) je však podstatně složitější organizace a zdaleka ne všechny jeho části se na klinických hodnoceních zúčastňují¹³⁸. Velké nadregionální a univerzitní nemocnice se stovkami i tisíci zaměstnanců mají desítky klinik a řadu dalších pomocných pracovišť, z nichž je třeba pro účel klinických studií zmínit zejména laboratoře. Jednotlivá nemocniční oddělení mívají obvykle účetně oddělené hospodaření, aby bylo možné sledovat jejich hospodářské výsledky, přestože právním subjektem bývá pouze zdravotnické zařízení jako celek. Správa velké nemocnice je také rozsáhlá a obvykle má i zvláštní pracoviště pro administrativní a ekonomické zajištění klinických studií, jež představují pro celek vítaný zdroj dodatečných příjmů. Rozdíly v očekáváních a zájmech mezi vedením klinik a managementem nemocnice mohou vyvolávat rozpory, které někdy účast v klinických studiích mohou zhatit.

[Další pracovníci zapojeného pracoviště] Vedle zkoušejícího lékaře a ostatních řešitelů se na klinickém hodnocení léčiv podílejí také zdravotníci, jež poskytují subjektům hodnocení běžnou zdravotní péči, v první řadě zdravotní sestry a laboranti. Jejich zatížení dalšími úkoly v souvislosti s klinickým hodnocením podávaného léčiva nemusí být vždy jednoduché. Kalkulace nákladů a odhad personálního nasazení by měly s těmito úkoly počítat.

[Právní nejasnosti] Právní předpisy někdy opomíjejí složitost zdravotnického zařízení a skutečnost, že zkoušející lékař je “jen” jeho zaměstnanec. Objevují se proto různá, často protichůdná pojetí právních vztahů mezi zkoušejícím a zdravotnickým zařízením. Z mnoha důvodů je absurdní vidět zkoušejícího lékaře jako osobu, jež provádí klinickou studii sama a vstupuje proto v přímý

¹³⁷ Je otázka, jestli toto měl na mysli zákonodárce při formulaci §33 odst.2 v možnosti většího počtu “zkoušejících” nebo zda vzal na vědomí, že v multicentrické studii je více zkoušejících, každý jeden na jiném pracovišti.

¹³⁸ Zdravotnické zařízení bohužel zákon o léčivech ve svém dílu o výzkumu (§§33-40) nepřipomíná.

právní vztah s pacienty - potenciálními subjekty hodnocení. Zkoušející lékař by musel působit jako samostatný podnik. Měl by přitom zvládnout administrativní zátěž spojenou se svobodným povoláním, vyřešit své vztahy ke zdravotnickému zařízení, v němž jinak - ale v podstatě ve stejném čase - působí jako zaměstnanec, který neoddělitelně od klinické studie poskytuje jménem zařízení zdravotní péči jeho pacientům. S ním by se dále musel dohodnout na společném využívání přístrojů, nástrojů a zdravotnického materiálu se zdravotnickým zařízením, jakož i na možnostech využívání práce dalších zdravotníků. Nikde ve světě se taková úprava vztahů mezi zkoušejícím a zařízením neprosadila. Na druhé straně není vhodné uvažovat o plném podřízení zkoušejícího lékaře zdravotnickému zařízení¹³⁹. Vzhledem k náročnosti klinických studií a vysokému osobnímu nasazení je obtížně představitelná klinická studie bez jeho souhlasu, založená jen na pracovní smlouvě a v plné podřízenosti vedení zařízení. Střední cestou je nahlížet na zkoušejícího lékaře jako na odpovědného zástupce zdravotnického zařízení pro účely klinického hodnocení léčiva¹⁴⁰. S přijetím takové funkce lékař pochopitelně musí souhlasit. Provádění studií nabízených zadavateli vedení zařízení by měl mít možnost odmítnout. Během jeho průběhu by vedení nemocnice nemělo zasahovat do zdravotnických a vědeckých aspektů jeho práce¹⁴¹. Ty však ale bohužel nejdou vždy zřetelně oddělit od aspektů ekonomických. Zdravotnické zařízení vedle toho musí sledovat úroveň zdravotní péče poskytované subjektům hodnocení¹⁴².

[Úkoly zkoušejícího] Zkoušející lékař má několik klíčových úkolů. Před zahájením klinického hodnocení léčiva obstarává souhlas etické komise¹⁴³. Vlastní studii zahajuje získáváním pacientů nebo dobrovolníků. V jejím průběhu jim v souladu se zadáním podává hodnocené léčivo a zjišťuje jeho účinky pozorným sledováním jejich zdravotního stavu. Podrobuje je zvláštním laboratorním i klinickým vyšetřením. U subjektů hodnocení - pacientů přitom nesmí zanedbávat zdravotní péči, která často podávání hodnoceného léčiva

¹³⁹ Viz postavení zaměstnance dle §27 odst.1 ZP.

¹⁴⁰ Srov. úpravu zakotvenou v §11 zákona o živnostenském podnikání (č.455/1991 Sb.).

¹⁴¹ Zkoušející má ze zákona osobní povinnosti a může být přímo sankcionován (srov. §59 písm.h ZL).

¹⁴² Zákon č.20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu a další předpisy o podnikání ve zdravotnictví.

¹⁴³ Na jednání etické komise se místo něj může dostavit i zástupce zadavatele.

značně přesahuje. Zkoušející má povinnost oznamovat zadavateli, etické komisi i státnímu orgánu lékového dozoru vymezené vedlejší účinky. Pokud mají vedlejší účinky nepřiměřeně nepříznivý dopad, musí účast subjektů ukončit nebo přijmout k jejich prospěchu zvláštní opatření, jsou-li k dispozici. Na konci klinického hodnocení musí zkoušející pro zadavatele vyhotovit závěrečnou zprávu o jeho průběhu a výsledcích. Ta se zpravidla předává i etické komisi a státním úřadům.

[Zkoušející a jeho spolupracovníci] Zkoušející lékař může některými úkoly spojenými s klinickou studií pověřit spoluřešitele. Nezabývá je to však odpovědností za její průběh. Právní předpisy nebo smlouvy o klinickém hodnocení ovšem mohou vyhradit některé činnosti jen jemu. Některá zdravotnická zařízení však pro opakované zvláštní úkoly spojené s klinickými studiemi zaměstnávají zvláštní pracovníky pro dodatečná laboratorní i klinická vyšetření nebo pro zpracování doprovodné dokumentace.

[Lékárny a klinické studie] Při klinických studiích obvykle nepůsobí běžné lékárny. Zadavatel předává hodnocené léčivo přímo nebo prostřednictvím distributora, jež dodává běžná léčiva, zkoušejícímu lékaři nebo spoluřešitelům. Pokud léčivo vyžaduje zvláštní zacházení, může poskytnout potřebné služby ústavní lékárna. V nemocnicích zaměřených na výzkum často dokonce pracují jako spoluřešitelé zvláštní lékárníci pro klinické studie, jejichž úkolem je skladování a příprava hodnocených léčiv.

[S] SUBJEKTY HODNOCENÍ

[Ohled na autonomii subjektu] Subjekt hodnocení (*trial subject*), kterým přirozeně může být jen fyzická osoba (člověk)¹⁴⁴, je nositelem trvalých základních práv¹⁴⁵. Právo na život, zdraví, svobodu a soukromí vyjadřují ústavy¹⁴⁶ i mezinárodní úmluvy. Omezení ze strany státu nebo jiných osob je možné jen tehdy, je-li ohrožen důležitý veřejný zájem. U klinických studií tato situace nenastává¹⁴⁷. Zmíněné dokumenty dále potvrzují právo každého

¹⁴⁴ §7 a násl. OZ.

¹⁴⁵ Čl. 1 LZPS.

¹⁴⁶ Čl. 6, 7 a 10 LZPS.

¹⁴⁷ Povinnou léčbu (např. alkoholismu, pohlavních chorob) lze zajistit ověřenými léčivy.

člověka na dostupnou kvalitní zdravotní péči¹⁴⁸. Klinická hodnocení léčiv jsou příkladem úsilí, jež vytváří předpoklady pro naplňování tohoto společenského i státního úkolu. I tak však nesmějí narušovat lidskou důstojnost. Zapojení člověka do klinických studií obecně vyžaduje jeho výslovný souhlas. Jen tak se respektuje jeho svoboda a soukromí¹⁴⁹. Bez souhlasu účastníka je klinická studie možná jen tehdy, lze-li očekávat zlepšení jeho zdraví. Souhlas s účastí v klinické studii není konečný. Dobrovolník i pacient jej může kdykoli vzít zpět¹⁵⁰.

[Očekávání spojená se zařazením] Od subjektů hodnocení se očekává, že budou užívat hodnocené léčivo v souladu s pokyny zkoušejícího a ve spojení s případnými dalšími terapeutickými zákroky, že se zúčastní sledování svého stavu a případně podrobí dodatečným vyšetřením. Subjekty hodnocení by měly zkoušejícího zpravit o vedlejších účincích nebo o neúčinnosti hodnoceného léčiva. V případě nedodržování pokynů a nedobré spolupráce se zkoušejícím (*non-compliance*) jim hrozí vyřazení¹⁵¹.

[Autoexaminátoři] V minulosti nebylo neobvyklé, že ten, kdo léčivo vyvinul nebo ten, kdo jej chtěl v budoucnosti používat, jej zkoušel sám na sobě¹⁵². Dnes je tento postup obtížně představitelný. Právní předpisy jej nicméně výslovně nevylučují. Chápání některých standardů by se pro tento případ muselo pozměnit (informovaný souhlas). Vzhledem ke stavu dnešní farmacie a farmakologie, kdy se na vývoji léčiva podílí řada odborníků, jde o postup vzácný.

[Dobrovolníci]¹⁵³ Účast zdravých dobrovolníků je nezbytná v první fázi klinického hodnocení¹⁵⁴. Příliš vysoké odměny nicméně lákají bezdomovce a další sociálně slabší osoby¹⁵⁵. Ti ztrácejí opatrnost a jsou ochotni nevhodně riskovat. Každý dobrovolník by měl mít i idealistické motivy ke své účasti. Zdrženlivě se proto standardy staví k účasti vojáků či příslušníků povinné

¹⁴⁸ Čl.31 LZPS.

¹⁴⁹ §11 OZ.

¹⁵⁰ Z pohledu teorie závazkového práva jde o možnost výpovědi i bez výpovědních důvodů.

¹⁵¹ Tento krok je třeba považovat za výpověď smluvního vztahu z důvodu neplnění povinností.

¹⁵² Hottois G., Pariezeau M.H, 1993, "Auto-expérimentation".

¹⁵³ Srov. komplexní přístup francouzského práva (Art.1124 CSP-LHS).

¹⁵⁴ Viz výluky uvedené v §37 ZL . Vyloučení cizinců (§37 písm.a bod 3) nebude jako diskriminační udržitelné po vstupu do Evropské unie.

civilní služby. Jejich svoboda může být omezená. Spory se vedou o účasti vězňů. Odmítá se například nábor založený na slibu dřívějšího propuštění nebo zmírnění kázeňského režimu¹⁵⁶. Na druhé straně se připouští, že jejich účast na klinických studiích může mít výchovný účinek. Zvláštní skupinu tvoří medicí. Jejich ochotu k účasti může posílit zájem po poznání a porozumění působení léčiv a jeho vnímání. Přispět však může i očekávání vstřícnějšího postoje ze strany výzkumníků a pedagogů. Z obou těchto důvodů je třeba k účasti mediků přistupovat obezřetně¹⁵⁷.

[Pacienti] U pacienta, jež se účastní klinického hodnocení léčiva, nelze zapomenout na jeho sociální vazbu na ošetřujícího lékaře. Tato vazba často přerůstá v jistou duševní závislost. Bezradný pacient často usiluje převést rozhodování na lékaře. Svoboda jeho účasti na klinické studii je pak sporná. Přesto ji právo musí předpokládat. Zvláště vyhrcočený je tento problém u pacientů s infaustní diagnózou (jejichž choroba vede ke smrti). Pro ně je možnost účasti v klinické studii příslovečným stéblem, jehož se chytají. Jejich rozhodnutí je tedy v podstatě rozhodnutí v nouzi¹⁵⁸.

[Ženy v plodném věku] Účast mužů na klinických studiích je podstatně jednodušší. Drtivá většina léčiv nemá žádné dopady na potenci a mužskou plodnost a už vůbec nepůsobí možným potomkům zdravotní poškození. Zapojení žen ve fertilním věku ztěžuje už průběh menstruačního cyklu. Daleko větší překážku však představuje ohrožení jejich plodnosti. Největší obavy se nicméně spojují s těhotenstvím a kojením¹⁵⁹. Účinky hodnoceného léčiva na lidský zárodek a plod totiž mohou být tragické. Z drtivé většiny klinických hodnocení se proto těhotné a kojící ženy vylučují¹⁶⁰. Zjištění těhotenství je obvykle důvodem pro ukončení účasti ve studii. Tělesné a duševní změny v těhotenství by ostatně výsledky studie mohly značně zkreslovat. V případech, kdy účast ve studii představuje pro těhotnou ženu jedinou naději

¹⁵⁵ Jejich zapojení není žádoucí ani proto, že mají špatnou výživu a jsou i jinak tělesně oslabeni.

¹⁵⁶ To platí pro Evropu. V USA se k ní stavějí úředníci i odborníci příznivěji. Viz §37 ZL .

¹⁵⁷ Přestože souhlas mediků se nejvíce blíží ideálu "informovaného souhlasu".

¹⁵⁸ Svoboda jako předpoklad souhlasu dle §37 OZ je tedy vždy relativní vzhledem k mimovolním okolnostem (přírodním a společenským okolnostem).

¹⁵⁹ Srov. pozornost, kterou věnuje těhotným ženám a kojícím matkám francouzské právo (Art.1121-4 CSP-LHS).

¹⁶⁰ U neterapeutických studií ex lege (§37 ZL).

k záchraně jejího života nebo zdraví, se často uvažuje o interrupci. Její odmítnutí, nemožnost nebo nepřípustnost pak znamená pro nenarozené dítě jistě nemalé riziko. Dítě by se však při neúčasti matky i stejně nemuselo narodit.

[Děti] Řada běžných léčiv, u nichž se předpokládá jejich podávání dětem, musí být na dětech zvlášť hodnocena¹⁶¹. Podávání léčiv určených pro dospělé dětem totiž může přinést závažné komplikace. Reakce vyvíjejícího se dětského organismu totiž může být odlišná. Léčivo nemusí účinkovat nebo může vyvolávat neobvyklé vedlejší účinky. Podávání léčiva dětem vyžaduje odlišné dávkování a časování. Léčiva určená pro dětské nemoci pochopitelně jinak hodnotit nelze. Dítě samotné musí být pod kontrolou rodičů nebo zdravotníků. Děti - dobrovolníci se mohou zúčastnit klinického hodnocení jen těch léčiv, s jejichž užíváním nejsou spojena jakákoli závažnější rizika (např. vitaminových přípravků). Za dítě musí vyslovit souhlas jeho zákonný zástupce (rodiče, ustanovený opatrovník)¹⁶². Vítán a žádán je souhlas obou rodičů¹⁶³. Dítě samotné by mělo mít možnost o své účasti v klinické studii spolurozhodovat v míře odpovídající jeho duševní vyspělosti¹⁶⁴. Starší děti (12 let a výše) zpravidla smějí účast odmítnout. Některé právní řády dále upřednostňují vůli dospívajícího (14-15 až 18-19 let) a oslabují tak roli rodičů. Střet zájmů rodiče a dítěte může snad nastat tehdy, když by rodič-lékař sám léčil své dítě a neviděl jinou terapii než klinicky hodnocené léčivo. Předávání vlastního dítěte k nebezpečným experimentům jinak patří spíše do hororu. Rodičovské pouto však může chybět u vedoucích dětských domovů a jiných institucí. Jejich souhlas se zapojením dítěte nebo více dětí by proto měl být potvrzován jinak. Rodič nebo ustanovený zástupce¹⁶⁵ by konečně měl zajistit dodržení pokynů zkoušejícího lékaře, aby nedošlo ke zbytečnému vyřazování dítěte ze studie nebo dokonce ke zbytečnému ohrožení jeho zdraví¹⁶⁶.

[Senioři] Zapojení starších osob do klinických studií je také náročné. Jejich schopnost vyjádřit souhlas totiž může být oslabená. Musí se také brát ohled na

¹⁶¹ Srov. předpoklady pro hodnocení léčiva na nezletilých v Německu (§40 odst.4 AMG).

¹⁶² Viz §31 odst.1 písm.b ZRo.

¹⁶³ Viz §34 odst.1.

¹⁶⁴ Viz §31 odst.3 a §9 OZ.

¹⁶⁵ §78 a násl. ZRo (poručnictví a opatrovnictví).

¹⁶⁶ §31 odst.1 písm.a, §45 a další ZRo.

jejich schopnost dodržet zkoušejícím lékařem tlumočené pokyny o užívání hodnoceného léčiva. U zvláště dezorientovaných seniorů je třeba uvažovat o spolurozhodování příbuzných (předpokládajícím jejich ochotu ke spolupráci)¹⁶⁷ nebo dokonce o ustavení opatrovníka¹⁶⁸.

[Duševně nemocní] Klinické studie psychofarmak se neobejdou bez účasti duševně nemocných pacientů. Jinak totiž jejich účinky ověřit nelze. U nesvéprávných pacientů (osob zbavených způsobilosti k právním úkonům)¹⁶⁹ o zapojení rozhoduje opatrovník¹⁷⁰. Tím by ale neměl být vedoucí zařízení (primář), ve kterém je pacient umístěn¹⁷¹. Ten totiž může mít osobní zájem na studii. Řešením je účast kolizního opatrovníka nebo zástupce úřadu sociální pomoci¹⁷². I nesvéprávnému pacientovi by měla být dána, je-li to možné, příležitost se ke své účasti vyjádřit. Jeho názor by se měl zohlednit, ledaže by byl zjevně v rozporu se zájmem na jeho léčení. Svěprávní pacienti by měli být oslovováni v době, kdy jsou příčetní, kdy jim duševní choroba úplně neznemožňuje zvážit výhody a rizika účasti¹⁷³. Duševně nemocní musejí být v průběhu klinické studie pod zvýšeným dohledem, který vedle zdravotníků musejí zajistit řádně poučení příbuzní nebo blízcí.

[Pacienti v kómatu či bezvědomí] Některá klinicky hodnocená léčiva mohou představovat účinnou pomoc pro pacienty v kómatu nebo v bezvědomí. Ti samozřejmě nemohou sami vyjádřit svůj souhlas. Právní řády některých států uznávají dříve vyjádřená přání. Většina lidí se ale ve svých *living-wills*, jež jsou v mnoha zemích běžné, o této možnosti nezmiňuje. Rozhodování se tedy někdy přenáší na příbuzné a blízké nebo na rychle ustanoveného opatrovníka. Jinde se náhradní souhlas ke škodě těchto pacientů nepřipouští vůbec¹⁷⁴.

¹⁶⁷ Nemá nicméně oporu v českém právu, ani ve zdravotnických předpisech (viz §23 ZPZL).

¹⁶⁸ §27 odst.2 OZ.

¹⁶⁹ §27 odst.2 OZ.

¹⁷⁰ Srov. pozornost, kterou této otázce věnuje německé právo (§41 odst.2-7 AMG).

¹⁷¹ §27 odst.3 OZ.

¹⁷² V ČR není dobře zabezpečeno.

¹⁷³ Tzv. *lucidní okamžiky*.

¹⁷⁴ V ČR jsou všichni zúčastnění přesvědčeni, že terapeutické klinické hodnocení léčiva nelze provádět na osobách v kómatu, neboť není možné dosáhnout náhradního souhlasu. Nezvažuje se možnost postupu podle §29 OZ. České soudy by v tomto případě měly postupovat podstatně rychleji než obvykle (v hodinách). Za zvážení by stálo zřízení celonárodního pohotovostního soudu pro rozmanité sociální a zdravotní záležitosti, mezi které rozhodování o léčbě včetně možného zapojení do klinické studie jistě patří.

[Sociálně slabá a zaostalá populace] Zapojení osob ze sociálně slabých a zaostalých vrstev obyvatelstva nebo na okraj společnosti vytlačených etnických skupin ztěžuje nevzdělanost, jež ústí mnohdy v neschopnost dodržovat pokyny spojené s klinickým hodnocením. Záporný vliv může mít nízká hygienická úroveň nebo špatná výživa.

[Ambulantní studie] Klinická hodnocení léčiva s hospitalizovanými pacienty nebo s ubytovanými dobrovolníky jsou z hlediska spolupráce účastníka méně náročné. Zdravotníci zajišťují sami podávání hodnocených léčiv a subjekty hodnocení sledují s podstatně větší pozorností než pacienty běžné. Mohou zasáhnout v případě nežádoucích účinků nebo v případě, že léčivo neúčinkuje. Zkoušející lékař může být zpravidla kdykoli na dálku konzultován. Ambulantní studie jsou náročnější. Zkoušející lékař musí zapojeného pacienta dobře poučit o možných vedlejších účincích a účinnosti léčiva a vhodné reakci na ně včetně přivolání záchranné služby. Ta nemusí o klinické studii vědět. V mnoha ambulancích studiích je proto nutné oslovit a poučit i příbuzné nebo blízké subjektu hodnocení, aby mu mohli poskytnout účinnou pomoc. Některé ambulantní studie bez této pomoci nejsou možné vůbec.

[T] ETICKÉ KOMISE

[Povaha etických komisí] Dohled etických komisí (*ethics committees*) nad biomedicínským výzkumem vyžadují mezinárodní právní i bioetické standardy. Rozvíjejí je vnitrostátní právní předpisy¹⁷⁵, jež zpravidla předpokládají působení více druhů etických komisí pro jednotlivé okruhy biomedicínského výzkumu¹⁷⁶ a také pro rozhodování o vybraných problematických zdravotních zákrocích. Nejpodrobnější úprava se týká etických komisí rozhodujících o klinickém hodnocení léčiv. Pokud to právní předpisy umožňují, tak se etické komise slučují. Těleso se stejným složením působí jako orgán podle více právních předpisů zároveň¹⁷⁷. Etické komise v první řadě rozhodují o přípustnosti

¹⁷⁵ Viz §34 ZL .

¹⁷⁶ Např. v ČR se začínají zřizovat etické komise pro kontrolu zkoušek zdravotnických prostředků podle zák. č.123/2000 Sb.

¹⁷⁷ Etická komise Fakultní nemocnice Brno posuzuje vedle klinických lékových studií i etický rozměr výzkumu, který by měl být financován granty ze státních zdrojů.

klinického hodnocení léčiv, tj. vyslovují souhlas (*approval*), nebo je odmítají¹⁷⁸. Druhým úkolem je dohled nad již schváleným a prováděným hodnocením.

[Rozhodné skutečnosti] Etické komise mají zajistit ochranu subjektů hodnocení. Při rozhodování o povolení klinické studie mají hodnotit osobní přínos pro subjekty, rizika, která ji doprovázejí, zátěž se studií spojenou, informovanost subjektů, kvalifikaci zkoušejících, dalších řešitelů i ostatních zdravotníků a vybavení pracoviště, na kterém se bude uskutečňovat. Etické komise zpravidla neposuzují organizaci a smysluplnost hodnocení. Ta je zájmem zadavatele. Je na něm, zda hodnocení povede k použitelným výsledkům. Etické komise ve většině zemí neposuzují bezpečnost podávaného hodnoceného léčiva podle výsledků laboratorních testů. To zajišťují státní orgány lékového dozoru.

[Východiska rozhodování] Etické komise mají dohlížet na legalitu a etickou přijatelnost klinického hodnocení léčiv. To znamená, že vedle splnění právních nároků musí klinické studie odpovídat i bioetickým standardům. Na ně ostatně právo často samo poukazuje. Ve vyspělých zemích legalitu vedle nebo namísto etických komisí ověřují právníci zdravotnického zařízení. Omezení se na kontrolu legality není žádoucí. Etické komise by už kvůli svému názvu a vzhledem ke svému složení měly sledovat zejména etickou přijatelnost studií.

[Etické komise světě] Etické komise pro dohled nad klinickým hodnocením léčiv mají v různých zemích rozdílné právní postavení. V USA se podle federálního práva zřizují *Institutional Review Boards* v ústavech a zařízeních. Dohlízejí na klinické studie v nich prováděné. Ve spolkovém Německu v každé zemi platí odlišná úprava. *Ethik-Kommissionen* se zřizují zpravidla při lékařských komorách nebo při státních univerzitních nemocnicích pro větší územní obvody. Ve Francii jsou *Comités consultatives de protection des personnes dans la recherche biomédicale*¹⁷⁹ státní agentury se zvláštní právní subjektivitou, zřízené v každém z dvacítky francouzských regionů. V České republice se podobně jako v USA etické komise zřizují při jednotlivých zdravotnických zařízeních (zejména nemocnicích a poliklinikách).

¹⁷⁸ §35 odst.1 písm. b ZL .

¹⁷⁹ Srov. podrobnou úpravu ve francouzském právu (Art.1123-1 až 11 CSP-LHS).

[Nezávislost etických komisí] Mezinárodní standardy žádají, aby komise byly nezávislé. Nezávislost považují za předpoklad účinné ochrany zájmů subjektů hodnocení. Neurčují však blíže, na kom nebo vůči čemu má být nezávislost zaručená. Z okolností je zřejmé, že klíčová je nezávislost na zkoušejícím lékaři a na zadavateli¹⁸⁰. Oba chtějí klinické hodnocení léčiva provádět. Na jejím provádění může mít finanční zájem také vedení zdravotnického zařízení. Nezávislost by tedy měla být zajištěna i vůči němu. Jenom teoreticky lze ještě uvažovat o potřebě nezávislosti na subjektech hodnocení. Ti zpravidla neusilují o účast v nebezpečné studii a nemívají větší vliv na zdravotnické zařízení, zkoušejícího lékaře, další zdravotníky i zadavatele. Nezávislost na politické části veřejné moci je konečně potřebná, když se objeví politický tlak na uskutečnění určité klinické studie.

[Postavení etických komisí] Jak už naznačil krátký přehled, etické komise mají v jednotlivých zemích rozdílné postavení. Ústavní (instituční) etické komise, zřízené při zdravotnickém zařízení, mají lepší předpoklady pro posouzení kvalifikačních a materiálních předpokladů na základě jeho osobní znalosti. Komise dokáží jednat pružně a podle potřeby. Jejich nezávislost je však problematická. Členy povolává vedení zařízení zejména z řad jeho pracovníků a nezávislost tak může oslabit kolegiálníta. Veřejné komise oblastní jsou od hodnoceného zařízení více oddělené a jejich formálnější přístup vede k lepšímu administrativnímu zajištění klinických studií. Jenom v některých zemích se přitom připouští opravný prostředek - přezkum nadřazené, zpravidla celostátní etické komise. O možnostech soudního přezkumu rozhodnutí etických komisí chybějí informace. V některých zemích se v posledních letech usiluje o legalizaci činnosti soukromých etických komisí.

[Právní povaha rozhodnutí] S postavením komisí souvisejí nejasnosti o povaze jejich rozhodnutí. Veřejné komise oblastní (Francie a Německo) vydávají veřejná rozhodnutí. Povaha rozhodnutí komisí institucionální tak zřejmá není. Lze sice uvažovat o možnosti přenosu veřejné moci na soukromé subjekty, jakými je řada zdravotnických zařízení, nicméně na druhé straně lze

¹⁸⁰ Tuto nezávislost zmiňují v českém právu jak zákon (§34 odst.1 poslední věta ZL), tak prováděcí vyhláška (§2 odst.2 písm.a vyhlášky č. 230/1999 Sb.). Dikce vyhlášky je přitom tak mírnější (zdrží se rozhodování versus. nemůže být členem). Je otázka, zda je vůbec toto ustanovení podzákoného předpisu slučitelné se zákonným standardem.

najít i důvody, pro které lze činnost etické komise označit za činnost orgánu soukromé právnické osoby. Takto pojaté institucionální etické komise by mohly zaujímat samozřejmě i přísnější postoje k připravovaným studiím podobně jako dozorčí rady obchodních společností mohou stanovovat přísnější kritéria pro hospodaření, než stanoví právní předpisy. Soukromé etické komise by konečně nerozhodovaly o právech a povinnostech, nýbrž by na základě smlouvy o dozoru vydávaly právem uznávané posudky. Vystupovaly by jako auditoři, soudní znalci, autorizované laboratoře a zkušebny.

[Potřeba stanov] Podrobné právní předpisy ve spojení s bioetickými dokumenty potřebu stanov (jednacího řádu, statutu) komise snižují. I tak je ale etické komise dostávají nebo vydávají. Jejich právní povaha potom následuje jejich právní postavení.

[Členové etických komisí] Mezinárodní standard minimálně pětičlenné komise opakují vnitrostátní předpisy¹⁸¹. Zpravidla se ale komise vytvářejí početnější. Členové komisí mají být důvěryhodní, zpravidla se požaduje bezúhonnost. U ústavních komisí se klade důraz na to, aby se neskládaly jen ze zaměstnanců, ale také z osob bez vazby k instituci¹⁸². Vedle odborníků (v první řadě lékařů, sociálních pracovníků, právníků, znalců bioetiky a etiky (filozofů, teologů)) by měli být členy i laici. Zastoupení mužů i žen je již většinou samozřejmostí. Členství v komisích je ve většině zemí čestné a je na dobu určitou (zpravidla 1-3 roky). Členy často povolává vedoucí příslušného zdravotnického zařízení¹⁸³. Výběr členů však také mohou zajišťovat různé veřejné orgány (ministerstvo, regionální zastupitelstva, regionální exekutiva nebo různé nominační komise při jiných orgánech) nebo představitelé institucí (univerzit, komor či svazů). Nezávislost členů posiluje nemožnost jejich odvolání z jiných než předem stanovených závažných důvodů (odsouzení pro trestný čin nebo vznik osobního zájmu). Předseda komise bývá ustaven z vnějšku¹⁸⁴ nebo se volí jejími členy. Má řadu administrativních úkolů.

¹⁸¹ §34 odst 1 první věta ZL .

¹⁸² Viz §2 odst.1 druhá věta vyhlášky č.230/1999 Sb. Následné označení práce v etické komisi jako práce ve veřejném zájmu, která je důvodem pro uvolnění ze zaměstnání představuje zásadní nepochopení povahy práce většiny takových členů komisí (učitelů, právníků apod.).

¹⁸³ §34 odst.1 ZL výslovně o nominaci členů etické komise nehovoří.

¹⁸⁴ §34 odst.1 ZL .

Zastupuje komisi navenek, zabezpečuje její činnost, řídí její jednání a spravuje archiv. K tomu má obvykle k dispozici sekretářku nebo administrátora.

[Řízení o povolení studie] Řízení o povolení klinického hodnocení léčiva komise zahajuje na žádost. Tu v písemné podobě podává designovaný zkoušející lékař. Připojuje předepsanou dokumentaci. Pro vyřízení žádosti jsou obvykle určené lhůty¹⁸⁵. Za usnášeníschopnou se komise zpravidla považuje tehdy, je-li přítomná nadpoloviční většina členů. Komise může žádat doplnění dokumentace, zpřesnění informovaného souhlasu nebo zpřísnění postupů při klinických studiích. Pro rozhodnutí se nejčastěji vyžaduje souhlas většiny přítomných členů. Hlasování komise má probíhat za zavřenými dveřmi. Komise klinickou studii schválí, jestliže odpovídá právním i bioetickým standardům. V opačném případě její zahájení zamítne.

[Dozor nad průběhem studie] Komise mají povinnost sledovat provádění klinických studií¹⁸⁶. Rozhodují o změnách postupu¹⁸⁷ a o možnostech pokračování v případě jejich nežádoucího průběhu v místě i v jiných zařízeních¹⁸⁸. Inspekce pracovišť nebo kontrola dokumentace však nebývají časté. Komise málokdy dostává stížnosti nebo podněty k šetření. Na základě zjištění z kontrol a inspekci nicméně může klinickou studii kdykoli zakázat nebo zpřísnit podmínky. Takové rozhodnutí by však měla odůvodnit.

[Publicita a mlčenlivost] Etické komise musejí v řadě zemí zveřejňovat údaje o svém rozhodování a dozoru¹⁸⁹. Členové komisí však na druhé straně musejí dodržovat mlčenlivost o skutečnostech obchodního a soukromého rázu, jež se v souvislosti se svým členstvím dozvěděli¹⁹⁰.

[Zabezpečení činnosti] Veřejné (oblastní) etické komise financuje stát. Komise přitom zpravidla ve prospěch státu vybírají od zadavatelů nebo zdravotnických zařízení za projednání žádostí poplatky. Podobné poplatky za

¹⁸⁵ V ČR 60 dnů (§34 odst.2 ZL).

¹⁸⁶ V ČR právo požaduje každoroční kontrolu průběhu klinické studie (§3 vyhlášky č.230/1999 Sb.). Ve skutečnosti spočívá ve vzetí zprávy zadavatele na vědomí.

¹⁸⁷ §34 odst.3 ZL .

¹⁸⁸ §34 odst.4 ZL .

¹⁸⁹ V ČR člen vyslovuje souhlas se zveřejněním svého členství (§2 odst.2 písm.b vyhlášky č.230/1999 Sb.).

¹⁹⁰ Viz §2 odst.2 písm.c (rozsah mlčenlivosti však zdaleka není jasný - viz hlavu "vysvětlení k pramenům").

projednání předepisují i komise ústavní¹⁹¹. Jejich výnos pak směřuje do rozpočtu zdravotnického zařízení. To pak jejich činnost zabezpečuje. Etické komise potřebují zejména administrativní zázemí (sekretářky, prostory pro archivy¹⁹² a pro jednání, rozmnožování dokumentace). Členové však obvykle nedostávají víc než symbolickou odměnu. Ve zdravotnickém zařízení se pro podporu etických komisí vytvářejí zvláštní oddělení. Rozhodování o výdajích etické komise nebo v její prospěch se zpravidla svěřuje komisi samotné nebo jejímu předsedovi. Veřejné etické komise se podobají více státním orgánům, zejména různým nezávislým výborům a komisím, které se v posledních letech zřizují pro nejrůznější oblasti správy hospodářství a sociální sféry.

Sedmá část – právní úkony

[U] INFORMOVANÝ SOUHLAS

[Podstata informovaného souhlasu] Informovaný souhlas (*informed consent*) představuje projev vůle osoby zúčastnit se jako subjekt na klinickém hodnocení léčiv¹⁹³. Je jedním z předpokladů jeho legality¹⁹⁴.

[Teorie informovaného souhlasu] Zjednodušeně se informovaný souhlas považuje za jednostranný právní úkon budoucího subjektu hodnocení¹⁹⁵. Informovaný souhlas však ve skutečnosti není nic jiného než smlouva. Někdo jej totiž musí nabídnout. Vzhledem k výše popsanému postavení zkoušejícího lékaře je třeba jej považovat za smlouvu mezi subjektem hodnocení a zdravotnickým zařízením zkoušejícího, jež zde zastupuje vždy zkoušející lékař (nikdo jiný nesmí informovaný souhlas nabízet). Lze dokonce uvažovat o tom, že informovaný souhlas představuje smlouvu trojstrannou. Mezi subjekty a zadavatelem hodnocení totiž složením informovaného souhlasu a smluv mezi zdravotnickým zařízením, zkoušejícím a zadavatelem vznikají přímé právní vztahy (např. povinnost zadavatele zabezpečit pojištění ve prospěch subjektu hodnocení). Zdravotnické zařízení zastoupené zkoušejícím částečně jedná jako účastník vztahu, částečně jako zástupce zadavatele. Obsah informovaného

¹⁹¹ V českých nemocnicích mezi např. 5000 Kč.

¹⁹² Dle §34 odst.6 ZL má etická komise archivační povinnost.

¹⁹³ Srov. §40 odst.2 německého AMG nebo Art.1122-1 francouzského CSP-LHS.

¹⁹⁴ §35 odst.1 písm.c.

¹⁹⁵ Viz dikci §36 odst.1 ZL (“...dobrovolné vyjádření vůle subjektu hodnocení...”).

souhlasu nemůže být libovolný. Smluvní svobodu zásadně omezují jak právní předpisy, tak etické komise.

[Právní forma informovaného souhlasu] Informovaný souhlas má vždy písemnou podobu a vyhotovuje se ve více vyhotoveních, z nichž jedno zůstává subjektu hodnocení. Subjekt i zkoušející lékař musejí svůj písemný souhlas vyjádřit vždy osobně svým podpisem a datovat jej¹⁹⁶. Ověření totožnosti stran se u pacientů dá vzhledem k okolnostem považovat za nadbytečné (o pacientovi má zdravotnické zařízení podrobné informace), je však žádoucí u dobrovolníků. Ověřit kompetenci zástupce (rodiče, opatrovníka) je však nutné u nesvéprávných subjektů, za něž hodlají vyslovit souhlas. Informovaný souhlas se zpravidla skládá ze dvou souvisejících dokumentů: listu dokládajícího projev vůle (souhlas subjektu) a připojené rozsáhlejší informace pro pacienty (dobrovolníky). Dodatky k informovanému souhlasu mají být rovněž písemné.

[Svoboda souhlasu] Informovaný souhlas subjektu hodnocení má a musí být prostý vnějšího nátlaku. Nesmí být také založen na klamu a omylu. Pravou svobodu však mají jen dobrovolníci. Pacienti jsou obvykle v nouzi. Běžné léčivo nepůsobí a životní očekávání jsou hrozivá. Jejich souhlas však nelze jen proto považovat za vynucený. Pacienti se ale navíc někdy rozhodování sami zřikají ("Pane doktore, rozhodněte to vy"). Lékař tedy rozhodne fakticky za pacienta, nicméně pacient svobodu nepozbyl, svůj souhlas přes duševní odstup i tak vyjádřil (nejde o mentální rezervaci, nýbrž "rezignaci").

[Informovanost o klinické studii] Předpokladem skutečného souhlasu je informovanost o povaze klinického hodnocení a vlastnostech léčiva i o možné jiné léčbě¹⁹⁷. Souhrn informací pro subjekt hodnocení však ve skutečnosti není nikdy úplný. Vědecké poznatky nelze nikdy plně vyjádřit. Účinnost léčiva a rizika jeho používání jsou z povahy věci nejasné, proto se klinické hodnocení léčiv ostatně dělá. Součástí informací jsou pochopitelně jen dosud známé poznatky o hodnoceném léčivu. V průběhu klinického hodnocení se mají cestou dodatků rozšiřovat nebo upravovat. Formální přijetí informací, potvrzené

¹⁹⁶ Viz §4 odst.2 vyhlášky č.230/1999 Sb. V ČR se objevily snahy po antedatování informovaného souhlasu. U studií, které předpokládají okamžité požití hodnoceného léčiva po vyslovení informovaného souhlasu, je vhodné uvádět i hodinu a minutu souhlasu, aby se předešlo sporu o sled událostí.

¹⁹⁷ Zákodárce hovoří o poučení (§36 odst.2 ZL).

podpisem, však vůbec nezaručuje, že subjekt hodnocení informacím porozuměl a vzal je na vědomí při rozhodování o účasti na klinické studii. Srozumitelnosti sdělení se proto přikládá velká důležitost. Informace nesmějí být vědeckým popisem léčiv. Střední i méně inteligentní jedinec by měl pochopit přínosy, zátěž a rizika své účasti. Zjednodušení však nesmí být přehnané. I člověk s vyšším intelektem by měl mít pocit, že se mu dostává dobrých informací. Sklon k primitivismu, jež se objevuje zejména u klinických studií v USA¹⁹⁸, není většinou na místě. Informace o hodnoceném léčivu pochopitelně nemohou být nikdy vyčerpávající, přílišná stručnost však také není žádoucí.

[Výčet obsažených informací] Nezbytné informace o klinickém hodnocení léčiva stanovují vnitrostátní právní předpisy¹⁹⁹. Výčet je zpravidla velmi podrobný. V informacích musí být zmíněná výzkumná povaha studie, její cíle, metoda studie včetně možného rozdělení do skupin subjektů (možnost podávání placebo), zákroky se studií spojené, úkoly subjektu hodnocení, předvídatelná zátěž a rizika, očekávané přínosy, možnosti náhradní léčby, léčba a podmínky odškodnění v případě nežádoucích důsledků včetně pojištění pro tento účel, připomenutí možnosti kdykoli odstoupit, připomenutí práva na nové informace, vymezení okolností a důvodů možného ukončení účasti subjektu na studii, předpokládaná doba a předpokládaný rozsah studie, jakož i svolení k postoupení informací o výsledcích studie včetně osobních údajů o průběhu studie státním orgánům a zástupcům zadavatele i zprostředkovatele (auditorům, monitorům). Součástí informovaného souhlasu jsou též údaje o zadavateli studie, výrobci léčiva, zdravotnickém zařízení, zkoušejícím lékaři a pojišťovně, jež studii pojišťuje.

[Formulace informovaného souhlasu] Návrh informovaného souhlasu formuluje zadavatel, neboť klinické hodnocení organizuje a o hodnoceném léčivu ví nejvíce. Etické komise mohou navrhnout jeho změny nebo rozšíření. Ty pak - se souhlasem zadavatele - může provést zkoušející lékař. Rozšíření informací zkoušejícím lékařem na místě při jednání s pacientem je problematické, avšak ne zcela vyloučené. Zadavatelé nicméně

¹⁹⁸ Počítá se velmi nízkým vzděláním subjektů. Např. objem odebírané krve při vyšetřeních se uvádí nikoli v mililitrech, ale jako "lžičce" krve.

¹⁹⁹ Viz §36 odst.2 v souvislosti s příl.2 vyhlášky č.230/1999 Sb.

z pochopitelných důvodů usilují o jednotný informovaný souhlas všech subjektů hodnocení.

[Trvání informovaného souhlasu] Po dobu trvání informovaného souhlasu je možné zapojení účastníka do klinického hodnocení léčiva²⁰⁰. Stav informovanosti však musí být udržován v celém průběhu studie sdělováním a předáváním nových poznatků²⁰¹. Zachování souhlasu po sdělení méně důležitých nových poznatků lze vyjádřit i konkludentně, setrváním ve studii. Písemně by však měl subjekt hodnocení stvrzovat, že vzal na vědomí informace o závažných změnách průběhu, organizace a zajištění studie stejně jako nové poznatky o hodnoceném léčivu, jež by mohly ovlivnit jeho postoj ke své účasti v ní. Jinak je třeba mít za to, že svou účast ukončil²⁰².

[Zpětvzetí souhlasu] Subjekt hodnocení může vzít svůj souhlas s účastí na klinické studii kdykoli zpět. Změna postoje může být i konkludentní. Subjekt odejde ze zařízení nebo přestane spolupracovat²⁰³. Lepší je pochopitelně jeho písemné potvrzení. Důvodem k odchodu přitom bývá vědomí nebo pocit neúčinnosti hodnoceného léčiva, naděje v jinou léčbu či o nové nepříznivé informace. Ze zpětvzetí by se neměly vyvozovat žádné právní a peněžní důsledky s ohledem a v souvislosti s další možnou léčbou.

[Vyřazení ze studie] Zkoušející lékař musí vyřadit ze studie subjekty, jež nespolupracují. I po vyřazení z tohoto důvodu však ve většině zemí postih peněžního rázu možný není, přestože většina právních řádů připouští omezení veřejné úhrady zdravotní péče u pacienta, jež bezdůvodně nespolupracuje při jejím poskytování. Subjekt může být ze studie také vyřazen kvůli nežádoucím účinkům nebo neúčinnosti léčiva. Rozhodování leží přitom vždy na zkoušejícím lékaři. Ten může ukončit účastí i proti vůli subjektu, jež byl zátěž studie ochoten nadále nést. V určitých případech nicméně samozřejmě může lékař nechat rozhodnutí na subjektu samotném. Přejít na běžnou léčbu přitom nemůže být spojován s žádným postihem. Zadavatel může konečně ukončit klinickou studii, jestliže se ukáže, že vyvíjené léčivo nevykazuje lepší vlastnosti než

²⁰⁰ §36 odst.3 ZL .

²⁰¹ Viz nepřímá zřetelná sousloví “nové informace významné pro souhlas subjektu...” dle §36 odst.3 ZL .

²⁰² Pokud samozřejmě bylo možné nové skutečnosti sdělit.

léčiva již užívaná. Pak by měl zaručit hladký přechod subjektů hodnocení na novou léčbu.

[Neplatnost informovaného souhlasu] Informovaný souhlas jistě není platný, je-li výsledkem nátlaku, uvedení v omyl nebo zamlčení podstatných skutečností²⁰⁴. Dovožovat jeho neplatnost pro méně závažné nedostatky v textu informací pro pacienta se však jeví být přehnané. Klinická studie by totiž v takovém případě byla protiprávní, což by mělo řadu dalších závažných a často nepřiměřených důsledků. Nedostatky je však třeba neprodleně odstraňovat, přestože to může vést k zpětvzetí souhlasu.

[Souvislost většiny studií s léčbou] Kromě své první fáze jsou klinická hodnocení léčiv součástí nebo podstatou zdravotní péče subjektu hodnocení poskytované. Z tohoto důvodu se pacientům - subjektům hodnocení nevyplácí odměna. Často se však hradí náklady spojené s dodatečnými vyšetřeními (zejména cestovní výdaje). Zkoušející lékař i zdravotnické zařízení i během klinické studie musejí dodržovat všechny právní předpisy upravující běžnou zdravotní péči i jednotlivé zvláštní zákroky. Po skončení studie může pokračovat běžná zdravotní péče, jež s ní a jejím zadavatelem nijak nesouvisí, ledaže napravuje následky hodnoceným léčivem způsobené.

[Studie s dobrovolníky] Dobrovolníci zpravidla dostávají odměnu za nepříjemnosti a zátěž spojenou s účastí na první fázi klinického hodnocení léčiva. Nepovažuje se však za žádoucí, aby výše odměny snižovala ostražitost dobrovolníka nebo představovala jakési "pojištění" rizika. Zadavatel musí tak jako tak po skončení klinické studie nést náklady na léčbu následků s klinickým hodnocením spojených a subjekty musí pojistit.

[Účast cizinců] Rostoucí mobilita zvyšuje počet zdravotnických zákroků a hospitalizací v cizině. Dnes není vzácná ani účast na klinickém hodnocení léčiva v zahraničním zdravotnickém zařízení. To jako možná účinná léčba nemusí být dostupné v domovském státě pacienta. Vnitrostátní předpisy však často omezují nebo vylučují účast cizinců - dobrovolníků²⁰⁵. Smluvní povaha informovaného souhlasu vyvolává úvahy o jeho právním režimu. Vzhledem ke

²⁰³ Pro právní potvrzení odchodu ze studie tedy není třeba dodržet stejnou formu, jaká byla povinná při jejím zahájení, porov. s §40 odst.2 OZ.

²⁰⁴ Viz §36 odst.1 ZL s §37 OZ.

směnné povaze klinického hodnocení léčiva na pacientech (služba za službu) není rozhodné právo zcela zřejmé. Klinické studie je však třeba chápat zejména jako zvláštní druh zdravotní péče. Právo státu, kde působí zdravotnické zařízení, v němž se klinické hodnocení provádí, by proto mělo být rozhodné, ledaže by si strany zvolily právo jiné. Volbu práva ani zde v podstatě nelze vylučovat²⁰⁶. Uplatnění jiného práva než práva místa výkonu by však bylo podstatně omezené dopadem kogentních, zejména veřejnoprávních norem práva státu místa uskutečnění studie. Avšak ani určení takového místa nemusí být vždy snadné. Jednotlivé zákroky a vyšetření se totiž mohou uskutečnit ve zdravotnických zařízeních na území více států²⁰⁷. Pro úplnost je třeba dodat, že způsobilost pacienta rozhodovat o sobě nebo ochrana jeho zájmů jinou osobou určuje právo státu, jehož je státním občanem²⁰⁸.

[V] PROVÁDĚCÍ SMLOUVY

[Právní a skutečná podoba vyjednávání] Klinické hodnocení léčiva vyvolává zadavatel. Ten sám nebo (v případě multinacionálních studií) po zprostředkování CRO jedná s primáři klinik nemocnic nebo s jinými významnými lékaři, jež mohou při klinické studii působit jako zkoušející lékaři. Méně obvyklé je oslovení vedoucích zdravotnických zařízení, jež pak zvažují, zda mají vhodné pracoviště. Primáři či další lékaři však zařízení právně nezastupují. To činí vedoucí pracovníci (statutární zástupce, jednatele, ředitel)²⁰⁹ na výzvu zadavatele nebo na podnět osloveného lékaře. Na posouzení návrhu smluv se v tomto okamžiku zpravidla podílejí pracovníci hospodářské správy zařízení. Ti hodnotí pochopitelně zejména peněžní dopady účasti. Teprve pak se připraví text smlouvy²¹⁰. Možnost odmítnutí sjednané studie etickou komisí přitom pravděpodobně není třeba ve smlouvách výslovně vyhrazovat. Předpokládají ji totiž přímo právní předpisy. Konečná smlouva se však může také uzavřít až po souhlasu komise, jež tak vlastně

²⁰⁵ Viz §37 ZL .

²⁰⁶ §9 ZMPS.

²⁰⁷ Zejména v prostředí Evropské unie, kde je běžné volné poskytování zdravotnických služeb.

²⁰⁸ §3 ZMPS.

²⁰⁹ §13 ObchZ

²¹⁰ S návrhem smlouvy přichází zadavatelé nebo CRO, dochází však často k jeho rozsáhlému přepracování.

projedná jen plán studie²¹¹. Od něj by se nicméně později uzavřená smlouva neměla podstatně odchýlit v otázkách nakládání se subjektem. Jinak by etická komise rozhodovala na základě nesprávných informací.

[Smluvní strany] Strany smlouvy o organizaci klinické lékové studie (*clinical trial contracts*) jsou zadavatel (běžně zastoupený CRO)²¹² a zdravotnické zařízení. Výše připomenuté důvody totiž naznačují nemožnost sjednání smluv přímo a pouze se zkoušejícím lékařem. Zdravotnická zařízení ale naopak někdy smlouvy prosazují jako dvoustranné. Zkoušející lékař jako zaměstnanec zařízení je potom přinejmenším formálně zbaven možnosti vyjádřit svůj postoj. Jeho odměňování se opírá výhradně o mzdové předpisy, interní standardy a pracovní smlouvu. Úkoly zkoušejícího plně pokryje pracovní poměr k zařízení. Obvykle se ale kladný postoj lékaře pověřeného zkoušením vyžaduje. Ten jej potvrzuje svým souhlasem. Jeho osobní nasazení je totiž podstatným předpokladem úspěchu studie. Úkoly na zkoušejícího kladené se považují za tak důležité, že částečně pracovněprávní vztah přesahují. Trojstranná smlouva, jejíž poslední stranou je zkoušející lékař²¹³, potom přesně rozlišuje zdravotnické zařízení a zkoušejícího lékaře. Může přitom věnovat pozornost zejména jeho zastoupení nebo náhradě²¹⁴. Trojstranná smlouva však nemůže vést k "privatizaci" studie lékařem a opomenutí její vazby na zdravotní péči. Nemůže jej ale ani zatížit odpovědnostmi v rozporu s pracovním právem²¹⁵.

[Obsah smluv] Velkou část ustanovení smluv o provádění klinických studií představuje opakování povinností a oprávnění určených právními předpisy a bioetickými dokumenty. Z praktických důvodů to však není třeba považovat za špatné. Přehled povinností přímo v textu smlouvy přispívá k dodržování práva,

²¹¹ Na základě návrhu smlouvy, který zatím řeší pouze otázky významné pro ochranu subjektů hodnocení, nikoli otázky finanční.

²¹² Jak už jsem uvedl výše, v málo studiích vystupuje jako zadavatel CRO. Skutečný zadavatel tak vlastně není právně významný.

²¹³ Vzhledem k zvláštnostem českého obchodního práva je na místě uvažovat o další automatické aplikaci obchodněprávního režimu. Je-li totiž smluvní stranou subjekt, který není podnikem (§2 ObchZ), uplatní se, nedojde-li k volbě práva, režim občanskoprávní. Vyvozovat tento důsledek pro smlouvu jen kvůli zohlednění souhlasu zkoušejícího lékaře však považuji za přehnané. Základními stranami smluvního vztahu totiž nadále zůstávají zadavatel a zdravotnické zařízení. Zkoušející lékař je v pozici odpovědného zástupce pro účely klinického hodnocení.

²¹⁴ V českém prostředí není konsensus v řešení řady otázek, které mohou vyvstat při úmrtí zkoušejícího lékaře nebo při jeho náhlém odchodu ze zdravotnického zařízení.

²¹⁵ Je třeba uvažovat o neplatnosti jakýchkoli smluvních sankcí, které by šly nad rámec úzké dispozice českého pracovního práva (zejména různé smluvní pokuty atd.).

kteře smluvn strany a jejich pracovníci pravdpodobne podrobne nestudují. Smluvní standard přitom samozřejmě může převýšit standard legln. Přivítat to lze zejména, je-li zvýhodněn subjekt hodnocen. Větší pozornost si nicméně zaslouží aų ustanoven odraųejc zájmy obou (resp. tří) stran.

[Typické povinnosti vůči zadavateli] Zkoušející má jménem zdravotnického zařízení a s jeho pomocí vybírat a získávat dle představ a v rozsahu urcenm smlouvou se zadavatelem subjekty hodnocen z řad pacientů, resp. verbovat dobrovolníky. To se mu nemusí vždy zcela zdařit. Počet pacientů s urctm onemocněním, jeų lze a jeų se chtej zapojit do studie je moųne předem jen odhadovat. Smlouva má s touto nejistotou pottat. Nelze doporučit ujednání, jeų by postihovala zdravotnické zařízení zkoušejcho za neschopnost dodrųzet přesný počet subjektů, pokud se k dosaųen uspechu učinilo vše potřebae²¹⁶. Zkoušející lékař potom subjektům hodnocen podává hodnocené lecivo a sleduje dle pokynů zadavatele jeho ucinky beųnymi i dodatečnými diagnostickými ukony. Povinnost hlásit neoekavane vedlejší ucinky zadavateli, etické komisi i státnímu doзору stanovují zpravidla právní předpisy²¹⁷. Smlouvy však mohou uloųit rozsáhlejší ohlašovci povinnost²¹⁸. Právo v případě neucinnosti nebo nepřiměřených vedlejších ucink leciva na pracovišti i jinde předpokládá osobní nebo skupinove ukonění ucasti. Smlouvy samozřejmě mohou důvody výstupu subjektů ze studie jen rozšıřit²¹⁹. Zkoušející lékař za podpory zdravotnického zařízení konečně vede o výsledcích klinické studie dokumentaci, jıų přubeųne i po skonen studie předává zadavateli. Smlouvy beųne zapovdaji omezují vyuųit výsledků studie k hmotnému prospěchu zdravotnického zařízení nebo zkoušejcm lékařem.

[Typické povinnosti zadavatele vyjma uhrad] Zadavatel má poskytovat hodnocené lecivo²²⁰ a zprostředkovat všechny stávající i nové poznatky o něm. Vedle těchto kroků, jeų jsou jiste prvnm předpokladem uspešneho dokonen

²¹⁶ Je třeba mít za to, že takové plnění se z výšší moci stane nemoųne (jak právně, tak fakticky).

²¹⁷ Srovnej §38 ZL .

²¹⁸ Například zaloųit on-line komunikaci mezi zkoušejcm lékařem a zadavatelem.

²¹⁹ Např. poųaduj dodatene vylouen osob, jejichų ucast není objektivně pro ně nebezpečná, ale jejichų jiné zdravotní problémy zkreslují výsledky studie.

²²⁰ §38 odst.2 písm.c.

studí, musí zadavatel také zajistit pojištění subjektů hodnocení léčiv pro případ újmy na zdraví léčivem způsobené²²¹.

[Finanční otázky] Zadavatel za provádění studií zdravotnickému zařízení platí. Finanční krytí vyžaduje nasazení zkoušejícího lékaře a ostatních zdravotníků, administrativní zabezpečení klinického hodnocení léčiv včetně jeho posouzení etickou komisí, diagnostické úkony s ním spojené, náklady na krytí rizik, jež nese zdravotnické zařízení, popř. další náklady spojené se studií. Většina států přitom zdravotnickým zařízením zisk nezapovídá. Ten však nebývá závratný. Zařízení mají i jiný než finanční zájem na účasti ve studiích. Kalkulace výše úhrad pro jejich smluvní zakotvení však není zdaleka snadná. Druhá až čtvrtá fáze studií totiž doprovází běžnou zdravotní péči. Ta se hradí zpravidla z veřejných prostředků, v menší míře ji kryjí soukromé pojišťovny, samotný pacient nebo jiné soukromé osoby²²². Náklady vyvolané klinickými studiemi však nelze jednoznačně oddělit od nákladů zdravotní péče. Hodnocené léčivo zastupuje běžné léčivo a výzkumné diagnostické zákroky nahrazují běžnou diagnostiku. Rozložení nákladů se může dle síly a vyjednávací schopnosti stran pohybovat mezi dvěma krajními stavy. Na jednom je krytí nákladů na veškerou související péči zadavatelem. Tu si mohou vynucovat zejména instituce veřejného financování zdravotnictví. Nepřiměřenou zátěž zadavatelů to vyvolá u hodnocení léčiv, jež působí pouze jako doprovodná. Vývoj léčiv se může zpomalit a zdravotnická zařízení začnou zaostávat. Úhrada nákladů spojených jen s výzkumem jinými subjekty než zadavatelem naopak pro druhého znamená značné zvýhodnění, jež obvykle nelze odůvodnit a jež je příliš drahé. Pro zdravotnická zařízení je otázka financování klinických studií zásadní. Nelze přitom opomenout dopad státní (veřejné) politiky financování zdravotnictví. Vyjednávání o rozměru úhrad a jejich smluvnímu zakotvení je však třeba věnovat mimořádnou pozornost²²³. Ustanovení smluv totiž musejí reagovat na celou řadu okolností a skutečností spojených se studií a s onemocněním, proti kterému má hodnocené léčivo

²²¹ §38 odst.2 písm.d.

²²² V ČR zákon č.48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a na něj navazující předpisy a rozhodnutí.

²²³ V ČR je třeba zohlednit hybridní povahu veřejných zdravotních pojišťoven a nástroje jejich ovlivňování a působení.

působit. Většina států přitom tyto otázky neřeší jinak než dozorem veřejných zdravotnických zařízení.

[Smluvní dispozice s právem] Drtivá většina právních pravidel o klinickém hodnocení léčiv je kogentních. Slouží ochraně subjektu hodnocení a bezpečnosti pacientů, jež mohou v budoucnosti užívat hodnocené léčivo. Ujednání smluvních stran v rozporu s nimi jsou proto neplatná²²⁴.

[Odkazy na bioetické dokumenty] Smlouvy o klinických studiích často odkazují na bioetické dokumenty. Bez pochyb je pro tento účel lze považovat za zvláštní druh na mezinárodní úrovni jednotných smluvních podmínek²²⁵.

[Podoba smluv] Smlouvy o provádění klinického hodnocení léčiv jsou poměrně rozsáhlé. Vedle hlavního textu je jejich součástí (přílohami) i objemná dokumentace o zjištěných a předpokládaných vlastnostech léčiva, způsobu jeho podávání a ověřování účinků. O ní bude pojednáno podrobně níže.

[Změny smluv] V průběhu studií musí zadavatel reagovat na nové poznatky o léčivu. Ty mohou vyústit v nové diagnostické úkony a zákroky nebo ve změny okruhu možných subjektů hodnocení. Vzhledem k organizačním i finančním dopadům změn je třeba počítat i se změnou smluvních povinností. Ty se běžně uskutečňují cestou dodatků a doplňků. Smluvní vztahy přitom ovlivňují i změny zmíněné přílohové dokumentace, jež jednostranně učiní zadavatel.

[Mezinárodní rozměr studií a právo] Vztahy založené smlouvami o klinických studiích běžně vykazují mezinárodní prvek. Zadavatelem bývá farmaceutický výrobce, zpravidla nadnárodně působící obchodní společnost, jež má v případě multinacionálních studií běžně jinou příslušnost (důležitá z hlediska soukromoprávního) i místo podnikání (důležité z hlediska dopadu veřejného práva) než zdravotnické zařízení, jež zapojuje do studií jednotlivé subjekty hodnocení. I zde je třeba mít na paměti veřejnoprávní - a tedy imperativní - charakter regulace státu místa provádění klinického hodnocení léčiva (teritoriální jurisdikci), zprostředkovaně však navíc také (v souvislosti s registrací léčiva) i podobnou regulaci dalších států. To běžně vede

²²⁴ Např. o úlevě z oznamovací povinnosti zkoušejícího lékaře zadavateli o dalších rizicích účasti pro subjekty hodnocení dle §38 odst.3 písm.e ZL .

²²⁵ Pokud nejsou už inkorporovány do vnitrostátního práva obecnými i konkrétními odkazy. Pak získávají povahu práva (a to přesto, že to teoretici práva dostatečně neberou na vědomí).

k dodržování přísnějších požadavků, než stanoví stát místa studie. V žádném právním řádu pravděpodobně občanskoprávní nebo obchodněprávní předpisy pojmenované (typové) smlouvy o biomedicínském výzkumu nebo dokonce o klinických lékových studiích neupravují. Přesto zůstává soukromoprávní režim smluv významný. Dopadají na ně totiž obecné zásady a obecná pravidla soukromých závazků a cestou analogie se může uplatnit i úprava jiných pojmenovaných smluv (smlouvy o kontrolách, výzkumu nebo vývoji)²²⁶. Obchodní závazkové vztahy s mezinárodním prvkem jsou přitom v drtivé většině států otevřeny volbě práva²²⁷. Bez ní kolizní pravidla většiny právních řádů ukáže na právní řád zdravotnického zařízení zkoušejícího jako na stranu, jejíž plnění je pro vztah příznačné²²⁸. Právní režim klinické studie tak zůstává jednotný stejně jako při volbě práva místa provádění studie. To je třeba považovat za žádoucí. V opačném případě (je-li určeno nebo sjednáno právo zadavatele nebo nějaké třetí právo), se úprava zejména pro zdravotnické zařízení stává k jeho škodě dost nepřehledná a může být zneužita zadavatelem. Na závěr je třeba připomenout, že přímá úprava (založená mezinárodní úmluvou) chybí²²⁹.

[Řešení sporů] Soustavné nedodržování smluv o provádění klinických lékových studií nebo porušování kogentních standardů všeho druhu obvykle ústí v omezení, přerušení nebo ukončení spolupráce. Ty však mnohdy nemají žádnou soudní nebo podobnou dohru. Poskytnutá plnění totiž bývají v čase souběžná (zadavatel postupně platí za jednotlivé kroky a etapy studie). Spory o plnění ze smluv se řeší v drtivé většině případů mimosoudně. Strany nemají zájem na zdlouhavém soudním řízení a už vůbec ne na jeho publicitě. Pochybení při klinických lékových studiích veřejnost vnímá velmi citlivě. Možnost narušení oboustranně prospěšné spolupráce je dostatečným motivem pro vstřícný a zodpovědný přístup obou stran. V zahraničí nicméně většina prováděcích smluv obsahuje rozhodčí doložky²³⁰. O počtu a povaze rozhodnutí

²²⁶ V ČR smlouva o obchodní činnosti (§591 a násl. ObchZ).

²²⁷ §9 odst.1 ZMPS.

²²⁸ §10 odst.1 a per analogiam odst.2 ZMPS.

²²⁹ Nelze za ni zatím považovat standardy ICH, a to jak z formálních důvodů (viz níže), tak protože neřeší řadu otázek, které se týkají finančního vypořádání smluvních stran.

²³⁰ I v ČR je možné rozhodčí řízení dle zák.č.216/1994 Sb.

soudů i rozhodčích orgánů nejsou dostupné žádné podrobnější informace. Rozhodčí řízení je vždy důvěrné. Často jistě ústí ve smír.

Osmá část – vybrané právní souvislosti

[W] INFORMACE A DOKUMENTACE _

[Význam informací] Alfou a omegou klinického hodnocení léčiv jsou informace. Klinická studie totiž není nic jiného než jejich zjišťování a hodnocení. Právní úprava se tedy nakládání s nimi musí vážně zabývat. Údaje (poznatky, vědomosti, znalosti) mají totiž svou společenskou a hospodářskou hodnotu. Jejich zpřístupnění a využití může podle okolností přinášet jak značný prospěch, tak nezanedbatelnou a závažnou újmu. Informace v dispozici jednotlivých účastníků klinických studií i dalších osob mají v různých okamžicích jak společenskou, obchodní a osobní kladnou hodnotu, tak také závažné záporné důsledky. Hodnotu nebo nežádoucí dopady informace ovlivňuje i její uchopení. Pouhé duševní osvojení informace je pomíjivé a na hodnotě ztrácí. Přesto i to může znamenat značný přínos i závažnou újmu. Zachování poznatků pro budoucí využití si však žádá jejich zachycení v papírové nebo dnes stále častěji také elektronické podobě. Ke tvorbě dokumentace a nakládání s ní se proto právní i bioetická pravidla obracejí s mimořádnou pozorností.

[Postoje práva a bioetiky k informacím] S ohledem na zájmy jednotlivých účastníků klinických studií i na zájmy obecné právo a bioetika rozlišují informace, jež se musejí obecně nebo v určitém okruhu osob šířit, informace, jejichž šíření je žádoucí a podporuje se, a informace, které je nutné utajovat a chránit před zneužitím. K některým informacím se jednotlivé právní řády stavějí různě nebo je jejich postoj k nim nejednoznačný. Při pochybnostech o

možnostech jejich užívání a šíření je třeba odpovědně zvažovat závažnost jednotlivých zájmů. _

[Povinné informace] Veřejně musejí šířit zadavatel, popř. zdravotnické zařízení a veřejné orgány informace o závažných vedlejších účincích hodnocených léčiv. Cílená vzájemná informační povinnost dopadá na zadavatele, zdravotnické zařízení a orgány státního lékového dozoru ve vztahu ke všem podstatným poznatkům o hodnoceném léčivu. Na tyto informace mají přitom v široké míře nárok etické komise, aby mohly účinně chránit bezpečnost subjektů hodnocení, a v přiměřeně menším rozměru také subjekty hodnocení, aby jejich souhlas bylo možné i nadále považovat za informovaný²³¹. Sdílení všech nových poznatků o léčivu s nimi však není v podstatě představitelné.

[Podporované informace] V mnoha státech se klinické hodnocení léčiv soustavně propaguje²³². Pacienti i širší veřejnost dostávají obecné informace o výhodách a rizicích klinických studií i o nástrojích, které mají zajistit jejich bezpečnost.

[Chráněné informace] V drtivé většině států právo příkazuje udržovat v důvěrnosti dva druhy informací. Informace o osobní situaci a zdravotním stavu subjektů, zejména o pacientech zapojených do klinických studií, jsou kryty zdravotnickou mlčenlivostí (lékařským tajemstvím)²³³. Ochrana jejich soukromí se všeobecně uznává²³⁴. Přístup k osobním údajům subjektů klinických studií mají kromě zdravotníků pouze osoby, jež tyto studie uskutečňují nebo kontrolují (zaměstnanci zadavatele, jimi sjednaní monitoři a auditoři, úředníci státních orgánů)²³⁵. I ony musejí zachovávat mlčenlivost. Průlom do této mlčenlivosti právo připouští jen z důležitých důvodů. Za chráněné však v této souvislosti nelze považovat obecné informace o klinické studii, hodnoceném léčivu a reakci subjektů, šířené pro vzdělávací a vědecké

²³¹ Viz §36 odst.3 ZL .

²³² Dnes zejména veřejné internetové stránky, které poskytují podrobné informace o mnoha aspektech klinických lékových a dalších studií. Cílená reklama se však objevuje i ve zdravotnických zařízeních.

²³³ §38 odst.1, §55 odst.2 písm.d ZL .

²³⁴ I na úrovni Evropské unie, srov. Hampl J., 2000, str.39-40.

²³⁵ Součástí informovaného souhlasu je tedy i souhlas, že informace o osobním zdravotním stavu a účasti na klinické lékové studii mohou pro svou práci vedle zkoušejícího lékaře, jeho spolupracovníků a zadavatele také monitoři, auditoři a inspektoři státního lékového dozoru.

účely, pokud se podávají tak, aby nebylo možné zjistit identitu subjektů²³⁶. Zdravotníci zapojení do klinické studie však musí respektovat také zájem zadavatele na důvěrné povaze informací o hodnoceném léčivu, neboť by jej mohla zneužít konkurence²³⁷. Smluvní ujednání možnosti prezentace výsledků klinických studií proto podstatně brzdí. Možnost jejich využití pro budování akademické kariéry nebo posilování vědecké prestiže zkoušejícího lékaře se také různě omezuje. Úplně vyloučit je však nelze, neboť profesionální růst bývá pro lékaře významným motivem k přijetí funkce zkoušejícího²³⁸.

[Ostatní informace] Nakládání s řadou dalších informací mnohé právní řády nevěnují větší pozornost. Různá úprava se může týkat a různé náhledy lze i bez ní zaujímat ke zveřejňování základních informací o konkrétních klinických studiích a jejich průběhu v jednotlivých zdravotnických zařízeních stejně jako rozhodnutích a opatřeních orgánů státního dozoru a etických komisí. Zadavatelům i zdravotnickým zařízením decentní publicita jejich práce vyhovuje až do chvíle, kdy vyvstanou problémy. Po jejich publicitě pochopitelně netouží a snaží se jí zabránit. _

[Dokumentace o klinickém hodnocení léčiv] Na klinickém hodnocení léčiv nelze nevidět jeho obrovskou administrativní náročnost, která se nezasvěcenému může jevit jako bezbřehé papírování. Rozsáhlá dokumentace, která je z části předpokladem a ve zbytku výsledkem klinických studií, neodráží jen právní vztahy. Mezi dokumenty jistě patří informované souhlasy subjektů hodnocení, smlouvy mezi zadavateli, zdravotnickými zařízeními a zkoušejícími, písemná vyhotovení rozhodnutí etických komisí a státních orgánů lékového dozoru. Určitou právní relevanci mají jako přílohy ke smlouvám také pokyny a informace pro zkoušejícího lékaře. Jejich dokumentární podoba ztělesňuje vedle hodnoceného léčiva hlavní vstup klinických studií (*source documents*). Výstupem klinických studií je též dokumentace. Jednotlivé typy zmíněných dokumentů přitom dnes detailně popisují právní předpisy. Mezi nejdůležitější z nich patří protokol klinického hodnocení léčiva (*protocol*) s postupně připojovanými doplňky (*amendments*), informace o výrobě léčiva a jeho laboratorním hodnocení, soubor informací pro zkoušejícího (*investigators*

²³⁶ Přesto v tomto ohledu v ČR panuje jiné přesvědčení.

²³⁷ Obchodní tajemství dle §17 a násl. ObchZ.

brochure)²³⁹, záznamy subjektů hodnocení (*case report forms*), souhrnné zprávy (*study and summary reports*)²⁴⁰ a mnohé další. Tyto dokumenty jsou podle povahy povinnými přílohami smluv, žádosti o povolení, správních rozhodnutí a právních úkonů²⁴¹.

[X] VEŘEJNOPRÁVNÍ POSTIH PORUŠENÍ PRAVIDEL

[Připomenutí povahy] Veřejnoprávním postihem stát chrání obecný zájem. Jeho narušení se při klinickém hodnocení léčiv může dopustit zejména zadavatel, zdravotnická zařízení a fyzické osoby pro ně působící, zejména zkoušející lékař. Subjekt hodnocení své povinnosti sice porušit může také, nicméně státy až na výjimky nepovažují za nutné jej za to zvláště postihovat. Správní postih přitom míří zpravidla vůči přímým účastníkům - zadavateli nebo zdravotnickému zařízení, kterými jsou prakticky vždy právnické osoby. Naopak sankce disciplinární a trestní dopadají vždy na jednotlivce - pracovníky a činitele zadavatele nebo zdravotnického zařízení. Postih realizují různé orgány veřejné moci. Správní postihy jsou přitom podstatně četnější. Postihy disciplinární nebo trestní jsou nepochybně mimořádné.

[Správní postih] Správněprávní postih dopadá na zadavatele či zdravotnické zařízení²⁴². Rozhodné pro jeho uložení je porušení právních povinností spojených s klinickou studií jejich zaměstnanci nebo spolupracovníky. Existence a povaha zavinění se obvykle neověřuje podobně jako možná újma nebo škoda. Postihující orgán však má přihlížet k nebezpečnosti porušení povinnosti, popř. k vzešlé nebo hrozící škodě. Sankce je většinou finanční²⁴³. Výši pokuty může v právem stanovených mezích správní orgán, jež o postihu

²³⁸ O rozsahu obchodního tajemství by se v ČR mělo začít brzy diskutovat.

²³⁹ Viz definici §1 odst.1 písm.e a přílohu č.4 vyhlášky č.230/1999 Sb

²⁴⁰ Viz §12 a přílohu č.8 vyhlášky č.230/1999 Sb.

²⁴¹ Viz §5 a přílohy vyhlášky č.230/1999 Sb.

²⁴² Viz §59 písm.f ZL (sankce zadavateli). České lékové právo připouští i přímé pokutování zkoušejícího lékaře (§59 písm.h). Jeho autonomní postavení tato možnost nepochybně potvrzuje. Lze na druhé straně uvažovat o dopadu této sankce i vůči zdravotnickému zařízení, zvláště pokud by zadavateli nevytvořilo potřebné podmínky pro splnění svých povinností.

²⁴³ V ČR pokuty až do výše 500.000 Kč.

rozhoduje, určit podle svého uvážení. Při něm má obvykle zohlednit nebezpečnost porušení povinnosti a rozsah vzešlých nebo hrozících škod²⁴⁴. Výše pokuty se zpravidla nestanoví tak, aby adresáta ruinovala. Správní orgány mají v případě závažnějšího porušení povinností ještě možnost klinické hodnocení léčiv, aktivity s ním spojené nebo jakékoli působení ve zdravotnictví a zdravotnickém zásobování omezit či zakázat. Právní předpisy tento postup umožňují vůči zadavatelům i zdravotnickým zařízením²⁴⁵. Řízení o správní sankci bývá rychlé, neboť skutkové podstaty jsou konkrétně definovány a jejich porušení bývá zjevné. Rozhodnutí se proto nemusejí složitě odůvodňovat. Jménem správních orgánů je často ukládají pracovníci bez právního vzdělání nebo administrativní kvalifikace, zpravidla lékaři. Správní postih orgánu lékového dozoru nebo zdravotnické správy bývá nicméně přezkoumatelný soudem. Účinek omezení a zákazů však s ohledem na důležité zájmy nelze obvykle odvoláním nebo žalobou odložit.

[Disciplinární opatření] Hrubé porušení pravidel biomedicínckého výzkumu nebo souběžné zdravotní péče může vyústit v disciplinární postih lékaře či jiného odborného pracovníka, jež podléhá disciplinárnímu dozoru. Namísto státní správy jej ukládá příslušná profesní samosprávná korporace (v první řadě lékařská komora). Disciplinární delikt právo popisuje velmi obecně jako závažné porušení povinností lékaře²⁴⁶ (farmaceuta, zdravotní sestry apod.) při biomedicínckém výzkumu. Blanketní skutková podstata a široké správní uvážení při rozhodování o trestu, kterým kromě napomenutí, zveřejnění pochybení a pokuty může být také zákaz výkonu povolání²⁴⁷, svádí k obavám ze zneužití. Disciplinární komise (čestné rady, etické výbory, samosprávné soudy apod.) však pro své složení z osob vykonávajících totéž povolání rozhodují zpravidla uvážlivě a sankce ukládají spíše zdrženlivě, někdy až liknavě. Disciplinární postih lékaře nebo jiného profesionála za pochybení při klinické lékové studii je velmi vzácný.

²⁴⁴ §61 ZL .

²⁴⁵ V ČR pouze konkrétní klinické hodnocení.

²⁴⁶ §9 odst.2 písm.a zák.č.220/1991 Sb., o České lékařské komoře, České lékárnické komoře a České stomatologické komoře.

²⁴⁷ §18 zák.č.220/1991 Sb.

[Trestní represe] Zkoušející lékař, další zdravotníci nebo pracovníci zadavatele mohou při klinickém hodnocení léčiv spáchat řadu trestných činů²⁴⁸. Široká paleta zahrnuje nejrůznější skutkové podstaty od podvodu (při získávání souhlasu subjektu, jež není “informovaný”) přes nedbalost i úmyslné ohrožení zdraví (zanedbání dozoru nad průběhem studie nebo nerespektování farmakovigilančních povinností), omezování osobní svobody (zapojení subjektu do studie bez jeho souhlasu) po porušování mlčenlivosti²⁴⁹. Lze si dobře představit, že určitá praktika bude představovat znaky více trestných činů. V několika státech právo definuje přímo skutkové podstaty spojené s biomedicínským výzkumem²⁵⁰. Jinde, jak už jsem nastínil, postačí podřazení protiprávních postupů pod obecné skutkové podstaty. Zásadou trestní represe je přitom prokazování úmyslu nebo nedbalosti. Trestní řízení ústí v přísnější postih nezákonných praktik spojených s klinickými studiemi je nepochybně zcela mimořádné nejen vzhledem k jeho náročnosti (policejní vyšetřování, soudní řízení). Typickým, avšak nikoli jediným možným trestem je všude ve světě uvěznění viníka. Drtivá většina odborníků provádějících klinické studie zločinné praktiky při biomedicínském výzkumu, jež jsou inspirací řady napínavých románů a filmů, však jistě nikdy nepřipravovala ani nepáchala²⁵¹. Trestní postih je vskutku až krajním nástrojem ochrany společnosti.

[Omezení veřejného financování zdravotní péče a podpory výzkumu] Také subjekt hodnocení může své povinnosti spojené s klinickým hodnocením porušovat (nedodržování léčebně-výzkumného režimu, uvádění nepravdivých informací o sobě před zařazením i během klinické studie). Právo však nepředpokládá jeho správní nebo dokonce trestní postih. Porušováním povinností totiž subjekt škodí zejména sobě samotnému. Problematické chování a narušování spolupráce také bývá často odrazem jeho zdravotního stavu nebo osobnostních rysů. Závažnou odpovědí veřejné moci řady států na takové nežádoucí postoje subjektů hodnocení však může být omezení nebo

²⁴⁸ Srov. Mitlohner M., 1997, str.2-3.

²⁴⁹ §250, §§221-224, §231, §178 TZ.

²⁵⁰ Např. ve Francii CSP-LHS Art. 1126-1 a následující CSP-LHS (dispositions pénales).

²⁵¹ V létě 2000 v českém tisku proběhly informace o lékaři z Karlovarska, který údajně podával pacientům hodnocené léčivo bez jejich zvláštního souhlasu. Podrobnosti o případu a odpovědi státních orgánů však nejsou známy.

ukončení veřejného financování zdravotní péče²⁵². Tento přístup ostatně může stát, samospráva nebo instituce financování zdravotnictví zaujmout také vůči zdravotnickému zařízení jako celku.

[Y] SOUKROMOPRÁVNÍ ODPOVĚDNOST ZA ÚJMU

[Složitost otázek] Přehled soukromoprávní odpovědnosti jednotlivých účastníků klinického hodnocení léčiv vůči některému z dalších účastníků klinických lékových studií²⁵³ je z více důvodů podstatně obtížnější než jejich veřejnoprávní odpovědnost²⁵⁴.

[Subjektivní i objektivní odpovědnost] Odpovědnost stran studií zpravidla vyplývá ze zaviněného porušení povinností zadavatelem či zdravotnickým zařízením (resp. jejich pracovníky)²⁵⁵. Těchto povinností je dlouhá řada, jak o tom svědčí výše rozebraná právní úprava i poměry ze smluv²⁵⁶. Může ji ale v některých případech také založit právně nepřijatelný stav, jež následkem zaviněného porušení povinností není²⁵⁷.

[Předpokladem újma nebo škoda] Osobní nebo majetková újma (škoda) je předpokladem vzniku soukromoprávní odpovědnosti. Může ji utrpět subjekt hodnocení, zdravotnické zařízení, zadavatel i kterýkoli další účastník studie. Samo nebezpečí újmy (ohrožení) nicméně vznik odpovědnosti nepůsobí²⁵⁸.

[Hodnocení újmy na zdraví v souvislostech] Újmu představuje poškození zdraví nebo způsobení smrti subjektu hodnocení způsobené hodnoceným léčivem nebo v jiné souvislosti se studií²⁵⁹. Újmu na zdraví způsobenou hodnoceným léčivem však může vyvážit nebo zmírnit zlepšení zdravotního stavu téže osoby (subjektu hodnocení - pacienta) v jiné oblasti jeho tělesné či duševní sféry, jež může být důležitější (neléčení mohlo vést k větší újmě).

²⁵² V ČR lze uvažovat snad o regresní odpovědnosti vůči zdravotnickým pojišťovněm. O přímých sankcích nevím.

²⁵³ Srov. obecné úvahy o právní odpovědnosti v Stolínová J., Mach J., 1998.

²⁵⁴ Srov. zpracovanou právní úpravu ve Francii (Art.1121-7 CSP-LHS).

²⁵⁵ Tzv. subjektivní odpovědnost (odpovědnost za zavinění).

²⁵⁶ §420 OZ.

²⁵⁷ Tzv. objektivní odpovědnost (odpovědnost za výsledek).

²⁵⁸ Ohrožení postačí zejména pro uložení správní sankce.

²⁵⁹ §415 OZ.

[Osobnostní a majetková újma] Vedle újmy na životě a zdraví²⁶⁰ může v klinickém hodnocení nastat újma také na osobnostních právech (cti, pověsti a soukromí) jak subjektu hodnocení (zpřístupnění osobních údajů, neetické jednání s ním), tak zdravotnického zařízení i zadavatele (ohrožení dobré pověsti nebo obchodních a společenských zájmů). Majetkové škody v nejširším slova smyslu (tedy finanční škody) jsou také představitelné. Léčivo nesprávně vyrobené, opatrované nebo použité je znehodnocené a špatně zjištěné nebo vyhodnocené poznatky jsou bezcenné. Jejich identifikace a náprava si žádá další osobní a věcné nasazení. Užití vadných léčiv nebo mylných poznatků působí také další škody.

[Oceňování újmy] Osobní, osobnostní i majetková újma se oceňuje v penězích jen obtížně²⁶¹. Předpisy i praxe oceňování újmy na zdraví jsou v různých státech odlišné. Lze k tomu tvrdit, že ani objektivní metoda (ocenění závažnosti tělesné újmy), ani subjektivní metoda (zohlednění příjmových a osobních poměrů poškozeného), ani jejich nejrůznější kombinace nevedou k bezproblémovým výsledkům. Sazby náhrad přitom zejména v inflačním prostředí pravidelně zaostávají za vnímáním závažnosti újmy širokou i odbornou veřejností. Určení náhrad za osobnostní újmu vychází v mnoha zemích z nahodilého úsudku soudu nebo očekávání stran. Ocenění majetkových škod však také nemusí být prosté obtíží. Zejména rozsah škod způsobených zavádějícími nebo špatnými informacemi může být podle souvislostí velmi proměnlivý.

[Otázky příčinné souvislosti] Příčinná souvislost mezi protiprávním chováním či stavem na straně jedné a újmou na straně druhé nemusí být vždy zjevná²⁶². Újmu na zdraví či životě mohly způsobit i jiné vlivy než hodnocené léčivo či zákroky spojené se studií. Subjekt - pacient mohl trpět dalšími onemocněními, jež se projeví během studie nebo až po ní. Ani u majetkových škod nemusí být příčina v chování zúčastněných vždy dobře vysledovatelná. Liberace domnělého pachatele není jistě neobvyklá. Dopad pochybení pachatele může také umocnit souběžné selhání poškozeného, jež má nejen kvůli sobě zachovávat potřebnou ostražitost.

²⁶⁰ §11 OZ.

²⁶¹ Srov. Zeman, 1999a.

[Řetězení příčin a následků] Spojování příčinných souvislostí může působit hromadění škod. Špatná informace může po nesprávném použití vést k obrovským škodám (např. poškození budoucích uživatelů léčiva nebo odepření registrace státními úřady). Odpovědnost z řetězců všech příčin a následků pak může dosahovat obrovských rozměrů, jež, pokud by dostala i právní rozměr, by dokázala klinické studie zásadně ztížit, ne-li znemožnit. Zdrženlivý postoj právních řádů k uznání odpovědnosti z řetězových škod lze (nejen u biomedicínckého výzkumu) dobře vysvětlit důrazem na potřebnou opatrnost všech zúčastněných.

[Důsledky uvedených problémů] Vzhledem ke všem zmíněným aspektům soukromoprávní odpovědnosti je možné jednotlivé otázky jenom naznačit a shrnout. Nelze připomínat zvláštnosti jednotlivých zahraničních právních úprav. Konkrétní zmínky jsou představitelné jen o úpravě v Česku.

[Smluvní povaha zdravotní péče a účasti na výzkumu] Při rozboru odpovědnostních vztahů při klinických lékových studiích je třeba připomenout zvláštnosti odpovědnostních vztahů ve zdravotnictví. S výjimkou nucené léčby je jakákoli zdravotní péče službou poskytnutou na základě dohody mezi pacientem a zdravotnickým zařízením, zastoupeným ošetřujícím lékařem. Informovaný souhlas pacienta k účasti na klinické studii je vlastně dohoda o zvláštní podobě zdravotní péče. Tentýž úkon dobrovolníka je naopak smlouvou o jeho osobní službě, poskytované prostřednictvím zdravotnického zařízení zadavateli studie. V obou případech tedy odpovědnostní poměry vyrůstají ze smluvních vztahů²⁶³. Těmi jsou také vztahy mezi zadavatelem a příslušným zdravotnickým zařízením²⁶⁴. Nelze však úplně vyloučit ani nesmluvní odpovědnost, vzniklou ze zařazení subjektu do studie bez jeho souhlasu²⁶⁵.

[Odpovědnostní vztahy z užití registrovaného léčiva] Za újmu na zdraví způsobenou pacientovi vadou registrovaného léčiva odpovídá výrobce nebo

²⁶² §420 OZ.

²⁶³ §421a OZ.

²⁶⁴ Smlouva podobná smlouvě o kontrole dle ObchZ.

²⁶⁵ Odpovědnost za škodu způsobenou protiprávním jednáním spočívajícím již v nerespektování autonomie nebo jeho následkem (výše náhrady by se pravděpodobně lišila v případě bezproblémového průběhu studie (pouze zadostiučinění) a v případě škodlivých zdravotních následků (vedle zadostiučinění i náhrada za újmu na zdraví).

dovozce, a to zpravidla i tehdy, když vadu nezavinil (objektivní odpovědnost)²⁶⁶. Zprostit se odpovědnosti zpravidla může mimo jiné tehdy, prokáže-li, že vada léčiva nastala při následné manipulaci s ním po jeho vyskladnění. V některých státech se také připouští liberace, jestliže je újma důsledkem vlastnosti léčiva, jež nebyla navzdory právem předepsaným a řádně provedeným hodnocením známa. Vadou léčiva naopak není známý a v příbalovém letáku zmíněný vedlejší účinek, byť sebezávažnější, bylo-li možné jeho výskyt u pacienta očekávat²⁶⁷. Odpovědnost za nesprávné rozhodnutí v tomto případě nese zdravotnické zařízení, jehož lékař o podání léčiva chybně rozhodl. Zpřísněný odpovědnostní režim byl již zaveden ve většině vyspělých zemí. Objektivní odpovědnost za újmu způsobenou vadou léčiva však zpravidla nese i zdravotnické zařízení, jež léčivo aplikovalo (nemocnice) či předalo k osobnímu užití (lékárna)²⁶⁸. Za neúčinnou či nesprávnou léčbu zdravotnické zařízení odpovídá v řadě zemí nicméně jen tehdy, dopustil-li se lékař či jiný zdravotník zaviněného pochybení (postupoval-li nedbale nebo tzv. *non lege artis*, tj. v rozporu s uznávanými standardy léčby).

[Odpovědnost vůči subjektu - pacientovi] Jak už jsem uvedl, mnohé právní řády vylučují objektivní odpovědnost výrobce či dovozce (zde zadavatele) za škody způsobené vadami léčiva, jež nebylo možné předvídat²⁶⁹. Za neočekávanou újmu tedy zadavatel odpovědnost nemusí nést²⁷⁰. Riziko, jež je předmětem hodnocení, proto zadavatel nekryje. Vzhledem k tomu se mu ukládá, aby zabezpečil pojištění subjektů hodnocení pro případ újmy na zdraví hodnoceným léčivem způsobené²⁷¹. Za sporné je potom nutné vidět přetrvání objektivní odpovědnosti zdravotnického zařízení²⁷². Zadavatel ovšem i zde nadále odpovídá za újmu způsobenou nesplněním svých úkolů (např.

²⁶⁶ Srovnej §26 odst.5 ZL, který rovněž hovoří o odpovědnosti za škodu způsobenou "zvláštní povahou léčiva". Toto ustanovení se v ZL zjevně ocitlo bez úvah o souvislostech. Nové posílení této odpovědnosti přináší zákon č.59/1998 Sb., o odpovědnosti za škodu způsobenou vadou výrobku. Vztah §26 odst.5 ZL k němu nepovažuji za jasný.

²⁶⁷ Spotřebitel (pacient, zde zastoupen lékařem) totiž byl informován.

²⁶⁸ §421a OZ a §37 ZPZL.

²⁶⁹ Tj. vada léčiva není známa při současném stavu vědeckých informací o výrobku (§5 odst.1 písm.e ZOŠZVV),

²⁷⁰ Jistou změnu přitom přinesla novela č.149/2000 Sb. v ustanovení §33 odst. 3 ZL ("Zadavatel ... je odpovědný... za škody způsobené zvláštní povahou léčiva"). Není jasné, zda tato úprava znamená dílčí prolomení výluky dle §5 odst.1 písm.e ZOŠZVV.

²⁷¹ §38 odst.2 písm.d ZL.

²⁷² §421a OZ.

zanedbání farmakovigilance, nesprávné hodnocení údajů, chyby v řízení studie a dokumentaci, podvod na subjektu, porušení správné výrobní praxe nebo závady v laboratorním hodnocení). Zdravotnické zařízení nese naopak odpovědnost za pochybení zkoušejícího či jiného zdravotníka (např. nedbalá péče o subjekty hodnocení nebo nesprávné poučení)²⁷³. Škodu si však může způsobit také sám subjekt hodnocení, pokud nedodrží léčebně-výzkumný režim, nehlásí-li vedlejší účinky zkoušejícímu lékaři či jinému zdravotníku (je-li toho schopen) nebo podstoupí-li jinou léčbu bez souhlasu zkoušejícího (s výjimkou nouze). Zdravotnické zařízení, jestliže na něj dolehne odpovědnost za újmu vzešlou subjektům hodnocení, může při pochybení zadavatele vůči němu uplatnit regresní nárok.

[Odpovědnost vůči subjektu - dobrovolníkovi] Klinické hodnocení léčiv na dobrovolnících není zdravotní péče. Službu tělesného rázu poskytuje prostřednictvím zdravotnického zařízení zadavateli dobrovolník, v jehož organismu probíhají léčivem vyvolané pochody. Tím odpadají všechny zvláštnosti odpovědnosti zdravotnického zařízení za užití léčivo. Léčivo zde není věc použitá při poskytnutí služby. Ani zde zadavatel (výrobce) nenese objektivní odpovědnost za újmu způsobenou dosud neznámou a nezjištěnou škodlivou vlastností léčiva²⁷⁴. Nese ovšem odpovědnost za nedbalost při zjišťování a ověřování účinků léčiva v této zvlášť rizikové fázi nebo v předcházejícím laboratorním hodnocení. Zdravotnické zařízení nese podobně jako v dalších fázích odpovědnost za škody způsobené nesprávnou manipulací s léčivem, jeho podáváním či péčí o subjekty. Obvyklé vyloučení objektivní odpovědnosti zadavatele a také zdravotnického zařízení i zde ústí v nutnost pojištění.

[Zvláštnosti čtvrté fáze] Odpovědnostní záruky ve prospěch subjektu hodnocení se neliší od standardů garantovaných běžnému pacientovi. Čtvrtá fáze totiž není nic jiného než odborně sledovaná praxe²⁷⁵. Vzhledem k tomu se jeví být nadbytečné zvláštní pojištění ve prospěch subjektů hodnocení.

²⁷³ §420 OZ.

²⁷⁴ Znovu připomínám nejasný §33 odst.3 ZL .

²⁷⁵ Pro odpovědnostní režimy tedy platí totéž, co bylo řečeno o odpovědnostních vztazích za škody způsobené vadou hodnoceného léčiva. Srov. nicméně §33 odst.3 ZL .

[Odpovědnost zdravotnického zařízení vůči zadavateli] Zdravotnické zařízení odpovídá za jakost klinického hodnocení všech fází zadavateli. Porušení jeho povinností může spočívat ve znehodnocení nebo nesprávném podání léčiv, vyšetřování a zpracování poznatků nebo nesplnění farmakovigilačních povinností²⁷⁶. Je sporné, zda a do jaké míry zdravotnické zařízení ručí také za škody následné (škody vzešlé z odepření registrace kvůli špatným nebo neúplným údajům)²⁷⁷. Smlouvou o provádění klinické studie předpokládaným následkem bývá v první řadě snížení nebo zastavení úhrad. Vymáhání náhrad finančních škod však rovněž nelze vyloučit. Lze přitom uvažovat o jejich paušalizaci smluvními pokutami²⁷⁸.

[Otázka odpovědnosti subjektu hodnocení] Připisování odpovědnosti za materiální nebo finanční škodu vzešlou zdravotnickému zařízení či zadavateli subjektu hodnocení, jež nesprávně informuje o svém zdravotním stavu nebo nedodržuje léčebně-výzkumný režim, však právní předpisy nestanoví. Z povahy biomedicínckého výzkumu je třeba odmítnout její dovozování z obecných zásad práva odpovědnosti za škody. Jak dobrovolník, tak pacient je především lidská bytost, a teprve potom "dodavatel" osobní služby, u níž by bylo možné žádat dokonalost. Jeho chování nemůže být postižené jinak než vyloučením ze studie, ztrátou nároku na odškodnění nebo uložení finanční spoluúčasti na léčbě následků tímto chováním vyvolaných, a to jen tehdy, byl-li neplnění svých povinností způsobily zavinit. Pacient spoutaný onemocněním či kterýkoli subjekt hodnocení postižený závažným vedlejším účinkem přece nemusí být schopen sdělit svůj stav zkoušejícímu lékaři. Je vinou lékaře a nikoli subjektu, že taková situace nevedla k patřičnému zásahu v jeho prospěch i vzhledem k dalšímu provádění klinické studie. Smluvní zakotvení soukromoprávní odpovědnosti za finanční nebo majetkové škody způsobené zdravotnickému zařízení a zadavateli v informovaném souhlasu by konečně bylo v zásadním rozporu se všemi právními i bioetickými standardy biomedicínckého výzkumu. Etické komise by je měly bez jakýchkoli pochybností odmítnat.

[Regresní odpovědnost] Za újmu či škodu, již způsobil zkoušející lékař, další řešitelé nebo jiní zdravotníci, nese odpovědnost zdravotnické zařízení, jehož

²⁷⁶ Viz §365 a násl. ObchZ.

²⁷⁷ Viz §373 a násl. ObchZ.

jménem klinickou studii uskutečňovali²⁷⁹. V postavení zaměstnavatele má zdravotnické zařízení vůči nim v souladu s pracovním právem regresní nárok²⁸⁰. Jeho rozsah je přitom omezen zpravidla dle výše platu²⁸¹. Neomezenou odpovědnost zaměstnance podobně jako u svěřených majetkových hodnot na základě zvláštního ujednání v pracovní smlouvě nebo dodatku k ní nelze připustit. Vůbec se totiž neslučuje s povahou závislé práce. O osobní odpovědnosti za veškerou újmu a všechny škody je však třeba uvažovat v případě excessu, např. při úmyslném (zločinném) poškozování subjektů hodnocení²⁸². Souběžná odpovědnost zdravotnického zařízení tím však jen proto dotčena být nemusí.

[Odpovědnost etických komisí a státních úřadů] Spory lze vést o odpovědnosti etických komisí. Lze si představit její úplné odmítnutí. Souhlas etické komise přece neopravňuje zkoušejícího lékaře nebo zadavatele k protiprávnímu postupu a k nepostižitelnému páčání škod. Pojetí etické komise jako instituce zcela neodpovědné je však také problematické. Je-li etická komise zřízená při zdravotnickém zařízení, nemá nicméně smysl její odpovědnost oddělovat od odpovědnosti tohoto zařízení. Komise je pouze jeho orgánem a její pochybení se mu přičítá. Plnou odpovědnost za svá rozhodnutí by měla nést etická komise soukromá, jež posuzuje klinické studie na smluvním základě. Pochybení etických komisí, jež jsou součástí soustavy orgánů státu nebo orgánem profesní samosprávy, lze naopak považovat za nezákonné rozhodnutí orgánu veřejné moci. Náhrada škody z něj vzešlé by mohla být vymáhána dle zvláštních předpisů o tomto druhu odpovědnosti²⁸³. Totéž by mohlo platit pro nápravu důsledků rozhodnutí orgánů lékového dozoru. Nikoli každé rozhodnutí obou těchto orgánů, jež se ukáže v budoucnosti nesprávné, však není jen proto nezákonné. Oba orgány mají velký prostor pro uvážení. Možnost soukromoprávní odpovědnosti jednotlivých členů etických komisí za její nezákonné rozhodnutí se jeví být prakticky vyloučená. Muselo by se

²⁷⁸ Viz §303 a násl. ObchZ.

²⁷⁹ A to přes svou značnou autonomii (§§13-15 ObchZ a další)

²⁸⁰ §172 ZP.

²⁸¹ §179 ZP.

²⁸² Připomínám, že hranice mezi jednáním v rámci práce a jednáním excesivním není v českém prostředí dobře vymezená a jednotlivé názory na její polohu se mohou značně lišit.

²⁸³ Zákon č.82/1998 Sb., o odpovědnosti za škodu způsobenou nezákonným rozhodnutím nebo nezákonným úředním postupem...

zkoumat chování všech členů. Také by bylo třeba přehlédnout pochybení ostatních osob. V úvahu by měl být vzat i čestný charakter členství.

[Důraz na předcházení škod] S újmami na zdraví způsobenými klinickým hodnocením léčiv nesmí zadavatel nebo zdravotnické zařízení předem počítat²⁸⁴. Pokud skutečně hrozí, je třeba klinickou studii s jednotlivcem, skupinou subjektů hodnocení nebo dokonce se všemi subjekty zastavit.

[Z] ZAJIŠTĚNÍ RIZIK

[Připomenutí rizik] Největším rizikem při klinickém hodnocení léčiv je újma na zdraví subjektu hodnocení, již může způsobit hodnocené léčivo svou dosud neznámou škodlivou vlastností. Jiná rizika pozornost práva nepotřebují. Neúspěch zadavatele je jeho obchodní riziko a totéž platí také pro soukromá zdravotnická zařízení. Je třeba mít na paměti, že jak zdravotnická zařízení, tak výrobci léčiv (zadavatelé) si dobrovolně nebo na základě právní povinnosti pojišťují svoji odpovědnost za škodu způsobenou pacientům i dalším osobám.

[Rezervy zadavatelů i zdravotnických zařízení] V evropském prostředí bývají zadavateli velké farmaceutické podniky, jež mají dostatečné rezervy na krytí mimořádných výdajů, jež mohou vyvolat škody z klinických lékových studií. Menší zadavatelé jsou čtění jen v USA. Na obou světadílech však musejí zadavatelé vykazovat značné materiální, personální i finanční záruky. Zdravotnická zařízení provádějící klinické studie jsou rovněž všude ve světě větší instituce. Veřejná zařízení mají navíc právní nebo faktické krytí ze strany státu nebo samosprávy. V obou odvětvích ve vyspělých i méně vyspělých zemích nepůsobí z řady důvodů efemérní subjekty s minimálním vybavením a pochybným vedením.

[Příkaz k pojištění] Přes uvedenou stabilitu institucí organizujících a uskutečňujících klinické studie je právním standardem všech vyspělých zemí zvláštní pojištění ve prospěch subjektů hodnocení pro případ újmy na jejich zdraví způsobené hodnoceným léčivem nebo v souvislosti s klinickou studií²⁸⁵. Nároky na pojištění jsou nicméně rozdílně vysoké a úprava požadavků různě

²⁸⁴ Viz §5 ZL a §415 OZ.

²⁸⁵ §38 odst.2 písm.d ZL .

podrobná²⁸⁶. Někdy se na pojišťovnu přenáší krytí všech možných škod vzešlých z klinické studie, jindy jen těch, jež nedokáže krýt některý z účastníků studie nebo dokonce pouze těch, za něž nenese odpovědnost někdo jiný. Pojištění má být podle zahraničních předpisů pojištěním života a zdraví²⁸⁷, nikoli pojištěním odpovědnosti za škodu²⁸⁸, již ne vždy zadavatel nese, např. škod způsobených vadou léčiva, jež na základě souboru znalostí o něm nešlo předpokládat ve státech, kde tato okolnost zakládá výluk z objektivní odpovědnosti. Pojištění zabezpečuje a hradí zadavatel ve prospěch subjektů hodnocení (smlouvy ve prospěch třetího).

[Podoba pojistného produktu] Pro pojišťovny je pojištění újmy na životě a zdraví způsobené klinickými studiemi velmi specifický produkt. Kalkulace pojistných rizik je mimořádně komplikovaná. Ve vyspělých zemích je proto poskytují jen velké pojišťovny s nadnárodním působením. Smlouvy samotné jsou ve vztahu k subjektům hodnocení anonymní, neboť jejich identita není před zahájením studie známá. Ve smlouvách bývá zakotven řádový počet subjektů a maximální výše pojistného plnění ve prospěch jednotlivce i maximální celková výše plnění. Důležitá jsou přitom kritéria pro stanovení pojistných plnění za různě závažnou újmu na zdraví. Nabízeným pojistným podmínkám je však třeba věnovat mimořádnou pozornost i z dalších důvodů. Často totiž pojišťovny nabízejí pojistky s řadou výluk (pochybení zdravotnického zařízení, spoluvina subjektu hodnocení), z nichž některé je třeba považovat za nepřijatelné (pochybení jiných zdravotnických zařízení při studijní farmakovigilanci). Takové pojištění, o kterém musí zadavatel poskytovat potvrzení, by měla etická komise odmítnout. Obvyklou výši pojistného ani četnost a závažnost pojistných případů a výši poskytnutého plnění se mi nepodařilo zjistit. Lze však důvodně předpokládat, že pojistné případy jsou více než vzácné a to i v případě úplného přenosu krytí rizik na pojišťovnu. Nástroje prevence jsou natolik silné, že k rozsáhlejšímu újmám, jež by se jistě staly předmětem zájmu sdělovacích prostředků i veřejnosti, v posledních letech nedošlo.

²⁸⁶ Srov. §40 odst.3 AMG (Německo).

²⁸⁷ Tj. pojištění osob ve smyslu §816 a násl. OZ.

Závěry

[1] PŘIPOMENUTÍ VNITROSTÁTNÍHO REŽIMU

[Připomenutí právní úpravy] Právní regulace biomedicínckého výzkumu obecně a klinických studií zvláště je dnes ve všech vyspělejších státech velmi podrobná. Ústavní základ nepřekračují podrobné zákony o léčivech a o zdravotní péči. V mnoha státech hrají ale klíčovou roli podzákonné předpisy, jež jdou do nejmenších podrobností. Široký prostor pro správní uvážení svádí národní lékové úřady k vytváření pseudopráva, různých pokynů a směrnic, jež úspěšně prosadí i bez výslovného právního zmocnění.

[Domněle technický charakter práva] Složitost zdravotnictví a biomedicínckého výzkumu, v jejichž průniku se regulace klinických lékových studií nachází, vede neinformované právníky k závěru, že jde o regulaci technickou, ke které nemají co říct. V institucích, jež je provádějí, stejně jako v úřadech, jež nad nimi vykonávají dozor, vskutku nepracuje větší počet právníků. Jménem úřadů rozhodují také zpravidla lékaři, lékárníci nebo

²⁸⁸ §822 a násl. OZ.

odborníci na přírodní vědy. K většímu zapojení právníků dochází jen při tvorbě smluv mezi zadavateli a zdravotnickými zařízeními. Výsledky případného rozhodčího řízení jsou nedostupné. Soudní řešení sporů je mimořádně vzácné. Chybí proto justiční výklad souvisejících právních předpisů. Pokud o nějaké otázce rozhoduje soud, tak mnohdy závisí na znaleckých posudcích a stanoviscích lékařů a dalších odborníků. Zdravotníci a další odborníci se silně podílejí na tvorbě odvětvových právních předpisů a právníci jejich stanoviska jen převádějí do právníckého jazyka. Chtělo by se říct, že klinické hodnocení léčiv je i v oblasti práva předmětem profesní samoregulace. Tento dojem ještě umocňuje působení bioetiky. Stát, který opravdu reprezentuje širokou, tedy laickou veřejnost, zasahuje až v případě závažného narušení pořádku. Přesto si klinické hodnocení léčiv zájem alespoň několika právníků zaslouží. V jeho průběhu totiž může dojít k ohrožení nebo dokonce narušení postavení jednotlivců.

[Souběžné působení bioetiky] Vedle práva ovlivňuje chování zúčastněných profesionálů i bioetika²⁸⁹. Její převážně nadnárodní (světový) charakter nijak nebrzdí místní uplatnění. V oblasti biomedicínckého výzkumu se přitom dnes odráží hlavně v podrobných dokumentech (Norimberský kodex, Helsinská deklarace, směrnice CIOMS). Nejpodrobnější z nich přitom představují zároveň konsensus soukromých podniků a zařízení i veřejného dozoru v oblasti technické a hygienické (směrnice ICH).

[Soulad mezi oběma řády] Oba normativní systémy se přitom zpravidla podporují a posilují. Právo zasáhne tam, kde selže skupinová profesní morálka, což však nenastává zdaleka tak často jako v řadě dalších odvětví hospodářství. Bioetická pravidla jsou naopak lékařům a dalším odborníkům-neprávníkům srozumitelnější a "stravitelnější". Bioetické dokumenty totiž jen zdánlivě hovoří právníckým jazykem. Více odrážejí myšlení lékařů a etiků. Jejich výklad a chápání je odlišné od výkladu práva a jeho užití. Rozhodování podle bioetických důvodů bývá často spontánní. Souladné chování ani zásah společenství proti přestupníkovi se neospravedlňují argumentací, jež by se opírala o právnícké metody. Bioetika zdravotníky a výzkumníky dokáže přimět dodržovat právo, aniž by o něm vůbec věděli.

²⁸⁹ Křepelka F., 2001b.

[Pravděpodobnost střetu] Není mi znám žádný střet práva vyspělých zemí a mezinárodního bioetického základu. Rozdílný standard (vyšší bioetický a nižší právní nebo naopak) tímto střetem vlastně není. Oba standardy lze naplnit splněním vyššího.

[Působení bioetiky na právo] Bioetika výrazně ovlivňuje tvorbu a vývoj vnitrostátního zdravotnického práva i práva biomedicínckého výzkumu. Odborníci z praxe, kteří jsou přibírání ke všem fázím tvorby právních předpisů všech druhů a úrovní na záměr bioetických dokumentů kladou velký důraz. Stejnou váhu mu přikládají odborníci, jež právo povolává k rozhodování o oprávněních a povinnostech jednotlivců ve zdravotnictví a výzkumu, zejména vykonávají-li funkci jako čestnou a nehonorovanou (různé etické a znalecké komise nebo poradní výbory). Právní předpisy mohou však také obsahovat na bioetiku (lékařskou či zdravotnickou etiku) přímý odkaz. Ten může směřovat i na konkrétní bioetické dokumenty. Jde pak o inkorporaci bioetiky do vnitrostátního práva. Tvůrci práva přitom se střetem práva a bioetiky nepočítají a přednost jednoho okruhu pravidel před druhým nestanoví. Možnost takového střetu, jak už jsem naznačil, je však značně nepravděpodobná. Na bioetické dokumenty konečně mohou odkazovat také smlouvy o klinických lékových studiích. Pak je lze považovat za jakýsi zvláštní druh jednotných smluvních podmínek. Podobně na ně mohou odkázat také jednotlivá správní rozhodnutí.

[2] PODOBA MEZINÁRODNÍCH STANDARDŮ

[Chudokrevnost mezinárodního práva] Žádné mezinárodní smlouvy o klinických lékových studiích neexistují. Biomedicíncký výzkum obecně jen stručně zmiňují mezinárodní úmluvy o lidských právech. Jediná úmluva o lidském rozměru zdravotnictví se začíná uplatňovat v evropském prostoru. Na první pohled se postrádá i nějaký konkrétní mezinárodní obyčej. Mezinárodní právo se tak jeví být ve vztahu ke klinickému hodnocení léčiv a koneckonců obecně vůči biomedicínckému výzkumu dost nerozvinuté, přestože tyto aktivity již dlouhodobě v mnoha aspektech státní hranice překračují. Zájmy na sbližování jejich režimu v různých zemích se však zákonitě musely objevit. Pokud jim vstříc nevyšly státy, zastoupil je pravděpodobně někdo jiný.

[Univerzální bioetika jako dílo světové komunity lékařů a vědců]

Náhradním tvůrcem pravidel se stala v první řadě pospolitost zdravotníků a vědců. O její mezinárodní, ba dokonce celosvětové povaze svědčí všeobecné užívání výsledků dvousetletého rozvoje moderní medicíny, tradiční užívání latiny pro profesní komunikaci (vedle níž se teprve v posledních desetiletích prosazuje jako druhý jazyk pro obecnou komunikaci jednodušší angličtina) nebo jednotný koncept lékařského vzdělávání a povolání. Stejně jako mezinárodní právo má toto společné dědictví kořeny v euroamerické (západní) civilizaci, jejíž více než stoletá převaha nad ostatním světem zvolna slábne teprve v posledních desetiletích. Rozdíly mezi jednotlivými národními podobami bioetiky se přitom jeví být jen územním rozměrem její plurality. Nejsou tak zásadní, aby vedly k pochybnostem o existenci jejího všeobecně uznávaného jádra.

[Ovlivňování mezi mezinárodním právem a bioetikou]

Na první pohled se mezinárodní bioetika a mezinárodní právo míjejí. Tvůrcem a příjemcem první je celosvětová lékařská a vědecká komunita²⁹⁰, druhého jednotlivé státy. Jejich prosazování také vypadá jinak. Společenství vědců a lékařů spontánním tlakem dokáže zasáhnout proti porušiteli ve svých řadách omezením spolupráce a odmítnutím výsledků neetického výzkumu. Nástroje prosazování mezinárodního práva se naopak opírají o politickou, hospodářskou a v poslední řadě i vojenskou sílu jednotlivých států či mezinárodního společenství. Bioetické dokumenty (zejména Norimberský kodex a Helsinská deklarace) mohou nicméně zároveň být i projevem či příčinou vzniku mezinárodního obyčeje, popřípadě odrazem jeho zpřesnění. Mezinárodní smlouvy mohou podobně jako vnitrostátní předpisy na bioetické dokumenty odkazovat. Dochází potom k inkorporaci neprávních pravidel do mezinárodního práva. Podobně na ně mohou poukazovat i rozhodnutí mezinárodních soudů a rozmanitých komisí, jež hodnotí dodržování mezinárodního práva. Přestože s tím teorie mezinárodního práva přímo nepočítá, lze si dobře představit užití bioetických dokumentů jako vodítek pro výklad těch ustanovení mezinárodních úmluv, když by dopadala na klinické lékové studie či jiný biomedicínský výzkum.

²⁹⁰ Annas G.J., Grodin M.A., Drinan R.F., 1992, str. 174 a násl.

[Nejnovější bioetické dokumenty vzniklé za účasti států] Bioetické dokumenty poslední doby, jež se týkají biomedicínckého výzkumu nebo vývoje léčiv, však již vznikají za účasti států. Už na směrnicích CIOMS se nepřímo podílely jak prostřednictvím subjektů sdružených v instituci, jež je připravila, tak prostřednictvím WHO, jež je mezinárodní organizací většiny států. Jejich účast na přípravě a provedení směrnic ICH je dokonce přímá. Proto mají tyto směrnice některé znaky mezinárodních smluv. Konsensus států při jejich vzniku přece vyjadřují národní a nadnárodní úřady lékového dozoru, jež je následně prosazují ve vnitrostátní praxi. K jejich považování za součást mezinárodního práva lze zaujmout zdrženlivý, nebo naopak vstřícný postoj.

[Zdrženlivost klasické nauky mezinárodního práva] Zastánci zdrženlivého postoje nepochybně zdůrazní skutečnost, že uvedené normativní dokumenty nevytvořily ty státní orgány, jež příslušné vnitrostátní právo povolává a opravňuje k sjednávání a ratifikaci mezinárodních smluv (hlavy států a vlád, ministři zahraničních věcí, rezortní ministři, parlamenty apod.). Ani mezinárodní právo s takovou činností těchto úřadů nepočítá. Mnohé obvyklé náležitosti psaných mezinárodních smluv u směrnic ICH také chybí. Účast reprezentativních asociací farmaceutických výrobců navíc znamená nepřipustné prolomení výsady států a mezinárodních státních (vládních) organizací tvořit a uplatňovat mezinárodní právo. Smlouva s nestátními subjekty prostě mezinárodní není.

[Vstřícnost s ohledem na současné trendy] Přívrženci širokého pojetí práva mohou naopak zdůraznit jiné vlastnosti směrnic ICH. Ty jsou výsledkem konsensu států, jež pro tento účel zastoupily státní úřady lékového dozoru, které mají a udrží si nepochybně i v budoucnosti značný vliv na jakékoli další státní zákonodárství o léčivech a jejich vývoji. Na základě zákonodárcem předané rozhodovací pravomoci o kontrole léčiv, jež se vyznačuje širokým prostorem pro správní uvážení, mohou tyto úřady dohodnuté standardy nerušeně prosazovat vůči farmacii a zdravotnictví. Odchylení od nich by přitom jistě značně narušilo mezinárodní obchod s léčivy a jejich stejně internacionalizovaný vývoj. Uvolnění obchodu je přitom předmětem řady mezinárodních smluv, jež dnes hygienickým, technickým a sociálním nárokům na zboží věnují stále větší pozornost. Postup orgánů lékové správy přitom není

zdaleka výjimečný. Dnes stále častěji dosahují konsensu se svými zahraničními protějšky i další státní orgány. Sjednávají nejrůznější dohody, ujednání, memoranda o spolupráci nebo deklaracemi o společném postupu. Úředníci uvedených orgánů jsou přitom o “závaznosti” těchto textů stále více přesvědčení. Pokud proti nim nezasáhnou nadřazené státní orgány, tak se sjednaný konsens bez dalšího prosadí. Centrálním orgánům státu se v čase globalizace zahraniční politika a ovlivňování přeshraničních vztahů zjevně do značné míry vymyká z kontroly. Stále více přímých styků navazují vedlejší orgány státu i samospráva. Výsledek jejich shody začíná mít podobu “mezinárodního smluvní práva druhé třídy”. Z jiného pohledu lze také na tyto dohody nahlížet jako na kodifikaci souběžně vznikajícího partikulárního obyčeje. Nakonec státy (státní orgány) přece mohou účinnost své konsensuální i autoritativní právo tvorby dobrovolně učinit odvislé od souhlasu dotčených subjektů nebo jejich reprezentantů. Fenomén kolektivních dohod se zdaleka neomezuje jen na vztahy zaměstnanců a zaměstnavatelů. Může mít i tento mezinárodní rozměr.

[Nadnárodní právo klinického hodnocení léčiv] Nadnárodní právo Evropské unie (přesněji Evropského společenství) zásadně sblížilo právní režim klinického hodnocení léčiv v jednotlivých členských státech. Další sblížení se předpokládá. Přesto evropská integrace v této oblasti dosud nedosáhla stupně, který byl v minulosti dosažen ve všech existujících federacích. Evropské právo působí zpravidla nepřímou, přes zákony a další předpisy jednotlivých členských států. Rozdíly mezi právní úpravou v jednotlivých členských státech jsou podstatně větší než odlišnosti mezi právem jednotlivých útvarů federací. Také komunitární právo je vystavené silnému vlivu mezinárodních bioetických standardů.

[3] HODNOCENÍ ČESKÝCH POMĚRŮ

[Klinické hodnocení léčiv v Česku] V Česku klinické hodnocení léčiv provádí řada nemocnic. Ve velkých fakultních nemocnicích v Praze a v Brně se počítají na mnoho desítek ročně. Hojně se jim však věnují i větší nemocnice s nadregionálním významem (Ústí n/L, Zlín). Občasná účast malých nemocnic

závisí zejména na osobním zájmu jejich jednotlivých vedoucích lékařů. Klinické studie však provádějí i polikliniky a další, zpravidla soukromá, ambulantní zařízení. Většinou představuje účast na druhé a zejména třetí fázi mezinárodních multicentrických studií, jež zadávají velké západoevropské, severoamerické nebo japonské farmaceutické koncerny. Místní přítomnost a dozor jim někdy zprostředkují jejich dceřinné společnosti, zřízené hlavně k odbytu jejich výrobků. V Česku však v posledních letech působí také několik domácích CRO.

[Samostatný vývoj léků českými výrobci] V naší zemi působí řádově deset významnějších výrobců léčiv, jež jsou často v zahraničních rukou. Mnohé z nich si však uchovaly zavedený výrobní program a nabízejí i nadále poměrně široký sortiment léčiv. Žádný z nich však neorganizuje klinické hodnocení léčiv, jež by znamenala zásadní přelom při léčbě některé choroby. To je totiž příliš kapitálově a organizačně náročná činnost. Jimi zadávaná hodnocení se týkají jen léčiv inovovaných a doprovodných. Čeští výrobci a výzkumné ústavy však v hojném počtu participují na hledání nových léčivých látek a jejich laboratorním hodnocení. V několika případech přitom dosáhli pozoruhodných úspěchů.

[Hodnocení právních předpisů] Česká právní úprava se dnes blíží mezinárodním standardům. Nový zákon o léčivech z roku 1997 je dosud ve srovnání se západními standardy nejen ve vztahu ke klinickým lékovým studiím příliš stručný. Jeho jediná novelizace zdaleka neodstranila všechny nejasnosti. Prováděcí vyhláška z roku 1999 dostatečné světlo vnesla jen někde, např. přesně vymezila rozsah doprovodné dokumentace. Opominula však mimo jiné postavení a dozor etických komisí. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) nejen proto začal v posledních letech vydávat obecné pokyny, tzv. KLH, přestože jej k tomu zákon výslovně nezmocnil. Dokáže je prosadit, neboť mu zákonodárce svěřil široké správní uvážení. Přes teoreticko-právní pochybnosti tyto pokyny zdárně řeší řadu problémů. Pokyny KLH v podstatě odrážejí standardy ICH.

[SÚKL a jeho činnost] SÚKL po mnoho desítek let jako státní ústav zajišťoval odborné zázemí pro rozhodování ministerstva zdravotnictví o léčivech. Od roku 1997 má samostatnou rozhodovací pravomoc s působností v oblasti léčiv a zdravotnických prostředků. Jeho pracovníky jsou hlavně lékaři a

další přírodovědci, právníků a dalších kvalifikovaných úředníků má jen několik. Lze proto pochopit, že správně-právní rozměr jeho činnosti v podmínkách tržního hospodářství občas pokulhává. Z hlediska medicínského však ve srovnání se západními protějšky ob stojí. Za pozornost stojí skutečnost, že pro účely registrace a dozoru nad lékovým hodnocením přijímá doprovodnou dokumentaci i v angličtině. SÚKL na standardní úrovni zabezpečuje národní farmakovigilanci včetně jejího zapojení do mezinárodní sítě.

[České etické komise] Činnost etických komisí zatěžuje více problémů²⁹¹. Mnoho ústavních etických komisí ve všech zařízeních, jež provádějí klinická hodnocení, nedokáže sblížit svoji rozhodovací praxi, takže zejména zástupci zadavatelů volají po centralizaci²⁹². Čestné členství vnitřních i vnějších odborníků znamená vedle řady kladů i nízkou akceschopnost. Členové kvůli svým zaměstnáním mnohdy nemohou jednání navštívit, takže se často rozhoduje v rozporu s nároky na usnášeníschopnost. Jednání komise bývá příliš rychlé a dokumentace se zkoumá jen zběžně. Představení projektů primáři klinik často nechávají na asistentech. Právní revizi dokumentace by místo etické komise měl provádět nemocniční právník. Rovněž personální (sekretářka) a materiální podpora (rozmnožování části dokumentace) není ze strany vedení nemocnice vždy dostatečné, přestože za projednání se vybírají od zadavatelů nemalé poplatky.

[Informovaný souhlas v českém prostředí] Vážné nedostatky vykazují předkládané informované souhlasy. Mnohdy jsou jen doslovnými překlady zahraničních verzí, jež pochopitelně neodrážejí české poměry a požadavky českého práva. Tyto nedostatky často etické komise přehlížejí a k jejich odstranění nedojde ani později.

[Pojištění a odpovědnostní vztahy v českém prostředí] Žádná pozornost se nevěnuje pojištění rizik, jež předpisy nijak neupřesňují. Většinu studií naštěstí zaštiťuje zahraniční pojistka, takže lze spoléhat na dodržování západoevropských standardů²⁹³. České pojišťovny povahu odpovědnostních vztahů moc nepochopily. Jejich nabídka je přijatelná jen s výhradami. Rozsah

²⁹¹ Křepelka, 2001a, str.2.

²⁹² Srov. Freedman B., 1994, str.1-6.

²⁹³ Což ale od 1.1.2001 v podstatě zapovídá §38 odst.2 písm.d, který požaduje pojištění u tuzemské pojišťovny.

odpovědnosti za újmu na zdraví i majetkové škody také není zúčastněným zdaleka jasný.

[Smlouvy mezi zadavateli a českými zdravotnickými zařízeními] Podstatně lépe připravené bývají smlouvy mezi zadavateli, zdravotnickými zařízeními a zkoušejícími lékaři. Největší pozornost pochopitelně věnují okamžitým povinnostem stran a peněžnímu protiplnění. Obvykle však mlčí o následcích nenaplnění předpokládaného rozsahu studie při nemožnosti jejího uskutečnění.

[Veřejné financování související zdravotní péče] Veřejné zdravotní pojišťovny přes svou neutěšenou finanční situaci klinické hodnocení léčiv nepřiměřenými škrty úhrad naštěstí častěji neohrozily. Jasnější pravidla však nadále chybějí

[Potřebné kroky v blízké budoucnosti] Příprava vstupu do Evropské unie kladně ovlivní i oblast klinických lékových studií. Nezbytné bude promítnutí všech komunitárních standardů v českém právu. Implementace směrnic ovšem nepostačí. České úřady budou muset harmonizované právo prosadit i v praxi. To si vyžádá zejména lepší administrativní péči zúčastněných zdravotnických zařízení a jejich etických komisí. Rozsáhlejší nedodržování a zanedbávání evropských i mezinárodních standardů však dokáže českou účast na klinických lékových studiích ohrozit už dnes. Pokud evropské a americké úřady dospějí k závěru, že český výzkum neprobíhá v souladu s jejich nároky, přestanou jeho výsledky uznávat. Zájem zadavatelů o česká zdravotnická zařízení, jejichž kvalifikovaný personál je podstatně levnější než západoevropský, tak může silně ochladnout. Ekonomická ztráta pro nemocnice, odepření nejmodernější dostupné léčby tuzemským pacientům i profesionální zaostávání českých lékařů a vědců by pak jistě byly velmi nepříjemné. Nejen proto si právní, hospodářský i etický rozměr klinického hodnocení léčiv zaslouží přinejmenším v malém okruhu odborníků větší pozornost.

Prameny

VYSVĚTLENÍ K PRAMENŮM

[K normativním textům] Dotčené normativní texty (právní předpisy, mezinárodní úmluvy a bioetické dokumenty) člením na ty, jež se přímo týkají zdravotnictví a léčiv, a ostatní, které se studovaným tématem mohou souviset. Uvádím je plným názvem a případně číselným označením. Zmiňuji též orgány a instituce, jež je přijaly. Připojuji zkratky, kterou používám v poznámkách k textu. Související české právní předpisy a mezinárodní smlouvy o lidských právech cituji zjednodušeně a připomínám jejich zaužívané zkratky.

[K dokumentaci praxe] Klíčovým zdrojem pro tuto práci byla dokumentace o praxi klinického hodnocení léčiv. Pro právníka jsou zajímavé jednací řady etických komisí, jejich rozhodnutí, rozhodnutí státních orgánů lékového dozoru, informace pro subjekty hodnocení, jež jsou podkladem pro jejich informovaný souhlas, smlouvy mezi zadavatelem a zdravotnickým zařízením nebo potvrzení

o pojištění. Přístup k většině z nich jsem získal jako člen etické komise. Povinnost mlčenlivosti spojená s členstvím se podle mého názoru nevztahuje na samotnou skutečnost, že se na určitém pracovišti provádí klinická studie označeného léčiva konkrétního výrobce. Tyto informace totiž dostávají zapojení dobrovolníci a pacienti a cizině se běžně zveřejňují. Zmínění odborníci však mají jiný názor. Pro čtenáře, jež nemá možnost do nich nahlédnout, by stejně přesná označení neměla žádný význam, takže pro ukázkou postačí případy v anonymizované podobě.

[K odborné literatuře] Vyjádření českých právníků k právním otázkám klinického hodnocení léčiv se v naší zemi v podstatě neobjevily. Také chybí nějaká monografie nebo příručka, jež by se pohledu práva na tuto činnost věnovala. Bohužel jsem neměl možnost čerpat ze zahraničních časopisů o zdravotnickém právu. Pramenů o klinickém hodnocení léčiv jsem tedy měl poskrovnu. Dílčí pomoc však představovaly publikace a články o bioetice i o hospodářském, sociálním a právním rozměru výroby a užívání léčiv. Autory přitom nelze ve větším rozsahu citovat, protože většinou nevyjadřují své názory, ale pouze připomínají právní předpisy a rozhodnutí. U encyklopedií, učebnic a sborníků cituji příslušná hesla, příspěvky a kapitoly.

[K internetovým informacím] Záplava informací z internetu nedostatek tištěných pramenů však dokázala částečně vyrovnat. Bohaté zdroje dnes nabízejí státní orgány lékové správy, mezinárodní organizace i zájmové svazy. Touto cestou se také představují výrobci léčiv, zdravotnická zařízení i etické komise. Z dlouhého výčtu navštívených stránek si připomenutí zaslouží ty nejdůležitější. K názvu provozovatele a jeho síťové adrese připojuji tituly přečtených textů.

NORMATIVNÍ TEXTY

Česká republika

* Zákon Parlamentu ČR č. 79/1997 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících předpisů, ve znění zák.č. 149/2000 Sb., 153/2000 Sb. a 258/2000 Sb. [ZL]

* Zákon Národního shromáždění ČSSR č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu, ve znění zák. České národní rady a Parlamentu ČR č. 210/1990 Sb., č.425/1990 Sb., č.548/1991 Sb., č.550/1991 Sb., č.590/1992 Sb., č. 15/1993 Sb., č. 307/1993 Sb., č. 60/1995 Sb., č. 14/1996 Sb., č. 206/1997 Sb., č. 79/1997 Sb., č. 110/1997 Sb., č. 83/1998 Sb., č. 167/1998 Sb., č. 71/2000 Sb. a č. 123/2000 Sb. [ZPZL]

* Vyhláška č. 230/1999 Sb., Ministerstva zdravotnictví a ministerstva zemědělství (ČR), kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv [V230]

* Pokyny Státního ústavu pro kontrolu léčiv (ČR) pro provádění klinického hodnocení léčiv: KLH-4 Hlášení nežádoucích účinků v průběhu klinického hodnocení léčiva (1997), KLH-8 Protokol klinického hodnocení a dodatek(ky) k protokolu (1998), KLH-9 Soubor informací pro zkoušejícího (1998), KLH-10 Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe (1998), KLH-11 Etické komise (1998), KLH-12 Požadavky správné výrobní praxe a výroba vzorků léčiv pro klinické hodnocení (1998), KLH-13 Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva (1998), KLH-14 Klinické hodnocení IV.fáze - vymezení a podklady potřebné pro ohlášení (1998), KLH-15 Průběžná zpráva o klinickém hodnocení léčiva (1998), KLH-16 Zadavatel (1999), KLH-17 Zkoušející (1999), KLH-18 Souhrnná zpráva o klinickém hodnocení (2000)[KLH 4-18]

Německo

* Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, BGBl. I S. 3018; 1996 S. 2084; 1997 S. 2390, S. 2638; 1998 S. 374, 1752, 2005, 2649, BGBl. III 2121-51-1-2, "Arzneimittelgesetz" (zákon Spolkového sněmu SRN o nakládání s léčivy)[AMG]

Francie

* Code de la santé publique (Révision 2000), Livre I: Protection des personnes en matière de santé, Titre 2: Recherches biomédicales (Loi Huriet-Sérusclat et Lois de Bioéthique (Loi 88-1138 (J.O. 22/12/88) modifiée par les lois 90-86 (J.O. du 25/1/90), 91-73 (J.O. du 20/1/91), 92-1336 (J.O. du 23/12/92), 93-5 (J.O. du 5/1/93) et 94-630 (J.O. du 26/7/94))[CSP-LHS]

USA

* Federal Food, Drug and Cosmetic Act of 1938 (as amended), Chapter V.: Drugs and Devices. (Federální zákon Kongresu USA) o potravinách, léčivech a kosmetikách), Title 21 of the Code of Federal Regulations (Food and Drug Administration), Part 50 - Protection of Human Subjects (Informed Consent), Part 56 - Institutional Review Boards (Nařízení federální agentury Food and Drug Administration).[FDCA, CFR]

Rada Evropy

* Úmluva o lidských právech a bio medicíně (celý název: Úmluva o ochraně lidských práv a důstojnosti lidské bytosti s ohledem na aplikaci biologie a medicíny), ETS č.164 (Oviedo, 1997)[ÚLPBi]

Evropská unie / Evropské společenství

* Směrnice Rady EHS č. 65/65/EHS ke sblížení právních a správních předpisů členských států o léčivech dodávaných pod individuálním označením, ve znění směrnic a dalších aktů č. 66/454/EHS, č.319/75/EHS, č. 570/83/EHS, č.21/87/EHS, č.341/89/EHS, č.27/92/EHS a č.39/93/EHS (“první léková směrnice”)[1LSm]

* Směrnice Rady EHS č.318/75/EHS ke sblížení právních a správních předpisů členských států o analytických, toxikologicko -farmakologických a lékařských nebo klinických předpisů a dokladů o pokusech s léčivými dodávanými pod individuálním označením, ve znění směrnic a dalších aktů č. 570/83/EHS, č.19/87/EHS, č.341/89/EHS, č.507/91/EHS, č.39/93/EHS a č.82/99/ES a č.83/99/ES. [ExpLSm]

* Druhá směrnice Rady č. 319/75/EHS ke sblížení právních a správních předpisů o léčivech dodávaných pod individuálním označením, ve znění směrnic a dalších aktů č. 570/83/EHS, č. 341/89/EHS, č.342/89/EHS, č.343/89/EHS, č.381/89/EHS, č.27/92/EHS, č.39/93/EHS, č.38/00/ES. (“druhá léková směrnice”)[2LSm]

* Nařízení Rady č.2309/93/EHS k zavedení komunitárního řízení pro povolování a dozor humánních a veterinárních léčiv a o ustavení Evropské

agentury pro posuzování léčiv (EMA), ve znění nařízení č.649/98/ES. [EMEANař]

* Návrh směrnice Evropského parlamentu a Rady ke sblížení právních a správních předpisů o dodržování dobré klinické praxe při provádění klinického hodnocení humánních léčiv (v původní verzi předložené Komisí v roce 1997 č. 97/C/369, č. 97/0197(COD)a ve znění pozměňovacích návrhů Evropského parlamentu z roku 1999)[GCPSm]

Mezinárodní bioetické a technické dokumenty

* Norimberský kodex (Nuremberg Code) z roku 1947. Formuloval jej pro účely svého rozhodování i jako obecný standard biomedicínského výzkumu Vojenský soud USA, povoláný okupačními správami Německa k trestnímu postihu německých lékařů, jež prováděli nelidské experimenty na věznicích koncentračních táborů. [NorK]

* Helsinská deklarace Světového lékařského svazu z 1964 (Helsinki Declaration / World Medical Association), ve znění změn přijatých kongresy v Tokiu (1975), Benátkách (1983) a Hongkongu (1989)[HeID]

* Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské subjekty Rady pro mezinárodní organizace zdravotnických věd z roku 1993 (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Council for International Organizations of Medical Sciences)[CIOMS]

* Standardy Mezinárodní konference pro harmonizaci technických nároků na registraci léčiv pro humánní užití (International Conference on Harmonization), zahájené v roce 1990. Řada E (Efficacy): E2 - Clinical Safety, E3 - Study Reports, E4 - Dose Response, E5 - Ethnic Factors, E6 - Good Clinical Practice, E7 - Special Populations, E8 - Clinical Trial Design - General Considerations, E9 - Statistical Principles for Clinical Trials, E10 - Choice of Control Group, E11 - Pediatrics, E12 - Therapeutic Categories [ICH E1-12]

Vnitrostátní bioetické dokumenty

* Etický kodex České lékařské komory, stavovský předpis České lékařské komory č.10 (1995)[EKČLK]

Související české předpisy

Listina základních práv a svobod (2/1993 Sb.), Občanský zákoník (40/1964 Sb.), Občanský soudní řád (99/1963 Sb.), Zákoník práce (65/1965 Sb.), zákon o rodině (94/1963 Sb.), Trestní zákon (140/1961 Sb.), Zákon o odpovědnosti za škodu způsobenou vadou výrobku (59/1998 Sb.), Zákon o mezinárodním právu soukromém a procesním (97/1963 Sb.), Obchodní zákoník (513/1991 Sb.). Všechny zákony jsou citovány v dnešním znění [LZPS, OZ, OSŘ, ZP, ZR, TZ, ZOŠVV, ZMPS, ObchZ]

Mezinárodní úmluvy o základních právech

(Evropská) Úmluva o ochraně lidských práv a základních svobod (209/1992 Sb.), Mezinárodní pakt o občanských a politických právech (120/1976 Sb.), Ženevské úmluvy na ochranu obětí války (65/1954 Sb.).

DOKUMENTACE PRAXE

Statuty a jednací řády etických komisí

- * Statut (jednací řád) Etické komise Fakultní nemocnice Brno
- * Statut und Verfahrensordnung der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen, Německo
- * Satzung der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern bei der Universität Rostock, Německo
- * Utah Department of Health - Ethics/Institutional Review Board (IRB) By-laws, USA
- * Jurisdiction, Structure and Responsibilities of the Institutional Review Board, The Institutional Review Board, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Informace pro subjekty (část informovaného souhlasu)

- * Patient Information Sheet - An open long term safety extension study of L. in the treatment of Major Depressive Disorder in elderly patients - international version (zadavatel L., A/S, Dánsko)

- * Aufklärung und Einwilligung zur Teilnahme an einer Klinische Studie - Eine prospektive multizentrische, double-dummy, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie mit parallelen Gruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Vertraglichkeit von M.-K. Brausetabletten im Vergleich zu V. bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern (zadavatel T.C.A. GmbH, Německo)
- * Informace pro pacienta (česká verze) - L. vs. V. při léčbě předpokládané infekce methicilin-rezistentní (necitlivé) druhy stafylokoků (zadavatel P-U., Ltd., Velká Británie)
- * Informace pro pacienta a jeho rodiče či zákonné zástupce - Randomizovaná, multicentrická, paralelní, dvojité zaslepená, vehikulem kontrolovaná studie hodnotící účinnost a bezpečnost dlouhodobé léčby atopické dermatitidy u dětí přípravkem S. (krém) (zadavatel N., Inc., USA)
- * Informace pro pacienta - Klinická studie léčiva F., porovnávající účinnost a bezpečnost léku D. dlouhodobě působícími morfiiovými opioidy u pacientů, kteří trpí chronickou bolestí dolní části zad a dosud nebyli opioidy léčeni (zadavatel neuveden).
- * Informace pro pacienta - Studie o bezpečnosti a účinnosti léku O. u pacientů s hepatitidou C: Randomizovaná fáze (zadavatel V. , Inc., USA)

Pojištění subjektů hodnocení

- * Certificate of Insurance - Crataegus investigation of survival and prognosis of heart failure, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial demonstrate the clinical efficacy and safety of C. special extract W. in patients with symptomatic heart failure and impaired left ventricular systolic function (zadavatel D.W.S. GmbH, Německo, pojistitel A.V.-AG, Německo)
- * Confirmation of Coverage - Clinical Trials Policy (general world-wide insurance)(zadavatel P.U., Velká Británie, pojistitel G.A.V. - AG, Německo)
- * Versicherungsbestätigung für klinische Prüfungen im Ausland - allgemeine Versicherung für klinische Prüfung aller Arzneimittels (zadavatel M., GmbH, Německo, pojistitel H. D. I., Versicherungsverein auf Gegenseitigkeit, Německo)

* Certificate of insurance covering liability for damages incurred by testpersons as a result of medical research work (zadavatel O., N.V., Nizozemí, pojistitel A.N.I., B.V., Nizozemí)

* Certifikát k pojistné smlouvě o pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou při provádění nebo zadávání klinického hodnocení v oboru farmaceutické výroby, výzkumu a vývoje (zadavatel L., a.s., pojistitel Č., a.s.)

Smlouvy o provádění klinického hodnocení léčiva

* Vzor smlouvy o provedení klinické studie v České republice mezi zadavatelem a nemocnicí.

* Návrh smlouvy (Investigator Agreement) mezi dánským zadavatelem a zdravotnickým zařízením.

Rozhodnutí etické komise

* Rozhodnutí Etické komise B. o klinickém hodnocení opioidu D. pro zmírnění bolesti zad (zadavatel neuveden).

Rozhodnutí úřadu lékového dozoru

* Potvrzení o povolení rozhodnutí Státního úřadu pro kontrolu léčiv o povolení randomizované studie, dvojitě slepé studie s léčivem O.(zadavatel O., N.V., Nizozemí)

Příbalové letáky

* Mucosolvan (expectorans, mukolitikum), výrobce Boehringer Ingelheim International GmbH, Německo

* Pamycon (antibiotikum), výrobce Biotika, a.s., Slovensko

* Zinnat (antibiotikum), výrobce Glaxo Wellcome SpA., Itálie

INFORMACE Z INTERNETU

* Státní ústav pro kontrolu léčiv (ČR) - <http://www.sukl.cz> (stránky “Léčiva”, “Léčiva - registrace”, “Registr humánních a veterinárních léčivých prostředků”, “Nežádoucí účinky”, “Závady kvality léčiv”, “Klinické hodnocení léčiv - statistika povolení”, “Informace o SÚKLu, “Organizace SÚKLu”)

* U.S. Food and Drug Administration (USA), Center for Drug Evaluation and Research - <http://www.fda.gov/cder> (stránky “CDER Handbook”, “Accelerated Development of Drugs”, “Advisory Committee”, “Animal Testing”, “Clinical Studies”, “Phase 1”, “Phase 2”, “Phase 3”, “Preclinical Research”, “Synthesis and Purification”, “Beginnings-Laboratory Tests”, “Benefits versus Risks”, “Encouraging Testings”, “Generics Control”, “Inspection of Manufacturers”, “Medwatch”, “New Ways to speed Clinical Trials”, “Drug Testing from a Patients Perspective”, “Human Guinea Pigs”, “Testing Drugs in People”, “CDER History - a Brief Overview”)

* Comité consultative de protection des personnes... (Angers/Francie) - <http://www.perso.infonie.fr/philpez> (stránky “Recherche biomédicale chez l homme”, “Les recherches biomédiacels, Qu est ce que c est?”, “Les essais thérapeutiques”, “Qu est ce qu un placebo?”, “Votre consentement”, “Etudes chez la femme enceinte”).

* Světová zdravotnická organizace - <http://www.who.int> (stránky “Essential Drugs and Medicines Policy”, “Role and Mission of WHO”, “Essential Drugs-Concept”, “Essential Drugs - List”, “Medicines Policy”, “National Drug Policies”, “Rational Use”, “Quality”, “Safety and Efficacy”, “Legislation and Regulation”, “INN”, “Country Activities”,)

* Evropská agentura pro evaluaci zdravotnických produktů (EMA) - <http://www.emea.eu.int> (stránky “About the Agency”, “Human Medicine”, “Authorised Products”, “List of Products”, “Pharmacovigilance”, “Orphan Drugs”, “Regulatory Guidance”)

* Mezinárodní federace asociací farmaceutických výrobců (IFPMA)-
<http://www.ifpma.org> (Stránky “IFPMA - Function and Structure”, “International Conference on Harmonisation”, “ICH Topics”, “The Structure of ICH”, “ICH Process”, “ICH History and Future”, “ICH Guidelines”)

* Centerwatch - Clinical Trials Listing Service (obchodní společnost pro šíření informací o klinickém hodnocení léčiv v Bostonu, USA) - <http://www.centerwatch.com> (stránky “About CW”, “CW World”, “Research Center Profiles”, “Industry Provider Profiles”, “About Clinical Research”)

ODBORNÁ LITERATURA

Učebnice, monografie, sborníky a encyklopedie

(v závorkách kapitoly, příspěvky a hesla)

* *Annas G.J., Grodin M.A.*: The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation, 1th Edition, Oxford University Press, New York, 1992, ISBN 0195070429 (kapitoly *Perley S. a kol.*: The Nuremberg Code - An International Overview, str.149-173, *Drinan R.F.*: the Nuremberg Principles in International Law, str. 174-182, *Glantz L.H.*: The Influence of the Nuremberg Code on US Statutes and Regulations, str. 183-200, *Katz J.*: The Consent Principle of the Nurember Code - Its Significance Then and Now, str. 227- 239, *Macklin R.*: Universality of the Nuremberg Code, str. 240-257)

* *Foltán V., Kolář J., Macešková B., Svátková M.*, Sociální aspekty a management ve farmacii, 1. vydání, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Brno, 1997, ISBN 8085114100 (kapitoly: Zdraví a zdravotnictví, str. 7-30, Zabezpečení zdravotnické péče léčivy, str. 31-41, Léková politika a léková regulace, str. 42-64)

* *Fracchia G.N., Haavisto K.H.*, European Medicines Research: Perspectives in Clinical Trials, 1th Edition, Cambridge: European Conference Publications, Cambridge, 1996, ISBN 0952664305 (příspěvky: *Fracchia*: Pharmaceuticals research perspectives in Europe, str.3-6, *Boissel J.P.*: Clinical trials registries, str. 21-24, *Sauer F.*: EMEA, its impact on clinical trials in the EU, str. 49-52, *Friedman L.*: Financing of clinical trials, str. 89-94, *Donnelly M.C.*: Future European regulatory trends, str. 53-62)

* *Honcová R.*, Odpovědnost za škodu způsobenou vadou výrobku, odpovědnost za výrobek, 1.vydání, Brno, Masarykova univerzita, 1998, ISBN 8021022434

* *Hottois G., Parizeau M.H.*: Les mots de la bioéthique, - un vocabulaire encyclopédique, le 1ere edition, De Boeck-Wesmael, s.a., Bruxelles, 1993, ISBN 2804114910 (hesla: Auto-expérimentation, Centres de bioéthique, Comités d éthique, Consentement, Déclarations Internationales, Droit a la santé, Experimentation animale, Experimentation humaine, Volontaire sain)

- * *Jehlička O., Švestka J. a kol.:* Občanský zákoník - komentář, 5.vydání, C.H.Beck, Praha, 1999, ISBN 807179225X (str.358 a násl.)
- * *Kol.,* Encyclopaedia Britannica, the 15th Edition, Encyclopaedia Britannica Inc., Chicago, 1991, ISBN 0852295294 (Macropaedia - hesla: Industries - Chemical Process, Drugs and Drug Action)
- * *Kol.,* The Human Rights, Ethical and Moral Dimensions of Health Care, 1th Edition, Council of Europe Publishing, Strassbourg, 1998, ISBN 9287130558 (kapitoly a případy: *Scalabrino M.:* Rules and principles of international law in the field of health, str.45 a násl., Case 27, 29, 29, 30, 31, str. 202 a násl.)
- * *Kučera Z.,* Mezinárodní právo soukromé, 3.vydání, Doplněk, Brno, 1994, ISBN 8085765284 (kapitoly 18 - Přímé normy, 28 - Závazkové právo)
- * *Malý M.:* Problém optimální alokace zdrojů ve zdravotnictví, 1. Vydání, Masarykova univerzita, Brno, 1998, ISBN 80-210-2006-7.
- * *Nicolaysen G.:* Europarecht II - Das Wirtschaftsrecht im Binnenmarkt, 1te Auflage, Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden, 1996, ISBN 3789042935 (kapitoly Beschränkungen im Warenverkehr, str.40-83, Freier Warenverkehr und Rechtsangleichung, str.107-130)
- * *Průcha P. a kol.:* Správní právo - zvláštní část, 3.doplněné vydání, Masarykova univerzita, Brno, 1999, ISBN 8021020512 (kapitola Správa zdravotnictví, str.127 a násl.)
- * *Reich T. W. a kol.:* Encyclopedia of Bioethics, 2th Edition, Simon-Schuster Macmillan, New York, 1995, ISBN 0028973550 (hesla Law and Bioethics, Law and Morality, Pharmaceutics, Pharmacy, Placebo, Research-Human-Historical Aspects, Research-Unethical, Research Bias, Research Ethics Committees, Research Methodology, Research Policy)
- * *Stolínová J., Mach J.:* Právní odpovědnost v medicíně, 1.vydání, Galén, Praha, 1998, ISBN 8085824884
- * *Schwarz J.A.:* Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimittel und Medizinprodukten, die 2te Auflage, Edition Cantor Verlag, Aulendorf, 2000, ISBN 3871932434 (informace z internetu).

* *Tilch H.*: Deutsches Rechts-Lexikon, 2.Auflage, C.H.Beck, Munchen, 1992, ISBN 3406369618 (hesla "Arzneimittel", "Arzneimittelerfindung", "Arzneimittelhaftung").

Články a příspěvky v časopisech a novinách

* *Císařová D.*: Právní odpovědnost lékaře, Zdravotnictví a právo, 1997, č.2, str.2, 6-9.

* *Dvouletý A.*: Některé aktuální problémy řízení o registraci léčivého přípravku, Zdravotnictví a právo, 1998, č.10, str.11 a násl.

* *Elliott C, Weijer C.*, Cruel and unusual treatment, Saturday Night, 1995, č.110(10), str.31-34, Kanada (z internetu)

* *Fleischmanová I.*: Léčiva a jejich další právní úprava v živnostenském podnikání, Zdravotnictví a právo, 1998, č.6, str.13.

* *Freedman B, Fuks A, Weijer C.*: In loco parentis: minimal risk as an ethical threshold for research upon children, Hastings Center Report, č.23(2)/1993, str.13-19, Kanada (z internetu).

* *Freedman B.*: Multi-center trials and subject eligibility: should local IRBs play a role?, IRB: a review of human subjects research, 1994, č. 16(1-2), str.1-6, Kanada (z internetu),.

* *Freedman B.*: A response to a purported ethical difficulty with randomized clinical trials involving cancer patients, Journal of Clinical Ethics, 1992, č.3, str.231-234, Kanada (z internetu)

* *Hampel J.*: Problematika ochrany osobních dat ve zdravotnictví v evropských zemích, EMP-Časopis o českém a evropském právu, 2000, č.7-8, str. 39-40.

* *Havlíček K.*: Poznámky v zákonu o léčivech, Zdravotnictví a právo, 1997, č.11, str. 9-11.

* *Honc T.*: Novela Vyhlášky. Č.180/98 Sb. a vztah k návrhu zákona o zdravotnických prostředcích, Zdravotnictví a právo, 1999, č.10, str.6-9.

* *Hřebejk, J.*: Zdravotnické právo a něco navíc, Zdravotnictví a právo, 1997, č.7-8, str.2-4.

- * *Jankovská M.*: Právní vztah pacienta a lékaře, *Zdravotnictví a právo*, 1997, č.3, str.6-9.
- * *Koch H.J., Klug B.*: Ethische Prinzipien für klinische Prüfungen bei Kindern und Jugendlichen, *Monatschrift Kinderheilkunde*, 1998, č.4, str.342-346, Německo (z internetu)
- * *Kovařík J.*: Poznámkové vydání zákona o léčivech, *Zdravotnictví a právo*, 1997, č.7-8, str. I-XXXII,
- * *Křepelka F.*: Česká republika a Úmluva Rady Evropy o bioetice, *Časopis pro právní vědu a praxi*, 1999, č.1, str.59-66.
- * *Křepelka F.*: Léčiva a volný oběh zboží v Evropské unii, *EMP-Časopis o českém a evropském právu*, 2000, č.4, str.15-19.
- * *Křepelka F.*: Soukromoprávní odpovědnost při klinickém hodnocení léčiv, *Zdravotnictví a právo*, 2000, č.10, str.2-8.
- * *Křepelka F.*: Etické komise ve světě a v České republice pohledem právníka, *Zdravotnictví a právo*, 2001, č.1, str.2-5.
- * *Křepelka F.*: Mezinárodní právní a etické standardy biomedicínského výzkumu, *Universitas - revue Masarykovy univerzity v Brně*, 2001, č. 1, str.?
- * *Ládek L.*: Zákon o léčivech z pohledu lékárníků, *Zdravotnictví a právo*, 1997, č.5, str.12-14.
- * *Ládek L.*: Okénko do Evropské unie, *Zdravotnictví a právo*, 1997, č.11, str.3.
- * *Ládek L.*: Internet a léčiva, *Zdravotnictví a právo* 1998, č.9, str.11-12.
- * *Mach J.*: Některé právní aspekty vztahu lékaře a pacienta, *Zdravotnictví a právo* 1999, č.4, str.2-3.
- * *Mitlohner, M.*: Lékařský zákrok z trestněprávního hlediska, *Zdravotnictví a právo*, 1997, č.6, str.2-3.
- * *Mitlohner M.*: Vztah mezi přípustným rizikem a postupem lege artis, *Zdravotnictví a právo* , 1997, č.7-8, str.12-14
- * *Mitlohner M.*: Meze rizika a vznik odpovědnosti ve zdravotnictví, *Zdravotnictví a právo* , 1998, č.10, str.4-7.

- * *Munzarová M.*: Norimberský kodex (padesátileté výročí), , Praktický lékař, 1997, č.8, str. 408-409.
- * (*Per*): Léky na předpis zdražily, Právo, 4. ledna 2001, str.1-2
- * *Sovová O.*: Několik úvah o ochraně osobních údajů pacienta, Zdravotnictví a právo , 1999, č.5, str. 2-5.
- * *Troster P.*: Transformace zdravotnictví v České republice, Zdravotnictví a právo , 1999, č.12, str.2-5.
- * *Zeman Z.*: Systém zdravotnických předpisů, Zdravotnictví a právo , 1997, č.1, str. 3,6-9.
- * *Zeman Z.*: Poznámky k vývoji občanskoprávní odpovědnosti za poškození zdraví, Zdravotnictví a právo, 1999, č.6, str.13 a násl.
- * *Zeman Z.*: Aktuální poznámky k ústavnímu právu na zdravotní péči, Zdravotnictví a právo , 1999, č.7-8, str.4-6.

SUMMARY

Clinical trials of new drugs involve many branches of state and international laws. Bioethics is the second system of rules, what deeply influences the practice of physicians and scientists in the whole world.

Safety and efficiency of drugs for human use deserve special attention of state authorities. Possible damages for consumers caused with dangerous and ineffective drugs should be avoided. Therefore, all states have developed procedures of their approval and control. International trade enables the supply of many thousands modern pharmaceuticals, which cannot be manufactured in every country separately. The exchange of related information improves health care in very important too. Therefore, international and European standards

continuously harmonize applicable national laws. Transboundary distribution of drugs would be impossible without this harmonization.

Scientific research involving human beings should not put their lives and health in danger. Their dignity, freedom and privacy need to be guaranteed too. Contemporary legal standard was created as response to barbaric practices, which occurred in biomedical research in the 1st half of the 20th century, especially under nazi regime in Germany.

The bioethics is an independent system of rules, what universal community of physicians and scientists creates and enforces. It is certainly the most developed professional ethics, that rises above all similar rules of other professions. It has significant impact in legislative process and administration relating health care and biomedical research, but the difference between bioethics and law remains.

The clinical trials of new pharmaceuticals are compulsory for their state registration. They can start after laboratory trials: biochemical evaluation and animal testings. The aim of clinical trial is the evaluation of safety and efficiency of newly developed drugs. The procedure starts with volunteers, who get reward for their participation. It continues on patients, suffering from the disease, the drug should treat. Clinical trials could be the best, sometimes even the only effective treatment for them. Today, clinical trials are usually international and multicentric (performed in more than one hospital). International standards approximate applicable national regulation in all developed states. The majority of these standards reflect consensus in international medical, scientific and business community. The states do not involve directly in the process of their creation.

The sponsors of clinical trials are usually internationally-operating big manufacturers of pharmaceuticals. Medical institutions (hospitals) offer their personal, material and social capacity for the trials. The physician designed for organization of clinical trial (investigator) plays key role, which includes both the care for trial subjects and the intention of sponsor. The well-being of trial subjects (volunteers and patients) is protected with complicated legal arrangements. Extraordinary attention is paid to various vulnerable subjects

(children, mentally-ill patients, women, older people or institutionalized population).

The most important body for appropriate protection of the trial subjects are public ethics committees or institutional review boards. Their composition, position and competence should meet many international requirements. They approve and control prepared clinical trials in controlled medical institutions .

Informed consent of trial subject is basic requirement for his/her inclusion in clinical trial. The substitution of it is allowed, if personal expression cannot be obtained and inclusion of the person could be effective treatment for him/her. Contracts between sponsor and institution/investigator determine many aspects of performed clinical trial, especially the identification of prospective subjects, the way of administration of investigational pharmaceutical, additional tests necessary for the evaluation or respective compensation, the sponsor pays to the institution and indirectly to the investigator.

Information is a real substance of clinical trials. Many kinds of it are confidential, because related personal and bussiness interests must be adequately protected. Clinical trial is accompanied with the preparation and evaluation of various, usually precisely described documents. Public authorities enforce related legal regulation with administrative, disciplinary and criminal sanctions. The sponsor and the institution share limited liability for damages - consequences of evaluated drug - to the trial subjects. The institution is responsible for all damages caused to the sponsor - the results of various failures of the investigator. Nevertheless, additional insurance of trial subjects is mandatory.

Legal regulation for clinical trials seems to be in the hands of the specialists. Only few lawyer participate in it. The power of bioethics is unusually high. International approximation of national standards is very important, but it does not use common instruments of international law.

Many Czech hospitals participate in clinical trials. Usually, foreign manufacturers are sponsors of the trials. Generally, Czech legislation complies with majority of international and European rules. Public administration is partly

good (drug control), partly not quite consequent (committee control, knowledge of participants about their duties and possible liability). Nevertheless, I hope, the situation can be quickly improved and Czech participation in this activity reflecting the rising importance of science in everyday life will be secured.