

Úloha etické komise při posuzování klinického výzkumu

Věra Strnadová

Katedra humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta VFU Brno

Úloha etické komise v procesu schvalování klinického výzkumu je nad vší pochybnost, což by mohlo dokázat nesčetné množství připomínek etických komisí. Společným pro všechny typy klinického výzkumu je, že se provádí na člověku. Na člověku zdravém či nemocném, tedy na subjektu hodnocení, jak je nazýván i v naší platné legislativě. Etika klinického výzkumu se tedy netýká jen studií zadávaných farmaceutickými firmami, ale celého biomedicínského výzkumu ať je navrhovatelem výzkumná instituce nebo klinický pracovník. Odborná stránka je nedílnou součástí posouzení navrhovaného výzkumu. Etická komise (EK) by měla v této souvislosti posoudit, zda předpokládaný vědecký přínos je oprávněný a zda projekt není samoúčelný. Při filozoficko-etických úvahách je třeba vycházet z respektování a ochrany důstojnosti, integrity, lidských práv a blaha osob, které se výzkumu podrobují. Tyto zájmy je třeba vždy upřednostňovat před zájmy vědeckými a společenskými. To, co jednomu prospívá, může jinému škodit. Co je v zájmu společnosti, ještě nemusí být v zájmu jednotlivce, zejména pokud se má stát výzkumným subjektem. Vždy musí být zajištěna odpovídající vědecká a etická kvalita výzkumu, jeho důvěryhodnost a prevence nekalých nebo chybných postupů.

Často je redukována úloha EK na schvalování IS (informovaný souhlas), který ale ještě nedělá z pokusu neetického pokus etický. Úloha EK však nespočívá jen v počátečním posouzení, ale i v průběžném sledování po celou dobu provádění KH (klinické hodnocení). Aby mohla EK posoudit co nejobjektivněji míru rizika pro SH (subjekt hodnocení), měla by se při svém schvalování zabývat zejména kvalitou dokumentace, srozumitelnou a dostatečnou mírou informací pro SH, kvalitou pojištění či odškodnění pro újmu na zdraví a předpoklady výzkumného pracovníka, pracoviště pro dostatečně kvalitní realizaci KH. To vše by měla EK posuzovat a projednávat nezávisle na svém zřizovateli, zadavateli a na zkoušejícím. Činnost EK může značně ovlivnit i její složení, zejména co se týká zastoupení různých specialistů, s výhodou klinických farmakologů, internistů, genetiků, onkologů atd. Pro činnost EK již existuje i v ČR dostatek právních norem, ale ne všude jsou již vytvořeny dostatečné podmínky pro jejich naplnění.

Klíčová slova: etické komise, klinický výzkum, právní předpisy.

THE ETHICS COMMITTEE ROLE IN ASSESSMENT OF CLINICAL RESEARCH

The role of Ethics Committee in the approval procedures of clinical research is doubtless, which could be documented by many remarks given by Ethics Committees. The common feature for all types of clinical research is performing on a human. Either healthy or ill, still the subject of research as mentioned in our valid legislative. Ethics of clinical research concerns not only trials shielded by pharmaceutical companies, but the whole biomedical research, being proposed either by scientific institution or a clinical researcher. An expert part is united with the proposed research evaluation. Ethics Committees (ECs) should evaluate whether the expected scientific benefit is justified and whether the project is not useless (self-purposeful). In philosophical-ethical considerations it is necessary to come out from the respect and protection of dignity, integrity, human rights and welfare of people who undergo the research. These interests should be put above scientific and public concern and what is correct for somebody does not have to be the right thing for the other one. Community's benefits are not always necessarily benefits of individual, especially if the person is expected to be a research subject. An adequate scientific and ethical quality, credibility of research and misleading prevention must always be guaranteed.

The role of ECs is often reduced for an approval of Informed Consent (IC), nevertheless it does not turn an unethical experiment into ethical one. The role of ECs is not restricted only to initial evaluation, but in continuous supervision during the clinical trial too. In order to evaluate the risk for the trial subject the most objectively, the EC should deal with: documentation quality, clarity and sufficient amount of information for a trial subject, insurance or a health compensation quality and investigator and the clinical centre prerequisites for a proper clinical trial realisation. The function of EC can be considerably influenced by its constitution, especially the representatives of different specialities with benefits from clinical pharmacologists, internal medicine specialists, genetic specialists, oncologists etc. Sufficient number of legal norms for the function of ECs does exist also in CR, although not everywhere adequate conditions for its fulfilling are created.

Key words: ethics committees, clinical research, legal rules.

Etická komise (EK) má nezastupitelnou roli při rozhodování o realizaci klinického výzkumu, což by bylo možno prokázat na nesčetném množství připomínek jednotlivých etických komisí k nedostatkům, které provází mnohý klinický výzkumný záměr. Některé nedostatky mohou pramenit z neznalosti pravidel, které již existují a jejichž vytvoření si vynutila potřeba zajistit dodržování lidských práv i za zvláštních okolností, kterými bezesporu klinický výzkum je.

Následující text je určen zejména těm, které tato problematika zajímá z hlediska posuzování výzkumných klinických záměrů, tedy členům etických komisí, ale i těm, kteří výzkumný záměr připravují, tedy klinikům, kteří spolupracují na klinických hodnoceních léků, klinických testech zdravotnických prostředků, ale i žadatelům o granty. Text také zohledňuje konkrétní podmínky existující v českém prostředí.

Není pochyb o tom, že klinický výzkum, stejně jako preklinický experiment, je nenahraditelnou součástí pokroku v medicíně, jak v terapii, tak v diagnostice. Proto si je třeba uvědomovat i složitost etické problematiky zkoumání neznámého na člověku. Je třeba stanovit jasně pravidla, aby se nemohly opakovat pokusy na lidech, při nichž jsou pošlapávána základní lidská práva a při nichž jsou lidé týráni nebo vystavováni nebezpečí smrti.

Na druhé straně je si třeba uvědomit, že žádný kodex není sto zajistit bezpečnost pro všechny. To, co jednomu prospívá, může jinému škodit. Co je v zájmu společnosti, ještě nemusí být v zájmu jednotlivce, zejména pokud se má stát výzkumným subjektem. Proto také není možno vytvořit absolutně platný, do detailů rozpracovaný návod na etické posuzování klinického výzkumu, ale je třeba mít stále na mysli samotnou podstatu lékařského povolání a apelovat na morální chování klinických výzkumníků.

Nutnost získávání informovaného souhlasu (IS) se již stala dostatečně známou skutečností především u schvalovaných klinických studií, u nichž je zadavatelem farmaceutická firma nebo ve výzkumných institucích. Jde však o to, aby se postup získávání IS nestal pouhou formalitou. Je třeba také zdůraznit, že informovaný souhlas ještě nedělá z neetického experimentu experiment etický. Bezpečnost pro lidské účastníky klinického experimentu tedy nespočívá ve formálním dodržování určitých kodexů, ale v zodpovědnosti, čili morálce výzkumníků. Od roku 2001 je také ČR povinna respektovat „Úmluvu o lidských právech a biomedicině“⁽⁶⁾, kterou ratifikovala stejně jako většina vyspělých zemí.

Oblast výzkumu na člověku zahrnuje kromě klinického hodnocení léčiv (zákon 79/1997), také klinické hodnocení zdravotnických prostředků (zákon 123/2000), klinické hodnocení léčebných a diagnostických metod, výzkum s použitím lidských tkání nebo orgánů (transplantační zákon/2002) i výzkum s použitím databází o zdravotním stavu populace.

Společným pro všechny typy klinického výzkumu je, že se provádí na člověku. Na člověku zdravém či nemocném, tedy na subjektu hodnocení (SH), jak je nazýván i v platné legislativě. Společné je také to, že riziko, kterému je subjekt hodnocení vystaven, nesmí být vysoké.

Klinický výzkum je možno pojednat ze tří aspektů, které se vzájemně prolínají:

1. filozoficko-etický
2. odborně-vědecký
3. legislativní.

Dokud bývalo experimentování výsadou přírodních věd, nevyvolávalo mnoho morálních problémů. Ty nastaly až v době, kdy se začaly provádět pokusy s myslícími bytostmi, tedy s člověkem tak, jak je to dnes běžné v lékařském výzkumu.

Experimenty s lidmi nutně vyvolávají otázky na nejcennější co člověk má, a to je lidská důstojnost a nedotknutelnost lidského života. Je zajímavé, že otázky lidské důstojnosti

většinou nevyžadují vysvětlování, zatímco zdůvodnění zásahu do nedotknutelnosti života ano.

Je třeba zdůvodnit, proč si dovoluujeme zasahovat do této nedotknutelnosti. Vždy se objeví poměrování, zda to, co je obětováno, je dostatečně vyváženo přínosem. Zda je „obět“ úměrná přínosu.

Je evidentní, že v uvedeném kontextu může dojít ke konfliktu mezi jedincem a společností, mezi individuálním a společným dobrem. Jedná se o možný konflikt mezi právem jedince a právy společnosti. Zde si je nutno uvědomit, že jedinec je vždy konkrétní a základní dobro pro něj je známé. Na druhé straně společnost a její dobro je pojem daleko abstraktnější.

Dnes je pokrok uznávaným zájmem společnosti a jestliže věda je nutným nástrojem pokroku a výzkum (v našem případě klinický) je nutným nástrojem vědy, pak je zřejmé, že experiment s lidskými subjekty se stal zájmem společnosti. Ale protože se nejedná o skutečné právo, ale spíše o jakýsi morální nárok, je nezbytné a dá se říci nadřazené rozhodnutí daného jedince, tedy jeho souhlas.

Není pochyb o tom, že zdraví a život jsou velké hodnoty. Lékaři jim slouží přímo, výzkumní pracovníci nepřímo – aplikací svých experimentálních poznatků.

Pokud jde o rozhodování o realizaci výzkumu, pak leží největší odpovědnost na samotném vědci – lékaři – výzkumníkovi. Ten by měl být patřičně vospělý nejen odborně, ale i morálně. Většinou se však jedná o člověka osobně zainteresovaného, který se dostává do vnitřního konfliktu s osobní motivací, kterou může být priorita objevu, osobní kariéra, odměna atd. Nebo se může projevit „profesní slepota“ a navíc – všichni jsme jen lidé a možnost selhání hrozí všude. Je známo nemálo selhání i v medicíně, a proto je snaha minimalizovat toto selhání lidského faktoru i pomocí posuzování výzkumných projektů dalšími osobami, a to zejména členy etických komisí a dalších posuzovacích autorit (např. SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv).

Za vědeckou kvalitu obvykle zodpovídá autor projektu a zadavatel (navrhovatel). V případě grantových úkolů je projekt posuzován ještě odbornými oponenty, se kterými příslušné agentury spolupracují. Vždy by to měli být specialisté v příslušném oboru.

Odborná stránka tedy není hlavním předmětem hodnocení EK. Ta by měla pouze posoudit, zda předpokládaný vědecký přínos plánovaného výzkumu je oprávněný a zda projekt není samoučelný.

Aby EK mohla takové posouzení udělat, měla by mít ve svých řadách zkušené odborníky nebo alespoň možnost konzultace s takovými odborníky.

Doklady o etice v medicínském výzkumu sahají do poloviny 20. století, ale úvahy o nich ještě do předválečné historie (zákon z roku 1935 v Německu). Z historických dokumentů s dopadem na současnost je možno za významný považovat Norimberský kodex a snad nejčastěji citovanou Helsinskou deklaraci⁽²⁾, která doznala několik úprav a doplnění (poslední v roce 2000 v Edinburgu).

Respektováním těchto a pozdějších souvisejících dokumentů je zaručeno právo každého člověka rozhodovat o své účasti v lékařském výzkumu, ale teprve umožněním realizace rozhodnutí může být tato myšlenka naplněna.

Při etických úvahách o klinickém výzkumu je třeba vycházet z respektování a ochrany důstojnosti, integrity, lidských práv a blaha osob, které se výzkumu podrobují.

Tyto zájmy je třeba vždy upřednostňovat před zájmy vědeckými a společenskými.

Vždy musí být zajištěna odpovídající vědecká a etická kvalita výzkumu, jeho důvěryhodnost a prevence nekalých nebo chybných postupů.

Při etických úvahách o výzkumu na lidských bytostech resp. v celém biomedicinském výzkumu je prioritou člověk, častěji nemocný pacient, méně často zdravý dobrovolník.

Z etického pohledu by neměl být rozdíl v nahlížení na výzkumný projekt v závislosti na autorovi nebo předkladateli. Při etickém posuzování by nemělo být rozhodující, zda autorem výzkumného plánu je výzkumná instituce, klinický pracovník nebo farmaceutická firma.

Vždy by měla být maximálně respektována práva pacientů i zdravých dobrovolníků na autonomii a minimální podstupované riziko.

Úloha EK spočívá zejména v kontrole dodržení práv a v zodpovědném posouzení rizika, do kterého subjekt hodnocení vstupuje, a které není většinou sám schopen posoudit. Jen málo subjektů je schopno zhodnotit míru rizika. Tento handicap nemusí vždy souviset s úrovní vzdělání, ale u nemocných je tato schopnost ještě snížena v důsledku zdravotního stavu, u zdravých dobrovolníků může být ovlivněna také finanční motivací.

EK by měla proto mít v rozhodovacím procesu hlavní úlohu, kterou jí také právní předpisy v případě KH léčiv a zdravotnických prostředků ukládají.

Stejně důležité by ale mělo být posouzení EK i u ostatních typů klinického výzkumu.

Aby mohla EK posoudit co nejobektivněji míru rizika pro SH, měla by se při svém schvalování zabývat kvalitou dokumentace, zejména protokolu projektu, dostatečnou mírou informací pro subjekt hodnocení. Zde je kladen důraz zvláště na zátěž či prospěch vyplývající z účasti ve výzkumu. Dále by se měla zabývat kvalitou a srozumitelností informovaného souhlasu, kvalitou pojištění či odškodnění újmy na zdraví v důsledku účasti v klinickém výzkumu a v neposlední řadě i předpoklady výzkumného pracovníka a pracoviště pro dostatečně kvalitní realizaci výzkumného záměru.

To vše by měla EK projednávat a rozhodovat nezávisle na svém zřizovateli, na zadavateli (autorovi) výzkumného záměru a na zkoušejícím. Jestliže se tedy proklamuje, že EK je nezávislá, pak je třeba tomu rozumět tak, že je nezávislá ve svém rozhodování. Pokud je členem EK osoba, která má osobní zájem na provádění projednávaného KH, pak je povinna se zdržet vyjádření k dané žádosti a pohlíží se na ni pro tento případ jako by nebyla členem EK.

Úloha EK nekončí vyslovením souhlasu s KH, ale EK by měla po celou dobu trvání KH sledovat jeho průběh a výsledky, zejména s ohledem na nežádoucí účinky, tedy na míru rizika a na respektování práv subjektů hodnocení po celou dobu trvání KH. V případě lékových studií je EK zákonem ukládáno vykonávat dohled nad průběhem KH nejméně jedenkrát za rok.

Na otázku „Jaké jsou EK v ČR?“ by odpověď mohla znít „velmi rozdílné“. Rozdíly je možno pozorovat jak v počtech členů, tak v zastoupení různých specialistů i v kvalitě své činnosti. Nejdále asi existují EK ve velkých nemocnicích a většinou mají také nejlepší podmínky pro svou činnost. Naopak, jak se zdá, jsou nejhůře organizovány EK pro jednotlivé privátní lékaře.

V ČR dosud neexistuje EK, která by schvalovala multicentrická KH pro více dislokovaných center a nebo pro privátní lékaře, kteří nemají vlastní EK. Tuto činnost občas přebírá EK Ministerstva zdravotnictví (EK MZ), ale vzhledem ke svému statutu nemá pro tuto činnost dostatečné kapacity. V ČR neexistují regionální EK, jak je známe z některých okolních zemí, kde je tím vyřešen problém EK u malých a privátních ZZ, i když je tato varianta diskutována již delší dobu.

V některých EK se může jako problém jevit také projednávání velkého množství grantových projektů, jejichž posuzování je značně časově náročné a dá se říci málo efektivní, protože se z nich nakonec uskuteční jen nepatrná část. Ve velkých nemocnicích a výzkumných ústavech tvoří grantové úkoly cca 50 % projednávaných žádostí.

Jestliže by měla EK projednat výzkumný projekt nejen na začátku, ale také zodpovědně provádět průběžný dozor, a tím dodržet, co jí zákon ukládá, je zřejmé, že k takové činnosti by musela mít vytvořeny podmínky. Většinou jiné podmínky, než za kterých dosud většina EK pracuje. Ne všechny etické komise mají podmínky pro svou činnost takové, aby ji mohly provádět dostatečně zodpovědně, aby měly dostatek času pro svá jednání a dostatek lidí, kteří by se chtěli této činnosti věnovat a v ní se vzdělávat.

Ustanovením, složením a činností etické komise se podrobně zabývá vyhláška MZd a MZ.

Zřizovatel, kterým může být zdravotnické zařízení nebo MZd, ustavuje předsedu a ostatní členy komise písemně tak, aby měli kvalifikaci a zkušenost posuzovat a hodnotit předkládané klinické hodnocení z hlediska vědeckého, lékařského a etického.

Tyto požadavky znamenají, že alespoň některými členy etických komisí by měli být lidé se zkušeností ve výzkumu, dále lékaři s různým zaměřením a všichni pak s dostatečným etickým citěním.

Protože ve většině našich nemocnic se provádějí klinická hodnocení léčivých přípravků, bylo by vhodné, aby členem etické komise byl farmakolog nebo ještě lépe klinický farma-

kolog. Tam, kde jsou častěji testovány zdravotnické prostředky, je výhodou mít v komisi technicky vzdělaného člena.

Pokud daný specialista není členem EK, je umožněno vyhláškou přizvat jej na jednání EK jako konzultanta. V tom případě se na něj vztahují ustanovení o zachování mlčenlivosti atd., jako na členy EK. Ze zřejmých důvodů (čas, odměna apod.) je výhodné, aby výše zmínění odborníci byli řádnými členy EK.

Podle obecných požadavků na složení EK je minimální počet členů pět a horní hranice není stanovena. Dle zkušeností velkých nemocnic je výhodnější vyšší počet členů a zastoupení různých odborníků. Protože by nejméně jedním členem komise měla být osoba, která není v pracovním poměru nebo v závislém postavení ke zřizovateli. Je výhodné, když tato osoba má právní vzdělání nebo postgraduální vzdělání ve správné klinické praxi, nebo praktické zkušenosti z organizování klinických hodnocení. V ČR je často diskutováno členství nevysokoškolsky vzdělaného laika v EK. Osobně se domnívám, že jeho účast v EK může být přínosem, pokud se nejedná o extremisticky zaměřenou osobu.

Požadavkům na činnost EK, jak je stanoví právní předpisy ČR, bude věnován samostatný článek.

V KH jsou odpovědnosti rozděleny mezi zadavatele, výzkumného pracovníka čili zkoušejícího, resp. jeho zaměstnavatele a subjekt hodnocení. Povídání o tom, o jaké druhy odpovědnosti se kdy jedná u jednotlivých zúčastněných, zda občansko-právní, pracovní-právní, trestně-právní, či morálně-právní, by bylo také na samostatný článek.

Faktem zůstává, že každý aktivní účastník v klinickém výzkumu odpovědnost má a nemůže se jí zříct.

Zatímco zadavatel se může o své povinnosti podělit se smluvními partnery a výzkumný pracovník si může vytvořit celý tým spolupracovníků, subjekt hodnocení je sám nezastupitelný a kromě morálky lékaře nebo výzkumného pracovníka by jej měla chránit i odpovědná rozhodování etických komisí.

Literatura

1. Haškovcová H. Lékařská etika. Galén 2002.
2. Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské účastníky. CIOMS 1993.
3. Munzarová M. Vybrané kapitoly z lékařské etiky IV – K etické problematice výzkumu za účasti lidských subjektů. LF MU v Brně 2000.
4. Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research. WHO 2000.
5. Payne J. Etické komise pro výzkum v medicíně (Zpráva ze semináře pořádaného Radou Evropy). Praktický lékař 1998; 78: 6.

O tom, že etika klinického výzkumu je diskutována celosvětově, svědčí mimo jiné i velké množství právních norem, které se této oblasti týkají.

Za kogentní právní a etické předpisy je dnes v ČR nutno považovat Zákon o léčivech (č. 79/1979), který byl novelizován v roce 2003; Zákon o zdrav. prostředcích (č.123/2000); Vyhlášku, kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv; Helsinskou deklaraci; Úmluvu na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny a Dodatkový protokol o zákazu klonování lidských bytostí; zanedlouho také Direktivu 2001/20 EC (GCP), kterou mají zpracovat do svých právních předpisů všechny země EU do roku 2003 – 4 a další související předpisy.

Jak je zřejmé, v oblasti etiky klinického výzkumu je jasně stanoven záměr, je také dostatečné množství právních norem, které zaručují práva a ochranu člověka ve výzkumu, ale zdá se, že ještě nejsou zcela vytvořeny podmínky pro jejich realizaci. V této souvislosti je někdy slyšet, že ochrana laboratorních zvířat v preklinickém experimentu je zajišťována důsledněji, než ochrana pacienta v klinické studii.

Pokud chceme, aby klinický výzkum poskytoval záruky jak vědecké, tak také etické, je úloha EK důležitá nejen u lékových klinických hodnocení, ale v celé oblasti klinického výzkumu a tedy také u grantových úkolů.

I v dnešním světě, nebo právě dnes, je třeba hledat správnou míru využití vědy pro člověka a ne proti němu.

Použité zkratky: EK - etická komise, IS - informovaný souhlas, SH - subjekt hodnocení, SÚKL - Státní ústav pro kontrolu léčiv, GCP - Good Clinical Practice, KH - klinické hodnocení, ZZ - zdravotnické zařízení.

6. Šetka J. Zamyšlení nad prací etických komisí. Praktický lékař 1994; 74: 5.

7. Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny a Dodatkový protokol o zákazu klonování lidských bytostí. 2001.

*MUDr. Věra Strnadová, CSc.
ZAK-Pharma Services s.r.o.
Páteří 7, 635 00 Brno
e-mail: vstrnadova@zakpharma.cz*