

**Mezinárodní etické směrnice
pro biomedicínský výzkum
zahrnující lidské subjekty**

ČESKÁ VERZE



Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum s lidskými subjekty

Vypracované Radou mezinárodních organizací lékařských věd (CIOMS)
ve spolupráci se Světovou organizací (WHO)



Ženeva 2016

Copyright © 2016 by the Council for International Organizations of Medical Sciences
(CIOMS) ISBN 978-929036088-9

Originál publikace CIOMS lze získat přímo od:

CIOMS, P.O. Box 2100, CH-1211 Geneva 2, Švýcarsko,

tel.: +41 22 791 6497, www.cioms.ch, e-mail: info@cioms.ch.

Publikace CIOMS jsou také dostupné prostřednictvím Světové zdravotnické organizace,
WHO Press, 20 Avenue Appia, CH-1211 Geneva 27, Švýcarsko.

Českou verzi na adrese www.forumek.cz (forumek@seznam.cz)

Překladatel: Mgr. Bc. Slavomír Míča, Ph. D.

Recenzenti: MUDr Věra Strnadová, CSc.

MUDr Josef Šedivý, CSc.

Obsah

PŘEDMLUVA	8
O CIOMS	8
První verze Směrnic CIOMS (1982)	8
Druhá verze pokynů CIOMS (1993)	8
Třetí verze pokynů CIOMS (2002)	8
Epidemiologické pokyny (2009)	8
Čtvrtá verze pokynů CIOMS (2016)	9
Proces revize verze 2002	9
Rozsah verze 2016	9
Spolupráce s WHO	9
Mezinárodní konzultace a vzájemné hodnocení	10
Získávání a syntéza důkazů	11
Preambule	12
Předmluva k českému vydání	13
Směrnice 1: Vědecký a společenský přínos a respektování práv	14
Směrnice 2: Výzkum prováděný v prostředích s nízkými zdroji	16
Směrnice 3: Spravedlivé rozložení přínosu a zátěže při výběru jednotlivců a skupin pro účast ve výzkumu	19
Směrnice 4: Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu	20
Směrnice 5: Výběr kontrolní skupiny v klinických studiích	26
Směrnice 6: Péče o zdravotní potřeby účastníků výzkumu	30
Směrnice 7: Zapojení komunity	34
Směrnice 8: Spolupráce a budování kapacit pro výzkum a jeho posuzování	36
Směrnice 9: Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas	38
Směrnice 10: Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu	42
Směrnice 11: Sběr, uchovávání a použití biologických materiálů a souvisejících údajů	45
Směrnice 12: Sběr, uchovávání a použití údajů ve zdravotnickém výzkumu	50
Směrnice 13: Odměny a kompenzace pro účastníky výzkumu	56
Směrnice 14: Léčba a kompenzace poškození vzniklých v souvislosti s výzkumem	58
Směrnice 15: Výzkum zahrnující zranitelné osoby a skupiny	60
Směrnice 16: Výzkum zahrnující dospělé osoby neschopné poskytnout informovaný souhlas	62
Směrnice 17: Výzkum zahrnující děti a dospívající	65
Směrnice 18: Ženy jako účastnice výzkumu	69
Směrnice 19: Těhotné a kojící ženy jako účastnice výzkumu	71

Směrnice 20: Výzkum v podmínkách živelných katastrof a epidemií.....	73
Směrnice 21: Klastrové a randomizované studie	77
Směrnice 22: Využití údajů získaných v online prostředí s použitím digitálních nástrojů ve zdravotnickém výzkumu	80
Směrnice 23: Požadavky na zřízení etických komisí a na jejich posuzování protokolů.....	83
Směrnice 24: Veřejná odpovědnost za biomedicínský výzkum.....	86
Směrnice 25: Střet zájmů	89
Příloha 1: Položky, které má obsahovat protokol (nebo související dokumenty) o biomedicínském výzkumu s lidskými subjekty	93
Příloha 2: Získávání informovaného souhlasu: nezbytné informace pro potenciální účastníky výzkumu	96
Příloha 3: Pracovní skupina CIOMS pro revizi Mezinárodních směrnic pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské subjekty z roku 2002.....	98
Příloha 4: Konzultanti	100

PŘEDMLUVA

O CIOMS

CIOMS je mezinárodní nevládní organizace oficiálně spojená se Světovou zdravotnickou organizací (WHO). Byla založena pod záštitou WHO a Organizace pro vzdělání, vědu a kulturu (UNESCO) v roce 1949. Mezi její funkce patří udržování spolupráce s OSN a jejími specializovanými agenturami, zejména s UNESCO a WHO.

První verze Směrnice CIOMS (1982)

CIOMS zahájila svou práci na etice v biomedicíně výzkumu ve spolupráci s WHO na konci 70. let minulého století. V souvislosti s tím se CIOMS rozhodl připravit ve spolupráci s WHO Směrnice. Cílem těchto Směrnic bylo (a stále je) poskytnout mezinárodně prověřené etické zásady a podrobný komentář ke způsobu, jakým by se měly uplatňovat univerzální etické zásady, se zvláštní pozorností k provádění výzkumu v prostředí s nízkými zdroji. Výsledek spolupráce CIOMS s WHO byl nazván Navrhované mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské subjekty.

Druhá verze pokynů CIOMS (1993)

Následně vypukla pandemie HIV/AIDS a v tomto období vznikly návrhy na rozsáhlé studie prevence a léčby této choroby. Tyto události vyvolaly nové etické problémy, které při přípravě navržených směrnic nebyly brány v úvahu. Existovaly i další faktory: rychlý pokrok v medicíně a biotechnologiích, změny ve výzkumných postupech, jakými byly např. mezinárodní multicentrické studie, experimenty zahrnující zranitelné skupiny obyvatel a také nový pohled na prostředí s vysokými i nízkými zdroji, kde výzkum zahrnující lidské subjekty by mohl být účastníkům prospěšnější než neléčení. Helsinská deklarace Světové lékařské asociace byla v 80. letech dvakrát revidována – v letech 1983 a 1989. Bylo načase revidovat a aktualizovat směrnice z roku 1982 a tohoto úkolu se ujal CIOMS ve spolupráci s WHO a jejím Globálním programem pro boj proti epidemii AIDS. Výsledkem bylo vydání dvou sad směrnic: Mezinárodní směrnice pro etický dohled nad epidemiologickými studiemi v roce 1991 a Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské subjekty v roce 1993.

Třetí verze pokynů CIOMS (2002)

Po roce 1993 vyvstaly etické problémy, pro které směrnice CIOMS z roku 1993 neměly žádná konkrétní ustanovení. Týkaly se hlavně externě sponzorovaných klinických studií prováděných v prostředí s nízkými zdroji. Obzvláště znepokojivým jevem se stalo použití jiného komparátoru než zavedeného účinného zásahu používaného v prostředí s nízkými zdroji. Komentátoři se k tomuto problému postavili na opačné strany. Tato debata si vyžádala revizi a aktualizaci pokynů z roku 1993. CIOMS uspořádal konzultační jednání zahrnující osm vyžádaných přednášek. Po této schůzce byla zřízena pracovní skupina, která po dobu dvou let pracovala na zveřejněném návrhu zahrnujícím žádost o připomínky. Proces revize byl dokončen v roce 2002.

Epidemiologické pokyny (2009)

Proces revize verze pokynů pro biomedicínský výzkum z roku 1993 jasně ukázal, že vývoj v etickém posuzování všech typů výzkumu využívajících lidské subjekty měl potenciální možné dopady pro Pokyny pro epidemiologické studie z roku 1991. Navíc rostoucí uznání důležitosti epidemiologického výzkumu pro zlepšení veřejného zdraví zdůraznilo, že je nezbytné uvést Směrnice z roku 1991 do souladu s aktuálním nahlížením na etiku a lidská práva. V roce 2003

proto CIOMS zřídil speciální skupinu, která měla zvážit, jakým způsobem by se stávající etické pokyny pro epidemiologické studie měly aktualizovat. Pro zajištění důsledného uplatňování etických zásad na všechny typy výzkumu se tato speciální skupina rozhodla připravit Dodatek k dokumentu z roku 2002, který by se zabýval zvláštnostmi epidemiologických studií. V únoru 2006 byl návrh Dodatku zveřejněn na webových stránkách CIOMS a pro zúčastněné strany se otevřela možnost se k němu vyjádřit. Odezva skupin a jednotlivců zapojených do biomedicínského výzkumu byla převážně pozitivní, nicméně mnozí namítali, že epidemiologové nejsou dostatečně obeznámeni s pokyny z roku 2002, a proto by považovali za obtížné neustále studovat jak dodatek týkající se epidemiologie, tak dokument o biomedicínském výzkumu. Nakonec tedy konečná verze Směrnic (2009) spojila oba dokumenty do jednoho.

Čtvrtá verze pokynů CIOMS (2016)

Na svém výročním zasedání v roce 2009 Výkonný výbor CIOMS zvážil vhodnost revize Etických směrnic CIOMS pro biomedicínský výzkum. Od roku 2002 došlo k několika změnám včetně zvýšeného důrazu na důležitost překladu výzkumu; potřeby objasnit, co se považuje za férově vedený výzkum v prostředí s nízkými zdroji; větší důraz na zapojení komunit do výzkumu; vědomí, že vyloučení potenciálně zranitelných skupin mělo v mnoha případech za následek špatnou „evidence base“ (důkazní základnu) a nárůst výzkumu velkých objemů dat. Navíc se v té době znovu revidovala Helsinská deklarace z roku 2008. Výkonný výbor se proto rozhodl nejprve prozkoumat potřebnost takové revize.

Proces revize verze 2002

V roce 2011 se Výkonný výbor CIOMS rozhodl zřídít pracovní skupinu pro revizi pokynů CIOMS a financovat její činnost z interních prostředků. Tato skupina se od září 2012 do září 2015 scházela vždy třikrát ročně. Prakticky všechny Směrnice prošly významnými revizemi. Některé směrnice byly sloučeny s jinými (například Směrnice č. 4 a 6 z roku 2002 se zabývaly informovaným souhlasem) a jiné byly nově vytvořeny (například Směrnice č. 20 o výzkumu v podmínkách živelných katastrof a epidemií). Pracovní skupina se dále rozhodla sloučit Směrnice CIOMS pro biomedicínský výzkum se Směrnicemi CIOMS pro epidemiologický výzkum. Zároveň tehdy epidemiolog, který byl rovněž členem pracovní skupiny, důkladně přečetl revize a zajistil tak epidemiologický pohled na danou problematiku.

Rozsah verze 2016

Pracovní skupina se rozhodla rozšířit rozsah pokynů z roku 2002 z „biomedicínského výzkumu“ na „zdravotnický výzkum“. Pracovní skupina považovala biomedicínský výzkum za příliš úzce vymezený termín, protože nezahrnuje např. výzkum zdravotnických údajů. Pracovní skupina současně uznala, že tento nový rozsah má také svá omezení. Příkladem takového vývoje je koncept systému Learning Healthcare System, který se pokouší integrovat formy výzkumu a zdravotní péče, který přesahoval rámec návrhu pracovní skupiny. Pracovní skupina rovněž uznala, že neexistuje žádný jasný rozdíl mezi etikou výzkumu sociálních věd, behaviorálními studii, dozorem nad veřejným zdravím a etikou jiných výzkumných činností. Stávající rozsah je omezen na klasické činnosti, které spadají do zdravotnického výzkumu lidských subjektů, jako je observační výzkum, klinické studie, biobanky a epidemiologické studie.

Spolupráce s WHO

Pokyny CIOMS se vždy vytvářely ve spolupráci s WHO. U stávajících Směrnic byla povaha a rozsah této spolupráce lépe definována díky společnému rozhodnutí dodržovat doporučení

Guidelines Review Committee WHO (GRC). Sem patří (i) popis postupu revize před jejím provedením; (ii) zajištění globálního zastoupení v pracovní skupině, tj. že bude vyvážená z pohledu pozic jednotlivých regionů všech zúčastněných stran, s jasně daným postupem podávání zpráv a řešení střetů zájmů; (iv) poskytování informací o procesu získávání a formování důkazů za účelem revize směrnic; a (v) zajištění nezávislého externího recenzního řízení konečné verze. GRC uznala, že mnoho „otázek určených k revizi“ nevyžaduje nutně úplné „systematické přezkoumání“ a hodnocení kvality, ale že je nutné zdokumentovat proces získávání informací.

Proces vývoje a revize těchto pokynů projednala GRC WHO. Sekretariát GRC přezkoumal konečný návrh těchto Směrnic a dospěl k závěru, že jelikož se tyto pokyny vztahují k hodnotám a morálním zásadám, byly z přezkumu GRC vyňaty. Součástí spolupráce s WHO byla revize návrhu Směrnic všemi úřady WHO (regionálními úřady a centrálou), jakož i síť center WHO pro spolupráci v oblasti bioetiky. Členové Výboru WHO pro etické posouzení výzkumu zkontrolovali celý dokument na dvou půldenních setkáních a poskytli rozsáhlé komentáře k návrhu verze r. 2015.

Mezinárodní konzultace a vzájemné hodnocení

V červnu 2014 uspořádala pracovní skupina během 12. světového kongresu Mezinárodní asociace pro bioetiku (IAB) v Mexico City symposium, během kterého představila klíčová témata a otevřela je k diskusi. Toto zasedání sloužilo jako jeden z prvků procesu mezinárodních konzultací k navrhované revizi Směrnic CIOMS. V listopadu 2014 se návrh revize projednal na Fóru výborů pro etické posouzení v Asijském a západním Pacifiku (FERCAP) v Manile na plenárním zasedání s více než 800 účastníky. Revize se rovněž projednávala ve dnech 17.–18. září 2015 v Kapském Městě na semináři Advanced Ethics Training in Southern Africa (ARESA) a v listopadu 2015 v Singapuru na CENTERS (Clinical Ethics Network & Research Ethics Support).

Konkrétní zpětnou vazbu jsme získali od členských organizací CIOMS a od členů národních etických komisí účastnících se Globálního summitu národních etických komisí (2014).

Na konci září 2015 pracovní skupina otevřela svůj návrh Směrnic pro veřejné připomínkování do 1. března 2016. Pracovní skupina obdržela připomínky od 57 různých institucí a organizací. V mnoha případech tyto komentáře připravilo několik osob z jedné instituce. Komentátoři zastupovali všechny části světa (viz příloha 4). Pracovní skupina obdržela více než 250 stran připomínek, od drobných redakčních problémů až po velmi podrobně zpracované komentáře. V červnu 2016 se pracovní skupina sešla naposledy.

Úzká spolupráce se Světovou lékařskou asociací během procesu revize zajistila, že konečný návrh textu byl v souladu s Helsinskou deklarací.

Na začátku října 2016 byl konečný návrh předložen Výkonnému výboru CIOMS, který tento text schválil na svém všeobecném zasedání v Ženevě v listopadu 2016.

Konečný návrh nahrazuje všechny předchozí verze etických pokynů CIOMS, a to jak v oblasti biomedicínského, tak epidemiologického výzkumu. Současně lze pokračovat ve výzkumných projektech, které byly eticky posouzeny na základě předchozích verzí pokynů, a to za podmínek stanovených v těchto předchozích verzích.

Reakce na pokyny jsou vítány a měly se posílat k rukám generálního tajemníka Rady pro mezinárodní organizace lékařských věd (CIOMS), P.O. Box 2100, CH-1211 Geneva 2, Švýcarsko; nebo e-mailem na info@cioms.ch.

Získávání a syntéza důkazů

V procesu revize byly jako zdroje pro další etické úvahy použity následující texty. V těchto diskusích hrály významnou roli autoritativní deklarace, zprávy a pokyny, jako je Norimberský kodex (1947), Všeobecná deklarace lidských práv Organizace spojených národů (1948), Mezinárodní pakt o občanských a politických právech Organizace spojených národů (1966), Belmontova zpráva (1979), Směrnice o správné klinické praxi (GCP) Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci léčiv pro humánní použití (ICH) (1996), Oviedská úmluva o lidských právech a biomedicině (Rada Evropy 1997), Všeobecná deklarace o bioetice a lidských právech UNESCO (2005), Etické úvahy UNAIDS/WHO v biomedicínských studiích prevence HIV (2007/2012), Standardy a provozní pokyny pro etické přezkoumání zdravotnického výzkumu s lidskými subjekty WHO (2011) a Helsinská deklarace Světové lékařské asociace (2013). Některé z těchto směrnic byly využity ve velké míře, zejména dokument UNAIDS/WHO (2012) pro Směrnicí 7 týkající se zapojení komunit.

Cenným zdrojem informací byly také učebnice, existující etické rámce pro výzkum lidských subjektů a zprávy o výzkumu zahrnujícím lidské bytosti. Pracovní skupina posuzovala články v hlavních etických časopisech (v abecedním pořadí), jako jsou *American Journal of Bioethics*, *Bioethics*, *BMC Medical Ethics*, *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, *Developing World Bioethics*, *Hastings Center Report*, *Journal of Bioethical Inquiry*, *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, *Journal of Law, Medicine and Ethics*, *Journal of Medical Ethics*, *Journal of Medicine and Philosophy*, *Medicine, Health Care and Philosophy*, jakož i články v předních lékařských nebo vědeckých časopisech, jako *BMJ*, *The Lancet*, *New England Journal of Medicine and Science*.

Souhrnné články byly použity třemi způsoby. Nejprve jsme hledali hlavní etické směrnice pro výzkum zahrnující lidské bytosti a učebnice pro etiku výzkumu, abychom identifikovali nová témata nebo hlediska ve stávajících debatách. Mnoho směrnic například obsahovalo prohlášení o biobankách, což byl jeden z důvodů sloučení pokynů CIOMS pro epidemiologický výzkum s pokyny pro biomedicínský výzkum.

V databázích *Embase* a *Medline* jsme vyhledávali souhrnné články a dokumenty s úzkými vztahy k určitým tématům. Například analýza složek (component analysis) (při regresní analýze za účelem odstranění méně účinných nezávislých proměnných) nebo čistý test rizika (net risk test) jsou dva relativně nové přístupy k hodnocení rizika a přínosu. Mezi bioetiky neexistuje shoda v tom, který z těchto přístupů je vhodnější. Pracovní skupina si o těchto přístupech přečetla příslušné dokumenty a rozhodla se jít střední cestou. Podobný proces proběhl v případě pojmu *zranitelnost*. V publikacích se poslední dobou objevuje shoda na tom, že zranitelnost již nelze aplikovat na celé skupiny. V důsledku toho pracovní skupina eliminovala skupinový přístup. Namísto toho se *Směrnice* zaměřují na charakteristiky, které vedou k tomu, že určité skupiny jsou považovány za zranitelné, a na konkrétní ochranu, která je v těchto situacích potřebná.

Za třetí byl proveden průzkum literatury zabývající se relativně novými tématy, jako např. opt-out postupy v biobankách nebo informování účastníků výzkumu o (ne)vyžádaných

zjištěních. Pracovní skupina přezkoumala příslušné dokumenty k těmto tématům a přijala odpovídající stanovisko.

Je důležité zdůraznit skutečnost, že jako výchozí bod pro další diskusi byla použita odborná literatura. Platnost etických postojů v těchto *Směrnících* nakonec závisí na síle argumentů, nikoli na četnosti etických stanovisek v literatuře.

Všechna rozhodnutí pracovní skupiny byla náležitě odůvodněná. Její členové projednávali veškeré návrhy na revizi jednotlivých textů osobně na jednáních a elektronicky v období mezi nimi. Členové skupiny se radili, dokud nedosáhli dobře podloženého konsenzu. Pokud se nepodařilo konsensu dosáhnout, zůstal v platnosti text předchozích *Směrníc* z roku 2002.

Preambule

Etické zásady uvedené v těchto *Směrnících* by se měly dodržovat při etickém posuzování výzkumných protokolů. Etické principy jsou považovány za univerzální. Kromě toho by se *Směrnice* měly vykládat jako celek. Některé směrnice obsahují odkazy na jiné směrnice. Účelem těchto odkazů je pomoci čtenáři snadněji se ve *Směrnících* orientovat. Ovšem pokud se v některých místech odkazy neuvádějí, neznamená to, že se některé jiné směrnice nedají v daném případě uplatnit.

Ačkoli se *Směrnice* zaměřují především na pravidla a zásady na ochranu lidí ve výzkumu, pro spolehlivé zajištění práv a osobního blaha lidí jsou zásadní mravní principy a právní ochrana.

Obecným pravidlem je, že sloveso „musí“ se v textu používá ke zdůraznění větší morální váhy požadavků ve srovnání s formulací „mělo by se“.

Pojem „biomedicínský výzkum“ v těchto *Směrnících* odkazuje na činnosti určené k rozvoji nebo přispění k zobecňujícím zdravotním znalostem v klasičtější oblasti výzkumu zahrnující lidské bytosti, jako např. observační výzkum, klinické studie, biobanky a epidemiologické studie. Obecné znalosti o zdraví se skládají z teorií, principů nebo vztahů, případně souhrnu informací, na kterých jsou ve vztahu ke zdraví založeny; přičemž takové znalosti je možné potvrdit uznávanými vědeckými metodami – pozorováním a dedukcí.

Tyto *Směrnice* se týkají výzkumu zahrnujícího lidské subjekty. Použití tohoto termínu se napříč bioetickou literaturou liší. V tomto dokumentu se termíny „lidské bytosti“, „účastníci výzkumu“ a „lidské subjekty“ používají zaměnitelně.

Pokrok směrem ke světu, kde se všichni mohou těšit z optimálního zdraví a zdravotní péče, zásadně závisí na všech druzích výzkumu, včetně výzkumu zahrnujícího lidské subjekty.

PŘEDMLUVA K ČESKÉMU VYDÁNÍ

Obvykle v desetiletých cyklech zveřejňuje Rada mezinárodních organizací lékařských věd (CIOMS) aktualizovanou verzi Mezinárodních etických směrnic pro biomedicínský výzkum s lidskými subjekty.

Tento text navazuje na „International Ethical Guidelance for Biomedical Research Involving Human Subjects“ z roku 2002 a reaguje na převratné změny, které přineslo 21.století. To, co ještě v polovině dvacátého století vypadalo jako sci-fi, se dnes stává reálnou možností v diagnostice i v terapii. Zavádění nových léčebných postupů a nových léčivých přípravků klade také vyšší nároky na etické komise, které se ke klinickému výzkumu nových postupů a přípravků musí vyjadřovat.

Fórum českých etických komisí (FoEK) získalo od CIOMS souhlas s překladem do češtiny od generálního sekretariátu CIOMS: Lembit Rägo, MD, PhD Secretary-General, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), <https://cioms.ch/> a tento překlad je nyní k dispozici.

Poděkování patří zejména MUDr. Josefu Šedivému a MUDr. Věře Strnadové, kteří se věnovali velmi pečlivě korektuře českého překladu. Finální česká verze byla odsouhlasena výborem FoEK.

Fórum českých etických komisí

www.forumek.cz

Směrnice 1:

Vědecký a společenský přínos a respektování práv

Etická odůvodnitelnost provádění biomedicínského výzkumu u lidí spočívá v jeho vědeckém a společenském přínosu, tj. ve vyhlídce získání znalostí a postupů nezbytných k ochraně a podpoře lidského zdraví. Pacienti, zdravotničtí odborníci, výzkumní pracovníci, autoři strategií, představitelé institucí veřejného zdraví, farmaceutické společnosti a další spoléhají na výsledky výzkumu, pokud jde o činnosti a rozhodnutí, které mají dopad na zdraví jednotlivce a veřejnosti, dobré životní podmínky a využití omezených zdrojů. Vědci, sponzoři, etické výbory a zdravotní úřady proto musí zajistit, aby navrhované studie byly vědecky podložené, stavěly na odpovídajících předchozích znalostech a aby existovala co největší šance, že přinesou cenné informace.

Přestože vědecký a společenský přínos jsou základními důvody pro provádění výzkumu, mají výzkumní pracovníci, sponzoři, etické komise a zdravotnické úřady morální povinnost zajistit, aby veškerý výzkum probíhal způsobem, který dodržuje lidská práva a který respektuje, chrání a je spravedlivý vůči účastníkům výzkumu a komunitám, v nichž je prováděn. Vědecký ani společenský přínos nemohou opravňovat špatné zacházení nebo nespravedlnost páchanou na účastnících výzkumu nebo hostitelských komunitách.

Komentář ke Směrnici 1

Všeobecná hlediska. Aby byl výzkum týkající se lidského zdraví, a to včetně výzkumu zacházejícího se vzorky lidské tkáně nebo údaji, eticky přípustný, musí mít společenský přínos. Vědecký a sociální přínos výzkumu lze obtížně kvantifikovat, nicméně je obvykle založen na třech faktorech: na kvalitě informací, které mají být získány; dále na jeho důležitosti pro závažné zdravotní problémy a na jeho příspěvku k vytváření nebo hodnocení zásahů, strategií nebo postupů, které podporují zdraví jednotlivce nebo veřejnosti. Pro společenský přínos výzkumu v oblasti zdraví je zásadní, aby jeho provedení bylo vědecky podloženo a aby poskytoval možnosti pro získání informací, které by jinak nebyly dostupné. Například tzv. „zaváděcí studie“ tento požadavek porušují, pokud je jejich cílem přimět klinické lékaře účastníci se takové studie, aby spíše předepisovali nový lék, než aby získali znalosti o výhodnosti takových zásahů.

Společenský přínos. Společenský přínos se týká důležitosti informací, které studie pravděpodobně přinese. Informace mohou být důležité z důvodu jejich přímé významnosti, pokud jde o pochopení závažného zdravotního problému nebo zásahu do něj nebo z důvodu jejich očekávaného přínosu pro výzkum, který pravděpodobně může podpořit zdraví jednotlivce nebo veřejnosti. Důležitost těchto informací se může lišit v závislosti na významu dané potřeby v oblasti zdravotní péče, originalitě a očekávaných přínosech daného postupu, výhodnosti alternativního řešení problému a na dalších hlediscích. Například dobře navržená klinická studie v pozdní fázi by mohla postrádat společenský přínos, pokud by její výstupy nesouvisely s klinickým rozhodováním, takže kliničtí lékaři a autoři strategií nebudou pravděpodobně měnit své postupy na základě zjištění dané studie.

Ačkoliv ve vědeckém výzkumu hraje opakování důležitou roli, tak dobře navržené studie, které ale nejsou dostatečně originální, mohou rovněž postrádat společenský přínos.

Výzkumní pracovníci, sponzoři, etické komise a příslušné zdravotnické úřady, jako jsou regulátoři a tvůrci strategií, musí zajistit, aby studie měla dostatečný společenský přínos, aby

tak odůvodnili související rizika, náklady a zátěž. Zejména musí existovat dostatečný společenský přínos, který odůvodní rizika pro účastníky studií, u nichž chybí výhled na potenciální individuální prospěch pro ně samé (viz Směrnice 4: *Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu*).

Vědecký přínos. Vědecký přínos se týká schopnosti studie přinést spolehlivé a platné informace, které jsou schopny prokázat stanovené cíle výzkumu. Požadavek vědeckého přínosu se vztahuje na veškerý výzkum v oblasti zdraví prováděný na lidských subjektech, bez ohledu na zdroj financování nebo stupeň rizika pro účastníky. Zčásti je to proto, že se různé zúčastněné strany (včetně pacientů, klinických lékařů, výzkumných pracovníků, tvůrců strategií, zadavatelů/sponzorů z výrobních firem a dalších) spoléhají na informace, které výzkum přinese, aby na jeho základě učinily rozhodnutí, která mají závažné dopady na zdraví jedince i veřejnosti. Například důkazy předložené v rané fázi výzkumu poskytují základ pro následující studie, ale jejich metodologické nedostatky mohou nasměrovat slibné cesty výzkumu špatným směrem a promrhat tak cenné zdroje. Mnoho dalších forem výzkumu, jako jsou klinická hodnocení, výzkum zdravotnických systémů, epidemiologické studie nebo post-marketingové studie, přináší data relevantní pro klinická rozhodování, zdravotní a sociální politiku nebo přidělování prostředků. Zajistit, aby studie dodržovaly vysoké vědecké standardy, je nezbytným požadavkem pro zachování integrity výzkumné instituce a její schopnosti plnit společenské poslání.

Přestože kvalita informací, které přináší výzkum, zásadním způsobem závisí na vědeckém přínosu studie, vědecký přínos sám o sobě nečiní danou studii společensky přínosnou. Příkladem je studie, která je pečlivě navržena, ale postrádá společenský přínos, pokud už byla daná výzkumná otázka úspěšně vyřešena v jiném předchozím výzkumu. Studie však nemůže být společensky přínosná bez vhodných a důkladných výzkumných metod použitých k řešení dané otázky. Jinými slovy řečeno: vědecký přínos je nezbytnou, ale nikoli dostatečnou podmínkou společenského přínosu výzkumu v oblasti zdravotnického výzkumu.

Kvalifikace výzkumných pracovníků. Zadavatelé/sponzoři, výzkumní pracovníci a etické komise musí zajistit, aby všichni výzkumní pracovníci byli kvalifikováni na základě svého vzdělání a zkušeností tak, aby daný výzkum dokázali provést odborně a podle morálních zásad. To zahrnuje i absolvování příslušného etického vzdělávání a školení. Kvalifikace výzkumných pracovníků musí být náležitě popsána v materiálech předložených etické komisi (Příloha 1).

Respektování práv a prospěchu jednotlivce. Přestože společenský přínos výzkumu je nezbytnou podmínkou pro jeho etickou přijatelnost, sám o sobě není postačující. Výzkum zahrnující lidské subjekty se musí provádět způsobem, který prokazuje ohled a péči o práva a prospěch jednotlivých účastníků i komunit, u nichž se výzkum provádí. Tento ohled a péče se projevují v požadavcích na informovaný souhlas, zajištění minimalizace rizik a jejich přiměřenosti s ohledem na význam výzkumu a v dalších požadavcích uvedených v tomto dokumentu. Výzkum musí postupovat s citem v otázkách spravedlivého přístupu a férovosti. Toto hledisko se projevuje při výběru osob, jejichž zdravotní potřeby se zkoumají, v rozložení rizik, zátěže a očekávaných přínosů jednotlivých studií, a také v tom, kdo bude mít přístup ke všem výsledným poznatkům a postupům. O těchto a dalších etických aspektech výzkumu se diskutuje v následujících směrnících a komentářích. Protokol o výzkumu předložený k etickému projednání musí v případě potřeby zahrnovat položky uvedené v Příloze 1 a při provádění výzkumu se musí pečlivě dodržovat.

Rozšíření výsledků výzkumu. Rozšíření výsledků je zásadní pro dosažení společenského přínosu. Důležitost rozšíření vědeckých informací, včetně negativních zjištění, je projednána ve Směrnici 23: *Požadavky na zřízení etických komisí a na jejich posuzování protokolů.*

Směrnice 2:

Výzkum prováděný v prostředích s nízkými zdroji

Před započítáním plánování týkajícího se provádění výzkumu v populaci nebo komunitě s omezenou dostupností zdrojů musí zadavatel/sponzor, výzkumní pracovníci a příslušný úřad veřejného zdraví zajistit, aby výzkum odpovídal zdravotním potřebám nebo prioritám těch komunit nebo populací, v nichž bude prováděn.

Zadavatelé/sponzoři a výzkumní pracovníci musí v rámci své povinnosti také:

- všemožnými prostředky ve spolupráci s vládou a dalšími významnými zúčastněnými stranami, vynaložit maximální úsilí, aby veškeré vyvinuté postupy, získané znalosti nebo výsledky byly co nejdříve zpřístupněny obyvatelstvu nebo komunitě, v níž se výzkum provádí, a pomáhat při budování místních výzkumných kapacit. V některých případech by za účelem zajištění celkového spravedlivého rozdělení prospěchu a zátěže plynoucích z výzkumu měly být obyvatelstvu nebo komunitě poskytnuty další výhody, jako jsou investice do místní zdravotní infrastruktury; a
- konzultovat s příslušnými komunitami a zapojovat je do tvorby plánů týkajících se jakékoliv intervence nebo dostupného vyvíjeného produktu, včetně odpovědnosti všech příslušných zúčastněných stran.

Komentář ke Směrnici 2

Všeobecná hlediska. Tato směrnice se týká prostředí, jejichž zdroje jsou natolik omezené, že daná populace může být zranitelná k jejímu využití zadavateli/sponzory a výzkumnými pracovníky z bohatších zemí a komunit. Použité etické standardy by neměly být o nic méně přísné, než by byly při výzkumu prováděném v prostředí s vysokými zdroji. Pro zajištění, aby lidé v prostředí s omezenou dostupností zdrojů získali spravedlivý prospěch ze své účasti na biomedicínském výzkumu, vyžaduje tato Směrnice zjištění hodnoty sociálního přínosu pro danou komunitu. Prostředí s omezenou dostupností zdrojů by se nemělo vykládat v úzkém slova smyslu jen jako země s omezenou dostupností zdrojů. Podobná prostředí mohou existovat také v zemích se středními a vysokými příjmy. Navíc se nastavení daného prostředí může v čase měnit, čili nemusí být nadále považováno za prostředí s omezenou dostupností zdrojů.

Citlivost výzkumu reagovat na zdravotní potřeby nebo priority. Požadavek citlivosti výzkumu lze splnit průkazem skutečnosti, že je zapotřebí výzkumu, který poskytne nové znalosti o nejlepších způsobech řešení zdravotních problémů v dané komunitě nebo regionu. Tam, kde komunity nebo autoři strategií určili, že výzkum konkrétních zdravotních potřeb představuje pro veřejné zdraví prioritu, studie zabývající se takovými potřebami zajišťují společenský přínos pro danou komunitu nebo obyvatelstvo a jsou tudíž schopny reagovat na jejich zdravotní potřeby. Obavy týkající se citlivosti výzkumu by mohly záviset na tom, nakolik jsou informace, které má daná studie přinést, významné pro danou komunitu. Otázka týkající se této schopnosti může být nastolena například v případech, kdy je plánována studie nového opatření pro komunitu, ve které ještě účinné zásahy do zdravotního stavu nejsou zavedeny a nový zásah má vlastnosti, které by se v této komunitě obtížně zaváděly. V

takových případech musí výzkumníci a zadavatelé/sponzoři zvážit, zda by se studie nemohla provést způsobem, který by odpovídal místním zdravotním potřebám. Pokud jsou znalosti, které mají být získány z výzkumu, určeny primárně ve prospěch jiných populací, než které jsou zapojeny do výzkumu, je požadavek na tuto citlivost výzkumu porušen. V takových případech výzkum vyvolává závažné obavy týkající se spravedlivého rozdělení přínosů a zátěže při výběru osob a skupin účastníků výzkumu (viz Směrnice 3: *Spravedlivé rozdělení přínosu a zátěže při výběru jednotlivců a skupin pro účast ve výzkumu*).

Účelem některých výzkumů je přinášet informace týkající se zdravotních potřeb lidí v prostředí s omezenou dostupností zdrojů, ale neprovádí se v populaci, která z nich může mít užitek. Výjimkou z obecného pravidla stanoveného v této Směrnici mohou být takové studie odůvodněné, jestliže úsilí vedoucí k získání informací týkajících se významných zdravotních potřeb lidí v prostředí s omezenou dostupností zdrojů představuje důležitý projev solidarity se zatíženým obyvatelstvem. Například v průběhu epidemie eboly v roce 2014 byly provedeny studie první fáze klinického testování vakcín proti ebolě v komunitách s omezenou dostupností zdrojů, které nebyly ebolou postiženy

Povinnosti a plány. Pokud má výzkum významný potenciální individuální prospěch pro obyvatelstvo nebo komunitu, odpovědnost za zpřístupnění jakéhokoli zásahu nebo vyvinutého produktu pro tuto populaci se dělí mezi výzkumné pracovníky, zadavatele/sponzory, vlády a občanskou společnost. Z tohoto důvodu musí vyjednávání mezi zúčastněnými stranami zahrnovat zástupce dané komunity nebo země, případně i vlády dané země, ministerstva zdravotnictví, místních zdravotnických orgánů, příslušných vědeckých a etických skupin, jakož i členů komunit, z nichž jsou vybíráni účastníci výzkumu, dále držitelé patentů, pokud jimi není zadavatel/sponzor, a nevládní společnosti a skupiny podporující zdraví. Jednání se musí zabývat infrastrukturou zdravotní péče, která je nezbytná pro bezpečné a přiměřené použití jakéhokoli vyvinutého postupu nebo produktu. V případě potřeby se musí rovněž zvážit pravděpodobnost a podmínky povolení k distribuci a rozhodnutí týkající se plateb, licenčních poplatků, subvencí, technologií a duševního vlastnictví, jakož i distribučních nákladů, pokud takové informace nejsou chráněny. Plán na zajištění dostupnosti a distribuce úspěšných produktů může vyžadovat spolupráci s mezinárodními organizacemi, vládami dárcovských zemí a bilaterálními agenturami, organizacemi občanské společnosti a soukromým sektorem. Již od počátku výzkumu je třeba usnadnit místní zdravotnické infrastruktuře možnost aplikovat výsledky výzkumu hned po jeho dokončení.

Dostupnost pro komunity a populace po dokončení výzkumu. I když výzkum řeší otázku, která má společenský přínos pro danou komunitu nebo populaci, kde je prováděna, komunita nebo populace nebudou mít z úspěšného výzkumu užitek, pokud jim nebudou dostupné znalosti a intervence vyplývající z tohoto výzkumu, a pokud jeho produkty nebudou rozumně oceněny. Plány týkající se dostupnosti výsledků a produktů po dokončení výzkumu mají být předmětem zvláštní pozornosti u výzkumu prováděného v prostředích s omezenou dostupností zdrojů, kde vládám chybí prostředky nebo infrastruktura k tomu, aby mohly být tyto produkty široce dostupné.

Je nepravděpodobné, že by zkoumaný lék byl obecně k dispozici pro danou komunitu nebo populaci dříve než po ukončení studie, protože jej může být nedostatek a ve většině případů by nemohl být obecně dostupný, dokud jej neschválí příslušný regulační orgán pro léčiva. Jiné úspěšné výsledky výzkumu, které nevyžadují schválení regulační autoritou, by však měly být zavedeny co nejdříve. Příkladem je zavedení mužské obřízky v zemích vysoce zatížených

onemocněním HIV. Výzkum prokázal významný preventivní účinek mužské obřízky, načež byly v několika zemích zavedeny programy nabízející mužskou obřízku.

Pokud jsou výsledkem spíše vědecké znalosti než komerční produkt, nemusí být nutné komplexní plánování nebo vyjednávání mezi příslušnými zúčastněnými stranami. Musí však existovat záruka, že získané vědecké poznatky budou uveřejněny a že budou dostupné ve prospěch obyvatelstva. Za tímto účelem musí být dosaženo dohody s místní komunitou o formě takového uveřejnění. Jedním příkladem může být studie, která zkoumá, proč některá onemocnění jako vrozené defekty nervové soustavy jsou častější v určité populaci. Dalším příkladem by mohla být vzdělávací studie o potravinách, která jíst nebo se jim vyhýbat pro podporu nebo udržení zdraví.

Tyto požadavky na dostupnost pro komunity či populace po dokončení studie se nesmí vykládat tak, aby vylučovaly studie určené k vyhodnocení nových terapeutických postupů. Příkladem může být výzkum, jehož cílem je získat předběžné důkazy o tom, že lék nebo skupina léků pomáhá při léčbě nemoci, která se vyskytuje pouze v prostředích s nízkou dostupností zdrojů, tj. když by výzkum nemohl být proveden přiměřeně dobře ve více rozvinutých komunitách. Takový předběžný výzkum může být eticky odůvodněn dokonce i tehdy, pokud nebude existovat konkrétní produkt, který by mohl být zpřístupněn obyvatelstvu hostitelské země nebo komunity po ukončení předběžné fáze jeho vývoje. Jestliže daná představa je přesvědčivá, následné fáze výzkumu by mohly vést k výrobě produktu, který by byl po ukončení výzkumu v přiměřené míře dostupný.

Další výhody pro obyvatelstvo nebo komunitu. V dané komunitě nebo populaci, zejména v prostředích s omezenou dostupností zdrojů, mohou vzniknout také přínosy jiné než ty, které jsou spojeny s účastí ve studii. Takové výhody mohou zahrnovat zlepšení zdravotní infrastruktury, školení laboratorních pracovníků a vzdělávání veřejnosti o povaze výzkumu a výhodách vyplývajících z konkrétní studie. Zatímco budování kapacit by mělo být součástí každého výzkumu prováděného v prostředích s omezenou dostupností zdrojů, další prospěch bude záviset na okolnostech výzkumu a na prostředí, ve kterém je prováděn. Tento prospěch se musí zjistit po konzultaci s komunitami nebo místním obyvatelstvem. Mezi další výhody mohou také patřit příspěvky, kterými výzkum nebo výzkumná partnerství přispívají k vytváření celkového vědeckého prostředí těchto zemí a komunit.

Zapojení komunity. Od počátku plánování výzkumu je důležité zajistit plnou účast komunit na všech fázích projektu, včetně diskuse o významu výzkumu pro danou komunitu, o jeho rizicích a potenciálním individuálním prospěchu a také o tom, jak budou distribuovány úspěšné produkty a možný finanční zisk, například prostřednictvím dohody o sdílení výhod. Tato konzultace by měla být otevřeným procesem spolupráce, který zahrnuje širokou škálu účastníků, včetně poradních orgánů této komunity, zástupců komunity a samotných členů populace, z které se budou získávat účastníci výzkumu. Etické komise by měly vyžadovat, aby tyto členové komunity zveřejňovali jakékoli své střety zájmů (viz Směrnice 25: *Střet zájmů*). Aktivní zapojení komunity pomáhá zajistit etickou a vědeckou kvalitu a úspěšné dokončení navrhovaného výzkumu. Kromě toho pomáhá výzkumnému týmu pochopit a ocenit výzkum v souvislostech, podporuje hladký průběh studie, přispívá ke schopnosti komunity porozumět výzkumnému procesu, umožňuje jejím členům vznášet své dotazy nebo obavy a pomáhá budovat důvěru mezi komunitou a výzkumnými pracovníky (viz Směrnice 7: *Zapojení komunity*).

Směrnice 3:

Spravedlivé rozložení přínosu a zátěže při výběru jednotlivců a skupin pro účast ve výzkumu

Zadavatelé/sponzoři, výzkumní pracovníci, vládní úřady, etické komise a další zúčastněné strany musí zajistit spravedlivé rozložení přínosu a zátěže plynoucí z výzkumu. Skupiny, komunity a jednotlivci, kteří byli přizváni k účasti na výzkumu, musí být vybíráni z vědeckých důvodů, a nikoli proto, že je lze snadno najmout kvůli jejich ohroženému sociálnímu nebo ekonomickému postavení nebo kvůli snadnému ovlivňování. Protože kategorické vyloučení z účasti na výzkumu může mít za následek nerovnost v přístupu ke zdravotní péči nebo může tuto nerovnost prohloubit, musí existovat odůvodnění vyloučení skupin, které vyžadují zvláštní ochranu. Skupiny, které nejspíše nebudou mít prospěch z jakýchkoli poznatků získaných v rámci daného výzkumu, by neměly nést nepřiměřený podíl na riziku a zátěži spojených s jejich účastí v něm. Skupinám, které jsou v lékařském výzkumu nedostatečně zastoupeny, by měl se měl zajistit odpovídající přístup k účasti na výzkumu.

Komentář ke Směrnici 3

Všeobecná hlediska. Spravedlivé rozdělení přínosu a zátěže při výběru testovaných osob vyžaduje, aby přínos výzkumu byl spravedlivě rozložen a aby žádná skupina osob nenesla na svých bedrech větší než spravedlivý podíl na riziku a zátěži vyplývajících z její účasti na výzkumu. Pokud mají být přínos nebo zátěž výzkumu rozděleny mezi jednotlivce nebo skupiny nerovnoměrně, měla by být kritéria takového nerovnoměrného rozdělení odůvodněna spíše vědecky a eticky, než aby byla zvolena náhodně či účelně. O nerovnoměrném rozdělení přínosu by se uvažovalo v situaci, kdy výzkum ovlivňuje zejména zkoumanou populaci. V obecné rovině spravedlivé rozdělení vyžaduje, aby účastníci byli vybíráni z vymezené populace v zeměpisné oblasti, kde lze výsledky studie použít (viz Směrnice 2: *Výzkum prováděný v prostředích s nízkými zdroji*). Kritéria pro zařazení účastníků do výzkumu či jejich vyloučení z něj by se neměla zakládat na potenciálně diskriminačních kritériích, jakými jsou rasa, etnická příslušnost, ekonomický status, věk nebo pohlaví – s výjimkou situací, kdy pro jejich uplatnění existuje řádné etické nebo vědecké odůvodnění. Například v případech, kdy nedostatečné zastoupení konkrétních skupin má za následek nerovnost v přístupu ke zdravotní péči nebo způsobuje její přetrvávání, je možné za účelem dosažení spravedlivého přístupu vyslovit požadavek, aby bylo vynaloženo zvláštní úsilí zapojit do výzkumu rovněž členy takových populací (viz Směrnice 17: *Výzkum zahrnující děti a dospívající*, Směrnice 18: *Ženy jako účastnice výzkumu* a Směrnice 19: *Těhotné a kojící ženy jako účastnice výzkumu*).

Spravedlivé rozdělení přínosů plynoucích z výzkumu. Rovnost v rozdělení přínosu výzkumu vyžaduje, aby se výzkum vyhnul nepřiměřenému zaměření na zdravotní potřeby omezené skupiny lidí, ale aby se zaměřil na řešení různých zdravotních potřeb napříč různými vrstvami nebo skupinami. V minulosti byly z účasti na výzkumu vyloučeny skupiny považované za zranitelné, protože se to považovalo za nejvhodnější způsob jejich ochrany (například děti, ženy v reprodukčním věku, těhotné ženy). Informace o diagnóze, léčbě a prevenci nemocí, které takové skupiny postihují, jsou v důsledku takového vyloučení z účasti na výzkumu omezené. To vedlo k velké míře nespravedlnosti. Protože informace o léčbě nemocí se považují za přínos pro společnost, je nespravedlivé úmyslně připravit konkrétní skupiny o tuto výhodu. Všeobecně se uznává potřeba napravit tuto nespravedlnost formou

podpory účasti dříve vyloučených skupin v základním a aplikovaném biomedicínském výzkumu.

Spravedlivé rozdělení zátěže plynoucí z výzkumu. Výzkum s lidskými účastníky obvykle vyžaduje, aby kvůli získání poznatků potřebných k ochraně a podpoře lidského zdraví byly některé osoby nebo skupiny vystaveny určitému riziku a zátěži (viz Směrnice 1: *Vědecký a společenský přínos a respektování práv*). Rovnost v rozdělení zátěže plynoucí z výzkumu vyžaduje zvláštní péči, díky níž bude zajištěno, že již dříve znevýhodnění jednotlivci nebo komunity žijící na okraji společnosti nebudou ve výzkumu nadměrně zastoupeni. Nerovnoměrný výběr znevýhodněných a vhodných osob je morálně problematický hned z několika důvodů. Za prvé je nespravedlivé selektivně přizvat k účasti na výzkumu chudé osoby a skupiny nebo jednotlivce žijící na okraji společnosti, protože to soustředí riziko a zátěž výzkumu na osoby, které již zažívají zvýšené riziko a zátěž plynoucí z jejich sociálního a ekonomického znevýhodnění. Za druhé, existuje pravděpodobnost, že přístup těchto jednotlivců a skupin k přínosům plynoucím z výzkumu bude vyloučen nebo že budou mít potíže s přístupem k nim. Za třetí, široké začlenění různých sociálních skupin pomáhá zajistit, že výzkum bude prováděn sociálně a eticky přijatelným způsobem. Pokud se výzkum soustředí do znevýhodněných nebo vyloučených skupin, mohou být jeho účastníci snáze vystaveni nepřiměřenému riziku nebo nedůstojnému zacházení. Kromě toho výsledky získané výzkumem znevýhodněných populací se nemusí vhodně extrapolovat na obecnou populaci.

V minulosti se některé skupiny využívaly pro účely výzkumu v nadměrném měřítku. V některých případech to bylo založeno na snadné dostupnosti takových populací. Například v USA byli v minulosti vězni považováni za osoby ideální pro studium léků ve fázi I. Mezi další části populace, které mohou být ve výzkumu příliš zastoupeny, patří studenti na výzkumných pracovištích, osoby umístěné v zařízeních dlouhodobé péče a podřízení členové hierarchicky uspořádaných organizací. V jiných případech se určité vrstvy chudého obyvatelstva nadměrně využívaly pro svou ochotu stát se subjekty výzkumu za relativně malou odměnu, pro touhu získat přístup k lékařské péči nebo proto, že nemocnice zaměřené na výzkum se často nacházejí v místech, která obývají příslušníci nejnižších socioekonomických tříd.

Nevhodně nadměrným způsobem mohou se využívat nejen určité společenské skupiny, ale nadměrné využívání k výzkumu se může týkat celých komunit nebo společenství. Nadměrné využívání je obzvláště problematické, pokud dotčené populace nebo společenství nesou břemeno účasti na výzkumu, ale není příliš pravděpodobné, že budou moci využívat výhod nově získaných poznatků a produktů vyvinutých na základě výzkumu.

Směrnice 4:

Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu

Aby bylo možné ospravedlnit skutečnost, že účastníci biomedicínského výzkumu jsou vystaveni rizikům, která z něj vyplývají, musí daný výzkum mít společenský a vědecký přínos. Výzkumný pracovník, zadavatel/sponzor a etická komise musí zajistit ještě předtím, než vyzvou potenciální účastníky k účasti na studii, že rizika pro účastníky budou minimalizována a přiměřeně vyvážena výhledem možného individuálního prospěchu a společenským a vědeckým přínosem výzkumu.

Potenciální individuální prospěch a rizika plynoucí z výzkumu musí být vyhodnoceny ve dvou krocích. Nejprve je třeba vyhodnotit potenciální individuální prospěch a riziko každého jednotlivého výzkumného zásahu nebo postupu v průběhu studie.

- Pro výzkumné zásahy nebo postupy, které mohou být pro účastníky přínosem, jsou rizika přijatelná tehdy, pokud jsou minimalizována a vyvážena výhledem možného individuálního prospěchu a dostupnými důkazy, že navržený postup bude přinejmenším stejně výhodný jako každá již zavedená účinná alternativa. Účastníci kontrolní skupiny dané studie proto musí být ošetřováni zavedeným účinným postupem. Podmínky, za nichž může být použito placebo, jsou uvedeny ve Směrnici 5: *Výběr kontrolní skupiny v klinických hodnoceních*.
- Pro ty výzkumné zásahy nebo postupy, které neposkytují účastníkům potenciální individuální výhody, se musí rizika minimalizovat a musí být zároveň přiměřená k očekávanému společenskému a vědeckému přínosu získaných poznatků pro společnost.
- Obecně platí, že pokud není možné nebo není proveditelné získat informovaný souhlas účastníků, výzkumné postupy nebo procedury, které nenabízejí žádný potenciální individuální přínos, nesmí představovat větší než minimální riziko. Etická komise však může povolit určité méně významné zvýšení minimálního rizika v případech, kdy není možné shromáždit potřebné údaje v jiné populaci nebo jiným méně riskantním nebo zatěžujícím způsobem a zároveň existuje přesvědčivý společenský a vědecký přínos výzkumu (viz Směrnice 16: *Výzkum zahrnující dospělé osoby neschopné poskytnout informovaný souhlas* a Směrnice 17: *Výzkum zahrnující děti a dospívající*).

Ve druhém kroku se musí posoudit souhrnná rizika a potenciální individuální přínosy celé studie tak, aby byly přiměřené.

- Souhrnná rizika všech výzkumných postupů nebo procedur ve studii se musí považovat za přiměřená s ohledem na možný individuální přínos pro účastníky a vědecký společenský přínos výzkumu.
- Výzkumný pracovník, zadavatel/sponzor a etická komise musí také zvážovat rizika pro skupiny a populace, včetně strategií k minimalizaci těchto rizik.
- Možné individuální přínosy a rizika výzkumných studií musí být vyhodnoceny při konzultaci s komunitami, které se mají do výzkumu zapojit (viz Směrnice 7: *Zapojení komunity*).

Komentář ke Směrnici 4

Všeobecná hlediska. Účastníci biomedicínského výzkumu jsou často vystaveni různým postupům nebo procedurám, z nichž mnohé představují určité riziko. V této Směrnici se termínem „postup“ rozumí takové zaměření studií, jakými jsou nové nebo zavedené terapie, diagnostické testy, preventivní opatření a různé další metodické postupy (například i finanční pobídky), kterých by se mohlo využít ke změně chování souvisejícím se zdravím. Termín „procedura“ označuje výzkumné činnosti, které poskytují informace o předmětu studie, například o bezpečnosti a účinnosti nové terapie. Procedury zahrnují průzkumy a rozhovory, klinická vyšetření, monitorování (např. vyšetření ekg), odběry krve, biopsie, zobrazovací metody, i metody používané při provádění výzkumu (např. randomizace).

Mnoho výzkumných zásahů a postupů představuje pro účastníky riziko. Riziko se obecně chápe jako souhrnný průnik dvou faktorů: Za prvé, jak velká je pravděpodobnost, že účastník

zažije fyzické, psychické, sociální nebo jiné poškození. Za druhé, závažnost nebo významnost takového poškození. Toto chápání rizika znamená, že nepohodlí, komplikace nebo zátěž jsou velmi malými poškozeními, která se téměř jistě vyskytnou. Etickým odůvodněním pro vystavení účastníků výzkumu takovým rizikům je společenský a vědecký přínos výzkumu, zejména vyhlídka na získání poznatků a prostředků nezbytných k ochraně a podpoře lidského zdraví (viz Směrnice 1: *Vědecký a společenský přínos a respektování práv*). Některá rizika však nemohou být odůvodněna ani v takových případech, kdy má výzkum velký společenský a vědecký přínos a kdy dospělí, kteří jsou schopni poskytnout informovaný souhlas, by s účastí na studii dobrovolně souhlasili. Příkladem jsou studie, které zahrnují úmyslné infikování zdravých jedinců antraxem nebo ebolou, přičemž obě tyto nemoci představují vysoké riziko úmrtnosti v důsledku neexistující účinné léčby. Takové studie by nebyly přijatelné, byť by to mohlo vést k vývoji účinné vakcíny proti těmto nemocem. Vědečtí pracovníci, zadavatelé/sponzoři a etické komise proto musí zajistit, aby rizika byla přiměřená s ohledem na společenský a vědecký přínos výzkumu a aby studie nepřekročila horní hranici rizik, kterým budou účastníci studie vystaveni.

Žádný matematický vzorec ani algoritmus nedokáže vyjádřit, co představuje vhodný poměr přínosu a rizika. Spíše jde o úsudek, který vyplývá z pečlivého posouzení a přiměřeného vyvážení rizik a možných individuálních přínosů studie. Kroky uvedené v této Směrnici jsou určeny k zajištění ochrany práv a osobního prospěchu účastníků studie.

Je důležité vyhodnotit možné individuální přínosy a rizika navrhovaného výzkumu po konzultaci s komunitami, které se mohou do výzkumu zapojit (viz Směrnice 7: *Zapojení komunity*). Je to z toho důvodu, že hodnoty a preference komunity jsou významné při určování toho, co představuje přínos a přijatelná rizika. Vyhodnocení rizik a potenciálního individuálního přínosu také vyžaduje dobré pochopení kontextu, v němž má být studie provedena. Toho lze nejlépe dosáhnout formou konzultace s dotyčnými komunitami. Kromě toho se poměr přínosů a rizik dané studie může v průběhu jejího vývoje měnit. Výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři a etická komise by proto měli pravidelně přehodnocovat rizika a potenciální individuální přínosy studií.

Hodnocení jednotlivých výzkumných postupů a procedur. Aby bylo možné vyhodnotit rizika a potenciální individuální přínosy výzkumné studie, musí výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři a etické komise nejprve posoudit rizika a potenciální individuální přínosy každého jednotlivého zásahu a postupu v rámci daného výzkumu a poté posoudit souhrnná rizika a potenciální individuální přínosy jako celek. Je důležité dané kroky provádět v tomto pořadí, neboť celkové posouzení profilu rizika a prospěšnosti studie bude pravděpodobně nepřesné, protože se mohou přehlédnout vlivy jednotlivých intervencí. Například určitá studie může zahrnovat výzkumné procedury, které nepředstavují významná rizika, nicméně použité procedury nedokáží přinést jakékoliv významné poznatky. Celkové posouzení rizik a přínosů by tuto obavu pravděpodobně neobsahovalo. Proti tomu by kontrola každé jednotlivé výzkumné intervence a postupu ve studii vedla k odstranění duplicitních postupů a tím k minimalizaci rizik pro účastníky.

Potenciální individuální přínos. Výzkum má řadu potenciálních individuálních přínosů. Vytváří znalosti nezbytné k ochraně a podpoře zdraví budoucích pacientů (společenský a vědecký přínos výzkumu; viz Směrnice 1: *Vědecký a společenský přínos a respektování práv*). Intervence v rámci studie nabízí perspektivu klinického přínosu, pokud předchází studie poskytují věrohodný důkaz, že potenciální klinický přínos intervence převáží nad jejími riziky. Například mnoho zkoumaných léků ve 3. fázi klinického hodnocení nabízí perspektivu

potenciálního individuálního přínosu. Výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři a etické komise musí maximalizovat potenciální individuální výhody studií jak pro budoucí pacienty, tak i pro účastníky studie. Společenský a vědecký přínos studií se může maximalizovat například formou zpřístupnění údajů nebo vzorků pro budoucí výzkum (viz Směrnice 24: *Veřejná odpovědnost za biomedicínský výzkum*). Potenciální klinické přínosy pro účastníky lze maximalizovat formou zacílení na populace, které mají ze studie největší prospěch. Opatření k maximalizaci potenciálních individuálních přínosů se musí zvažovat z různých úhlů pohledu. Například sdílení údajů nebo vzorků pro budoucí výzkum může pro účastníky představovat rizika, zejména pokud nejsou zavedena odpovídající ochranná opatření v podobě zajištění mlčenlivosti o citlivých údajích.

Rizika pro účastníky výzkumu. Aby bylo možné vyhodnotit přijatelnost rizik v dané studii, musí vědečtí pracovníci, zadavatelé/sponzoři a etické komise začít tím, že zajistí, aby studie obsahovala společensky hodnotnou výzkumnou otázku a aby se při řešení této otázky používaly spolehlivé vědecké metody. Poté musí pro každý zásah a postup v dané studii stanovit, že související rizika pro účastníky budou minimalizována a že budou zavedeny postupy vedoucí k jejich zmírnění. To je zajištěno tím, že existují plány a postupy pro odpovídající zvládnutí a zmírnění rizik, například:

- monitoring studie a zajištění mechanismů reagujících na nežádoucí příhody
- zřízení Komise pro bezpečnost a monitorování dat (Data Safety Monitoring Board), která bude v průběhu studie zkoumat údaje týkající se rizik i přínosů a rozhodovat o nich;
- zavedení jasných kritérií pro zastavení/ukončení studie;
- zaručení ochrany důvěrnosti citlivých osobních údajů;
- tam, kde je to možné, požadovat výjimky z požadavků na hlášení informací o nezákonných činnostech účastníků studie (jako je například prostituce v zemích, kde je prostituce ze zákona zakázána);
- vyloučení nepotřebných procedur tam, kde je to vědecky vhodné (například provedení laboratorních testů ze stávajících krevních vzorků místo odebírání nové krve);
- vyloučení účastníků, u nichž je výrazně zvýšené riziko, že budou daným postupem nebo procedurou poškozeni.

Opatření vedoucí k minimalizaci rizik musí být pečlivě vyvážena z různých hledisek, týkajících se vědeckého a společenského přínosu výzkumu a spravedlivého výběru subjektů. Například rozhodnutí o zastavení studie z důvodu časných důležitých zjištění musí být v rovnováze s potřebou shromážďovat dostatečná data o výzkumných postupech, které odpovídají postupům klinické praxe.

Výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři a etické komise musí poté zajistit, aby rizika každého postupu a procedury, jakmile jsou minimalizována, byla přiměřeně vyvážena ve vztahu k perspektivě prospěchu pro jednotlivého účastníka a k sociálnímu a vědeckému přínosu výzkumu. Pro postupy, které mají perspektivu potenciálního individuálního prospěchu, jsou rizika přijatelná, pokud jsou vyvážena potenciálními přínosy pro jednotlivého účastníka a zároveň je poměr rizika a prospěchu dané intervence přinejmenším stejně výhodný jako jakákoli již zavedená účinná alternativa. Účastníkům z kontrolní skupiny klinického hodnocení musí být poskytnut zavedený účinný postup; výjimky z tohoto obecného pravidla jsou stanoveny a projednány ve Směrnici 5: *Výběr kontrolní skupiny v klinických studiích*.

Posuzování profilu rizika a prospěchu intervencí v rámci studie a jeho srovnání s profilem rizika a prospěchu u všech již zavedených alternativ, musí být založeno na dostupných důkazech. Výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři jsou proto povinni v protokolu o výzkumu a v dalších dokumentech předložených etické komisi poskytnout komplexní a vyvážený přehled dostupných důkazů, které jsou významné pro vyhodnocení rizik a potenciálních individuálních přínosů. Ve výzkumných protokolech klinických studií zahrnujících lidské subjekty musí výzkumníci a zadavatelé/sponzoři jasně popsat výsledky dané intervence z preklinických studií a případně z předchozích fází nebo průzkumných studií. V dokumentech zaslaných komisi se musí rovněž zaznamenat jakákoli omezení dostupných údajů a dále jakékoli nesouhlasné zprávy o předvídatelných rizicích a potenciálních individuálních výhodách, včetně možných střetů zájmů, kterými by mohly být ovlivněny jakékoliv vzájemně rozporné názory. Výzkumní pracovníci by měli předložit věrohodnou interpretaci dostupných důkazů na podporu svého mínění, že existuje příznivý poměr rizika a přínosu pro výzkumný subjekt, a že profil rizika a přínosu je přinejmenším stejně výhodný jako u všech zavedených alternativ. Je však důležité si uvědomit, že rizika a potenciální individuální přínos postupů v dané studii mohou být obtížně předvídatelné před provedením rozsáhlejších klinických hodnocení. To znamená, že zadavatelé/sponzoři, výzkumní pracovníci a etické komise mohou posuzovat profil přínosů a rizik studijních intervencí za značně nejistých podmínek.

V neposlední řadě musí výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři a etické komise zajistit, aby souhrn rizik všech výzkumných zásahů nebo postupů ve studii byl přijatelný. Studie může například zahrnovat četné postupy nebo procedury, z nichž každá sama o sobě představuje omezené riziko, ale celkově mohou představovat významně vysoké riziko, které je nepřijatelné ve vztahu k sociální a vědecké hodnotě studie. K zábraně této možnosti musí výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři a etické komise celkově vyhodnotit všechna rizika a potenciální individuální přínosy dané studie.

Standard minimálního rizika. Standard minimálního rizika je často definován porovnáním pravděpodobnosti a rozsahu předpokládaných poškození s pravděpodobností a rozsahem poškození, která se běžně vyskytují v každodenním životě nebo při provádění rutinních fyzických nebo psychologických vyšetření nebo testů. Účelem těchto srovnání je určit úroveň přijatelného výzkumného rizika analogicky vůči rizikům souvisejícím s činnostmi v jiných oblastech života: pokud jsou rizika dané činnosti pro danou populaci přijatelná a taková aktivita je zároveň relativně podobná účasti ve výzkumu, pak by v kontextu výzkumu stejná úroveň rizika měla být považována za přijatelnou. Je-li riziko vážného poškození velmi nepravděpodobné a potenciální poškození spojené s běžnými nežádoucími účinky je malé, pak takové srovnání obvykle naznačuje, že výzkumná rizika jsou malá.

Jedním z problémů s porovnáváním rizik je však to, že různé populace mohou zažívat dramatické rozdíly v rizicích každodenního života nebo při rutinních klinických vyšetřeních a testování. Rozdíly v riziku mohou pramenit z nerovností v oblasti zdraví, bohatství, sociálního postavení nebo sociálního vymezení zdraví. Etické komise proto musí dbát na to, aby takové srovnávání nezpůsobovalo, že účastníci nebo skupiny účastníků budou ve výzkumu vystaveni větším rizikům pouze proto, že jsou chudí, že patří do znevýhodněných skupin nebo proto, že jejich běžné prostředí je v jejich každodenním životě vystavuje větším rizikům (například špatná bezpečnost silničního provozu). Etické komise musí být podobně ostražitě, aby nepovolovaly větší výzkumná rizika v populacích pacientů, kteří se běžně podrobují rizikovým léčbám nebo diagnostickým postupům (například u pacientů s nádorovým

onemocněním). Rizika ve výzkumu musí být spíše porovnáována s riziky, která průměrný, normální a zdravý jedinec zažívá v každodenním životě nebo při rutinních vyšetřeních. Kromě toho se rizika nesmí porovnávat s činnostmi, které samy o sobě představují nepřijatelná rizika nebo s takovými, ke kterým se lidé rozhodnou kvůli souvisejícím výhodám (například některé sportovní činnosti jsou vzrušující právě proto, že představují zvýšené riziko poškození).

Pokud jsou rizika výzkumného postupu posouzena jako minimální, nevyžadují se zvláštní ochranná opatření kromě těch, která se obecně požadují pro veškerý výzkum zahrnující členy konkrétní skupiny osob.

Malé zvýšení minimálního rizika. Neexistuje sice přesná definice „malého zvýšení“ minimálního rizika, ale zvýšení rizika musí být pouze zlomkem nad minimálním prahem rizika a musí být v rozumné míře přijatelné. Je nezbytné, aby odhad malého zvýšení minimálního rizika vycházel z kontextu. Etické komise tedy potřebují určit význam malého zvýšení minimálního rizika ve světle konkrétních aspektů studie, kterou posuzují.

Rizika pro skupiny. Pokud chceme dosáhnout společenského a vědeckého přínosu výsledků výzkumu, musí být zveřejněny (viz Směrnice 24: *Veřejná odpovědnost za biomedicínský výzkum*). Výsledky výzkumu v určitých oborech (například epidemiologie, genetika a sociologie) ovšem mohou představovat rizika pro zájmy určitých komunit, společností, rodin nebo rasově či etnicky definovaných skupin. Výsledky by například mohly naznačovat – ať už správně nebo ne –, že určité skupiny obyvatel se týká vyšší výskyt alkoholismu, duševních nemocí nebo pohlavně přenosných chorob nebo že je zvláště citlivá na určité genetické poruchy. Výsledky výzkumu by proto mohly takovou skupinu stigmatizovat nebo vystavit její členy diskriminaci. Plány provádět takový výzkum by měly být ve světle těchto úvah ohleduplné a minimalizovat rizika pro tyto skupiny, zejména v podobě zachování mlčenlivosti v průběhu studie a po ní a zveřejněním výsledných údajů způsobem, který respektuje zájmy všech zúčastněných.

Podobně může provádění výzkumu narušit poskytování zdravotní péče místní komunitě nebo se do ní nějak vměšovat, a tím vystavovat danou komunitu riziku. Etické komise musí v rámci vyhodnocování rizik a potenciálních individuálních přínosů výzkumných studií zajistit, aby byly náležitě zohledněny zájmy všech, kteří by mohli být ovlivněni. Například výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři by mohli napomáhat místní zdravotní infrastruktuře způsobem, který kompenzuje jakékoli narušení způsobené výzkumem.

Při posuzování rizik a potenciálních individuálních přínosů, které studie přináší populaci, by etické komise měly zvážit potenciální újmu, která by mohla vyplynout z výzkumu nebo z nezveřejnění jeho výsledků.

Rizika pro výzkumné pracovníky. Kromě účastníků mohou být samotní výzkumníci vystaveni rizikům vyplývajícím z výzkumné činnosti. Například výzkum zahrnující záření může vystavit výzkumné pracovníky rizikům a studie o infekčních chorobách mohou představovat riziko pro laboratorní personál, který manipuluje se vzorky. Zadavatelé/sponzoři by měli pečlivě posuzovat a minimalizovat rizika pro výzkumné pracovníky; specifikovat a vysvětlit rizika provádění výzkumu výzkumným a jiným pracovníkům; a poskytnout jim přiměřenou náhradu v případě, že by u některých členů výzkumného týmu došlo v důsledku výzkumu k újmě.

Směrnice 5:

Výběr kontrolní skupiny v klinických studiích

Obecně platí, že etické komise musí zajistit, aby účastníkům výzkumu v kontrolované klinické diagnostické, terapeutické nebo preventivní studii byly poskytovány prokazatelně účinné intervence.

Za určitých podmínek se může ve studii použít i placebo jako komparátor: když neexistuje doporučený účinný zákrok/postup v podmínkách studie nebo pokud se placebo přidá k doporučené účinné intervenci.

Existuje-li však doporučený účinný postup, pak samotné placebo jako komparátor bez poskytnutí účinného zásahu se může ve studii použít pouze v případech, kdy:

- existují přesvědčivé vědecké důvody pro použití placeba; a
- dojde pouze k drobnému zvýšení již minimalizovaného rizika, způsobeného zpožděním nebo vynecháním účinného zásahu.

Rizika a přínosy dalších zásahů a postupů v rámci studie by se měly hodnotit podle kritérií stanovených ve Směrnici 4: *Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu.*

Komentář ke Směrnici 5

Obecné úvahy pro kontrolované klinické studie. Provádění kontrolovaných klinických studií je metodicky nezbytné pro testování přínosu výzkumných zásahů. Aby výzkumní pracovníci získali spolehlivé výsledky z kontrolovaných studií, musí porovnávat účinky zkoumaného zákroku u subjektů zařazených do zkoumané skupiny (nebo skupin) s účinky, jaké takový zákrok vyvolá v kontrolní skupině u osob vybraných ze stejné populace. Přednostní metodou zařazování subjektů do jednotlivých skupin v klinické studii je randomizace. Zařazování do jednotlivých skupin se srovnatelnými podmínkami prostřednictvím randomizace pomáhá zajistit, aby výsledky studie odrážely účinky prováděných zákroků a odstranily možnou předpojatost (*bias*) výzkumného pracovníka při zařazování subjektů do jednotlivých skupin i vliv jiných vnějších faktorů.

Použití placeba jako kontroly v klinických studiích vytváří rozpor mezi požadavkem na spolehlivý vědecký výsledek a mezi povinností chránit zdraví a blaho účastníků studie. Obecně se musí studie naplánovat tak, aby přinesly přesné vědecké poznatky, aniž by odkládaly nebo neposkytly účastníkům účinné zásahy. Výzkumníci a zadavatelé/sponzoři se mohou od tohoto pravidla odchýlit, pokud by neposkytnutí takových zásahů bylo metodicky nezbytné a pokud by účastníci studie byli vystaveni pouze nepodstatnému zvýšení rizika nad jeho minimální úroveň.

Přestože kontrolované klinické studie s konvenční randomizací se často považují za zlatý standard, platné výsledky mohou přinést i jiné typy studií, jako jsou studie s adaptivním plánem podle odpovědi, observační studie nebo historická srovnání. Výzkumníci a zadavatelé musí pečlivě zvážit, zda lze na výzkumnou otázku odpovědět alternativním provedením, a zda poměr rizika a přínosu alternativního plánu je výhodnější ve srovnání s konvenční randomizovanou kontrolovanou studií.

Doporučený účinný postup. Doporučený účinný postup pro dané onemocnění v rámci studie existuje tehdy, pokud je součástí medicínského standardu. Profesionální standard sice

zahrnuje nejlépe prokázané diagnostické, léčebné nebo preventivní postupy při léčení daného onemocnění, ale není nutně omezen jen těmito aspekty, a nemusí být vždy nejlepším řešením ve srovnání s dostupnými alternativami. Nicméně profesionální standard se uznává jako přiměřená možnost (viz směrnice o léčebných postupech).

Stávající účinné postupy mohou nicméně vyžadovat další testování, zejména pokud je jejich přínos předmětem důvodného nesouhlasu mezi zdravotnickými a jinými odborníky. V tomto případě může být odůvodněno rovněž provedení klinických studií, zejména když účinnost zásahu nebo postupu nebyla jasně prokázána. Studie mohou být také užitečné v případech, kdy poměr přínosu a rizika léčby nebyl jednoznačně příznivý a když pacienti mohli přijít o obvyklou intervenci pro nepříznivý nálezn (např. o antibiotickou léčbu otitis media u dětí nebo o artroskopickou chirurgii kolene). Pokud existuje několik možností léčby, ale není známo, která léčba je pro koho nejvhodnější, může srovnávací výzkum účinnosti pomoci určit účinnost daného zásahu nebo postupu pro specifické skupiny nemocných. Sem může spadat zkoumání zavedeného účinného zásahu ve srovnání s placebem za předpokladu splnění podmínek stanovených v této Směrnici.

Někteří tvrdí, že v žádném případě není přijatelné, aby výzkumníci neposkytli nebo odstoupili od využití zavedeného účinného postupu. Jiní tvrdí, že to může být přijatelné za předpokladu, že rizika neposkytnutí zavedeného postupu jsou přijatelná a že neposkytnutí účinného postupu je nezbytné k zajištění toho, aby výsledky byly interpretovatelné a platné. V takových případech může být zavedený zásah nahrazen jiným, o kterém je známo že má nižší účinnost, nebo dokonce placebem (viz níže) nebo neposkytnutím zásahu. Tato Směrnice zaujímá k této otázce neutrální stanovisko, ale upřednostňuje možnost testování potenciálních nových postupů oproti zavedenému účinnému postupu. Pokud výzkumníci navrhnou odchýlit se od této možnosti, musí poskytnout přesvědčivé odůvodnění své metody a prokázat, že rizika spojená s neposkytnutím nebo odložením zavedeného zásahu nezpůsobí větší než malé zvýšení minimálního rizika.

Zásady použití placeba platí také pro použití kontrolních skupin, které nedostanou žádnou léčbu nebo kterým se dostane ošetření, o němž je známo, že je méně účinné než zavedená léčba. Výzkumníci, zadavatelé/sponzoři a etické komise by měli vyhodnotit rizika neposkytnutí léčby (placeba) nebo léčby s nižší účinností ve srovnání s riziky a potenciálními individuálními výhodami plynoucími z nasazení zavedené léčby a použít kritéria pro použití placeba stanovená v této Směrnici. Stručně řečeno, pokud existuje zavedená účinná léčba, nemusí být poskytnuta nebo nahrazena zásahem s nižší účinností pouze tehdy, pokud k tomu existuje pádné vědecké odůvodnění a rizika neposkytnutí doporučeného postupu nebo jeho nahrazení zásahem s nižší účinností budou mít za následek pouze malé zvýšení již minimalizovaného rizika pro účastníky studie.

Placebo. Účastníkům výzkumu je poskytována inertní látka nebo simulovaná procedura s cílem znemožnit jim – a obvykle také samotným výzkumným pracovníkům – aby věděli, kdo je příjemcem aktivního zásahu a kdo jím není. Podání placeba je metodický nástroj používaný s cílem odlišit klinické účinky zkoumaného léku nebo postupu. To umožňuje výzkumným pracovníkům zacházet s účastníky ve studijní skupině a v kontrolní skupině naprosto stejným způsobem, s výjimkou případů, kdy studijní skupina dostane účinnou látku a kontrolní skupina nikoliv. Kromě odložení účinné terapie je riziko podání samotného placeba/inertní látky obvykle velmi nízké nebo žádné.

V některých oblastech, jako je chirurgie a anestezie, může testování účinnosti léčebných postupů vyžadovat použití simulovaných zásahů. Například účastníci v aktivní skupině chirurgické studie mohou podstoupit artroskopickou operaci kolene, zatímco účastníkům v kontrolní skupině může být proveden pouze menší kožní řez. V jiných případech mohou obě skupiny podstoupit invazivní proceduru, například vložení katetru do tepny. Účastníkům v aktivní skupině se katetr vloží přímo do srdce, ale u pacientů v kontrolní skupině je zaveden pouze do jeho blízkosti. Riziko simulovaných výkonů může být značné (například chirurgický řez v celkové anestézii) a etická komise ho musí pečlivě zvážit.

Kontrolní skupiny s placebem. Použití placebo není obvykle kontroverzní v případě neexistence zavedeného účinného zásahu. Obecně platí, že pokud pro vyšetřovaný stav existuje zavedený účinný postup, musí se takový postup poskytnout účastníkům v rámci studie. To nevyklučuje srovnání účinků potenciálních nových postupů oproti kontrolní skupině s placebem v případech, kdy je všem účastníkům poskytnut zavedený účinný postup a poté jsou randomizováni do skupin s účinným zásahem nebo placebem. Takováto doplňková provedení výzkumu jsou běžná v onkologii, kde všichni účastníci dostávají zavedený účinný postup a poté jsou randomizováni do skupin, kterým se podává buď placebo nebo zkoumaná intervence.

Pokud existuje důvod k nejistotě o nadřazenosti zavedené účinné intervence oproti zkoumanému postupu (k tak zvané klinické rovnocennosti), je přípustné porovnat účinky výzkumného zákroku přímo se zavedeným účinným postupem. V takových případech provedení studie zajistí osobní prospěch účastníků, aby nebyli připraveni o péči nebo prevenci, která se považuje za účinnou reakci proti jejich zdravotním problémům.

Konečně lze konstatovat, že použití placebo je obvykle nekontroverzní, pokud není známo, zda je účinný zásah bezpečný a účinný v dané zemi. Například viry mají často různé mutanty, jejichž výskyt se geograficky liší. Ukázalo se, že zavedená vakcína je bezpečná a účinná proti určitému viru, ale může existovat důvod k nejistotě o její účinnosti proti jinému mutantu v odlišné geografické oblasti. V této situaci může být přijatelné použít kontrolu placebo, protože není jisté, zda je zaváděná vakcína účinná v dané lokalitě.

Přesvědčivé vědecké důvody. Existují důvody pro kontroly placebo v případech, kdy studie nedokáže odlišit účinné zásahy od neúčinných bez kontroly placebo (někdy označované jako *sensitivita metody*). Přesvědčivé vědecké důvody zahrnují na příklad situace: klinická odpověď na zavedený účinný zásah je velmi variabilní; symptomy stavu kolísají a existuje vysoká míra spontánní remise; studované onemocnění má známou vysokou odezvu na placebo. V těchto situacích může být obtížné stanovit bez kontroly placebo, zda je experimentální intervence účinná, protože dané onemocnění se může zlepšovat samo o sobě (spontánní remise) nebo pozorovaná klinická odpověď může být způsobena placebovým účinkem.

V některých případech je k dispozici zavedený účinný postup, ale existující údaje mohly být získány za podmínek, které se podstatně liší od místních léčebných postupů (například odlišný způsob podávání léků). V této situaci může být placebo kontrolovaná studie nejlepším způsobem vyhodnocení daného zásahu, pokud taková studie odpovídá místním zdravotním potřebám, jak je stanoveno ve Směrnici 2: *Výzkum prováděný v prostředích s nízkými zdroji*, přičemž jsou splněny všechny ostatní požadavky uvedené v těchto Směrnících.

Pokud se výzkumný pracovník odvolává na závažné vědecké důvody pro použití placebo, etická komise by měla v případech, kdy příslušnou odborností nedisponují již sami členové

komise, vyhledat odborníka, který rozhodne, zda by použití zavedeného účinného postupu v kontrolní skupině opravdu zneplatnilo výsledky výzkumu.

Minimalizace rizik pro účastníky. I když je placebo odůvodněno jako jedna z možností v této Směrnici, je třeba v souladu s obecnými požadavky minimalizovat možné škodlivé účinky podání komparátoru tak, aby se minimalizovala rizika výzkumných intervencí (Směrnice 4: *Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu*). K placebem kontrolovaným studiím se vztahují následující podmínky.

Za prvé, výzkumníci musí zkrátit dobu užívání placeba na nejkratší možnou dobu, která je v souladu s dosažením vědeckých cílů studie. Rizika ve skupině s placebem se mohou dále snížit povolením změny k aktivní léčbě („úniková léčba“). Protokol by měl stanovit práh, po jehož překročení by se měla účastníkovi nabídnout aktivní léčba.

Za druhé, jak je uvedeno v *Komentáři ke Směrnici 4*, výzkumný pracovník musí minimalizovat škodlivé účinky řízených studií s placebem tak, že v průběhu výzkumné studie umožní monitoring bezpečnostních údajů.

Minimální rizika při podávání placeba. Rizika při podávání placeba se považují za minimální, pokud je riziko vážné újmy velmi nepravděpodobné a potenciální újma spojená s běžnými nežádoucími účinky je malá, jak je popsáno ve Směrnici 4: *Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu*. Například pokud je výzkumný zásah zaměřen na relativně triviální onemocnění, jakým je běžné nachlazení u jinak zdravého člověka nebo vypadávání vlasů, a použití placeba po dobu trvání studie by kontrolní skupinu připravilo pouze o menší výhody, jsou při použití placebem kontrolované studie rizika minimální. Rizika při použití placeba tam, kde existuje zavedený účinný postup musí být porovnána s riziky, která průměrný, normální a zdravý jedinec zažívá v každodenním životě nebo při běžných vyšetřeních.

Drobné zvýšení nad minimální riziko. V souladu se Směrnici 4: *Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu* platí malé zvýšení nad minimální riziko také pro placebem kontrolované studie.

Placebem kontrolovaná studie v prostředí s nízkými zdroji, pokud zavedený účinný postup nemůže být dostupný z ekonomických nebo logistických důvodů. V některých případech pro zkoumané onemocnění existuje doporučený účinný postup, ale je možné, že z ekonomických nebo logistických důvodů není možné tento postup provádět nebo zpřístupnit v zemi, kde se studie provádí. V takové situaci se lze v rámci studie pokusit o nalezení postupu, který by mohl být poskytnut s ohledem na finanční prostředky a infrastrukturu dotyčné země (například kratší nebo méně složitý způsob léčení nemoci). Sem může spadat i testování postupu, u kterého se očekává nebo o němž je dokonce známo, že má nižší úroveň standardu než doporučený účinný postup, ale za těchto okolností může být jedinou proveditelnou nebo nákladově efektivní a přínosnou možností. V této situaci existuje výrazná polemika o tom, jaké provedení studie je eticky přijatelné a nezbytné pro řešení dané výzkumné otázky. Někteří tvrdí, že takové studie by měly být prováděny v non-inferiority uspořádání, porovnávajícím studovaný zásah se zavedenou účinnou metodou. Jiní argumentují, že provedení studie s placebem může být přijatelné i v uspořádání s průkazem superiority.

Použití kontrolních skupin s placebem v těchto situacích je eticky kontroverzní z několika důvodů:

1. Výzkumníci a zadavatelé/sponzoři vědomě neposkytují účastníkům kontrolní skupiny zavedený účinný postup. Pokud jsou však výzkumníci a zadavatelé/sponzoři schopni poskytnout postup, který by zabránil závažnému onemocnění nebo je vyléčil, pak je obtížné nalézt důvod, proč to nedovolit. Mohli by navrhnout provedení studie ve formě ekvivalentní studie, díky čemuž určí, zda je experimentální postup stejně dobrý nebo téměř stejně dobrý jako zavedený účinný postup.
2. Někteří tvrdí, že není nutné provádět klinické studie u populací v prostředí s nízkými zdroji za účelem nalezení dostupných zásahů, které jsou ve srovnání s dostupnými postupy v jiných zemích na nižší úrovni standardu. Místo toho tvrdí, že by se mělo vyjednávat o ceně léčivých přípravků pro zaváděnou léčbu a usilovat o zvýšení financování ze strany mezinárodních agentur.

Plánují-li se kontroverzní kontrolované studie s placebem, musí si etické komise v hostitelské zemi:

1. vyžádat znalecký posudek (pokud není k dispozici v samotné komisi) o tom, zda použití placeba může vést k výsledkům, které odpovídají potřebám nebo prioritám hostitelské země (viz Směrnice 2: *Výzkum prováděný v prostředích s nízkými zdroji*); a
2. zjistit, zda byla učiněna opatření pro péči pro účastníky v přechodném období po ukončení studie (viz Směrnice 6: *Péče o zdravotní potřeby účastníků výzkumu*), včetně opatření pro zavedení pozitivních výsledků studie a s přihlédnutím k rámcovým regulačním a zdravotním předpisům zdravotnické politiky v dané zemi.

Srovnání účinnosti různých forem standardní péče. Pro mnoho stavů a chorob existuje jeden či více zavedených účinných standardních způsobů léčby. Lékaři a nemocnice pak mohou pro léčení téhož onemocnění použít různé způsoby léčby. Přesto jsou relativní výhody jednotlivých postupů často neznámé. Srovnávací výzkum účinnosti a systematické přezkumy si v posledních několika letech získávají stále větší pozornost. Ve srovnávacím výzkumu účinnosti jsou přímo porovnávány dva nebo více postupů považovaných za standardy péče. Srovnávací výzkum účinnosti může pomoci určit, který postup má lepší výsledky nebo přijatelnější rizika. Etické komise by měly pečlivě rozlišovat mezi marketingovými studiemi, které mají za cíl umístit produkt (někdy nazývané zaváděcí studie), a srovnávacími studiemi účinnosti, v nichž je primárním cílem vědecký přehled a vyhlídky týkající se veřejného zdraví. První typ studií by etické komise neměly schvalovat.

Ačkoli srovnávací výzkum účinnosti nevede ve vztahu k účastníkům studie k odkladu nebo neposkytnutí zavedeného účinného postupu, rizika se u jednotlivých zkoumaných skupin mohou výrazně lišit, například při porovnávání možností chirurgické a medikamentózní léčby. Rizika standardních postupů péče se nemusí nutně kvalifikovat jako minimální jen proto, že léčba se stala standardní praxí. Rizika pro účastníky se musí minimalizovat a přiměřeně vyvážit ve vztahu k výhledu na potenciální individuální přínos nebo společenskou hodnotu výzkumu (viz Směrnice 4: *Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu*).

Směrnice 6:

Péče o zdravotní potřeby účastníků výzkumu

Zejména v souvislosti s klinickými studiemi musí výzkumníci a zadavatelé/sponzoři provést odpovídající opatření k řešení zdravotních potřeb účastníků v průběhu výzkumu a, je-li to nutné, pro předání účastníků do zdravotnické péče po jeho ukončení.

Povinnost pečovat o zdravotní potřeby účastníků je mimo jiné ovlivněna tím, do jaké míry účastníci potřebují pomoc a je-li v dané lokalitě dostupná zavedená účinná péče.

Pokud zdravotní potřeby účastníků v průběhu výzkumu a po něm nemůže uspokojit místní zdravotnická infrastruktura nebo existující zdravotní pojištění účastníka, musí výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři předem zajistit účastníkům výzkumu přiměřenou péči ve spolupráci s místními zdravotními úřady, členy komunit, z nichž se rekrutují účastníci výzkumu, nebo nevládními organizacemi, jako jsou skupiny zabývající se ochranou zdraví.

Řešení zdravotních potřeb účastníků vyžaduje, aby výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři plánovali přinejmenším následující:

- jak bude adekvátně poskytována péče v podmínkách studie;
- jak bude v průběhu výzkumu poskytována péče, když výzkumníci zjistí jiné okolnosti než ty, které jsou předmětem zkoumání („doplňková péče“);
- předání účastníků, kteří i nadále budou potřebovat péči nebo preventivní opatření po ukončení výzkumu, k příslušné zdravotní péči;
- umožnění trvalého přístupu ke studijním intervencím, u kterých se prokázal významný přínos; a
- konzultace s dalšími důležitými zúčastněnými stranami, pokud takové existují, s cílem stanovit, jaká je odpovědnost těchto zúčastněných stran a podmínky, za nichž účastníci získají trvalý přístup k zásahu použitému ve studii, jakou je například zkoumaný lék, u něhož se v rámci studie prokázal významný přínos.

Přístup k výzkumným zásahům, které mají významný přínos, poskytovaný po zakončení výzkumu se může ukončit, jakmile jsou původně studijní zásahy dostupné v místním systému veřejné zdravotní péče nebo po předem stanovené lhůtě, na níž se zadavatelé/sponzoři, výzkumníci a členové komunity dohodli před zahájením studie.

Informace o zajištění zdravotních potřeb účastníků v průběhu výzkumu a po něm se musí uvést v informovaném souhlasu.

[Komentář ke Směrnici 6](#)

Všeobecná hlediska. V obecné rovině není vhodné požadovat, aby výzkumní pracovníci nebo zadavatelé/sponzoři přebírali roli zdravotnických systémů dané země. Nicméně výzkum zahrnující lidské subjekty často vyžaduje formy interakce, díky nimž výzkumníci v průběhu výběru účastníků výzkumu a při jeho provádění zjišťují nebo diagnostikují zdravotní problémy. Analogicky k tomu klinický výzkum často vyžaduje péči a preventivní opatření nad rámec výzkumných zásahů. V některých případech mohou účastníci i nadále potřebovat péči nebo prevenci poskytovanou v průběhu výzkumu i poté, co jejich účast ve studii skončí. Do toho může spadat přístup k výzkumným zásahům, u nichž se prokázal významný přínos. Ve všech těchto situacích se musí výzkumníci a zadavatelé/sponzoři snažit postarat o zdraví a osobní prospěch účastníků studie. To je ospravedlnitelné zásadou dobročinnosti, která vyžaduje, aby výzkumníci a zadavatelé/sponzoři chránili zdraví účastníků, pokud je to v jejich moci. Dále se podporuje zásada reciprocity: účastníci pomáhají výzkumným pracovníkům získávat cenné údaje a na oplátku by měli vědci zajistit, aby účastníkům byla poskytnuta nezbytná péče nebo preventivní opatření vedoucí k udržení jejich zdravotního stavu. Důležité je, že povinnost pečovat o zdraví účastníků výzkumu není omezena jen na výzkum v zemích s omezenými zdroji (viz Směrnice 2: *Výzkum prováděný v prostředích s nízkými zdroji*), ale je

univerzálním etickým požadavkem ve výzkumu. Navíc, třebaže zajištění péče během a po skončení studie může být pro účastníky v prostředí s omezenou dostupností zdrojů motivací k účasti, nemělo by se to považovat za nepřiměřený vliv.

Doplňková péče. Zadavatelé/sponzoři nejsou obecně povinni financovat zákroky nebo poskytovat zdravotnické služby nad rámec toho, co je nezbytné pro bezpečné a etické provádění výzkumu. Pokud však potenciální účastníci nemohou být zapojeni do studie proto, že nesplňují vstupní kritéria pro zařazení do ní nebo pokud se zjistí, že zařazení účastníci mají nemoci nesouvisející s výzkumem, měli by jim výzkumní pracovníci poradit nebo předat je tam, kde jim bude poskytnuta lékařská péče. Za určitých okolností může být pro výzkumné pracovníky relativně snadné léčit tento stav nebo předat účastníky do centra, které může danou léčbu poskytnout. V jiných případech je možné, že výzkumní pracovníci nemají dostatečně odborné znalosti na to, aby takové onemocnění mohli účinně léčit, a odpovídající léčba nemusí být v dané lokalitě dostupná jako součást veřejného zdravotnického systému. Zajištění doplňkové péče v takové situaci je složitou záležitostí a rozhodnutí bude potřeba přijímat případ od případu po projednání s etickými komisemi, klinickými lékaři, výzkumnými pracovníky a zástupci vlády a zdravotnickými orgány v hostitelské zemi. Podle toho se musí před zahájením výzkumu dosáhnout dohody o tom, jak poskytovat péči účastníkům, kteří již mají nebo se u nich rozvinou jiné choroby nebo stavy než ty, které jsou předmětem studie (například zda bude zajištěna péče o zdravotní stavy, které je možno snadno vyléčit v rámci místního systému zdravotní péče).

Přechod do zdravotní péče nebo poskytování preventivních opatření po ukončení výzkumu. Protože nedostatky v systému péče a prevence mohou mít významný dopad na blaho a prospěch účastníků studie, musí výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři připravit opatření, jejichž prostřednictvím zajistí převedení účastníků po ukončení výzkumu do systému zdravotní péče. Přinejmenším musí výzkumníci po skončení účasti těchto osob ve studii propojit ty účastníky, kteří potřebují trvalou lékařskou péči, s příslušnou zdravotnickou službou a poskytnout zdravotníkům příslušné informace. Samotní výzkumníci mohou i nadále pokračovat ve sledování pacienta po určitou dobu poté z výzkumných důvodů a posléze předat péči o pacienta vhodnému poskytovateli. Povinnost zajistit přechod do zdravotní péče po ukončení výzkumu se vztahuje jak na účastníky v kontrolní skupině, tak na účastníky ve větvi intervenční.

Stálý přístup k prospěšným zásahům. V rámci své povinnosti předávat účastníky do zdravotní péče po ukončení výzkumu budou muset výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři zajistit možná trvalý přístup k zásahům, u nichž se v rámci studie prokázal významný přínos, nebo zajistit přístup k zavedeným účinným zásahům, které byly během výzkumu poskytovány všem účastníkům jako součást standardní péče nebo prevence. Tam, kde je to vhodné, by se měl tento přístup poskytnout rovněž v období mezi ukončením účasti jednotlivce ve studii a zakončením celé studie. V této situaci by mohl být přístup zajištěn pomocí pokračující studie nebo za soucitného stavu (compassionate use). Tato povinnost závisí na několika faktorech. Pokud například přerušení daného zásahu připraví účastníky o jejich základní schopnosti, jakými jsou schopnost komunikovat nebo být samostatný, nebo pokud se jim výrazně sníží kvalita života, které dosáhli v průběhu studie, pak bude tato povinnost větší než v případech, kdy zásah poskytuje úlevu u menších nebo přechodných příznaků. Obdobně bude tato povinnost větší, pokud účastníci výzkumu nebudou mít přístup k potřebné péči nebo prevenci v místním zdravotnickém systému než v případě, kdy je jim snadno dostupná. Tato povinnost může být také větší, pokud neexistují

dostupné alternativy s klinickou účinností podobnou zásahu, u něhož byl prokázán významný přínos, než v případech, kdy takové alternativy existují. Tuto povinnost však nemusí být možné zcela splnit, pokud je celkový počet určených jednotlivců příliš vysoký. Pokračující přístup k zásahům s průkazným významným přínosem, které čekají na schválení ze strany regulačních orgánů by měl být v souladu s příslušnými regulačními požadavky před udělením licence a neměl by zpozdit proces získání povolení ze strany regulačních orgánů.

Poskytnutí trvalého přístupu k prospěšnému zásahu v rámci studie může vést k následujícím rozpakům:

- V případě zaslepených kontrolovaných studií může trvat dlouho, než se výsledky odslepi a zjistí se, kdo podstoupil jakou léčbu. Výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři by měli pro toto období přijmout opatření a informovat účastníky o tom, zda dočasně obdrží standardní péči do doby, než bude odslepená studijní intervence.
- Etická komise může diskutovat o tom, zda nejsou výzkumníci a zadavatelé/sponzoři povinni poskytovat účastníkům trvalý přístup k výzkumným zásahům prováděným v rámci tzv. non-inferioritní studie. Pokud je testovaný zásah horší než standardní péče, není povinnost poskytovat účastníkům testovanou formu zásahu.

Podle této Směrnice je možné, že zadavatelé/sponzoři a výzkumníci již nebudou nadále mít povinnost poskytovat trvalý přístup k významně přínosnému studijnímu zásahu, jakmile bude tento zásah dostupný v systému veřejné zdravotní péče. Kromě toho se zadavatelé/sponzoři, výzkumní pracovníci a členové komunity mohou před zahájením studie dohodnout na tom, že jakýkoli zásah, u něhož se prokázal významný přínos, bude poskytován pouze po určité předem stanovené období.

Konzultace s příslušnými zúčastněnými stranami. Povinnost pečovat o zdravotní potřeby účastníků spočívá na výzkumných pracovnících a zadavatelích/sponzorech. Na poskytování péče se však mohou podílet i další strany, například místní zdravotnické úřady, pojišťovny, členové komunit, z nichž se vybírají účastníci, nebo nevládní organizace, jako jsou skupiny zabývající se podporou zdraví. Výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři musí v protokolu k dané studii popsat opatření k pokračující péči a prokázat, že všechny ostatní strany zapojené do další péče s takovým plánem souhlasily. Etické komise musí posoudit, zda jsou opatření pro pokračující péči přiměřená.

Rozhodnutí o tom, jak splnit povinnost zajistit předání do lékařské péče, je nejlepší provádět pro každou jednotlivou studii ještě před jejím zahájením formou transparentního procesu s podílem všech relevantních zúčastněných stran (viz Směrnice 7: *Zapojení komunity*). Tento proces musí prozkoumat možnosti a určit hlavní povinnosti v konkrétní situaci s ohledem na úroveň, rozsah a trvání jakékoliv péče a léčby i po ukončení studie; spravedlivý přístup ke službám; a odpovědnost za poskytování služeb. Musí se doložit dohody o tom, kdo bude tuto péči a léčbu financovat, poskytovat a sledovat.

Informování účastníků. Účastníci se musí před začátkem studie informovat o tom, jak je po jejím ukončení zajištěno předání do lékařské péče a do jaké míry budou moci po ukončení studie získat prospěšné zásahy v ní používané. Účastníci, kteří budou vystaveni zásahům před vydáním jejich povolení regulačními orgány, se musí informovat o rizicích dosud neregistrovaných zásahů. Pokud jsou účastníci informováni o rozsahu případné doplňkové

péče, měly by se tyto informace jasně oddělit od informací o zásadách a výzkumných postupech prováděných v rámci studie.

Přístup ke studijním intervencím pro komunity. Povinnosti poskytovat po ukončení studie prospěšné intervence komunitám jsou uvedeny ve Směrnici 2: *Výzkum prováděný v prostředích s nízkými zdroji*.

Směrnice 7:

Zapojení komunity

Výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři, zdravotnické úřady a příslušné instituce by měli zapojit potenciální účastníky a komunity do smysluplného procesu spolupráce, který je včas a trvale zapojí do provedení, vývoje, implementace, návrhu procesu informovaného souhlasu a monitorování výzkumu, jako i do šíření jeho výsledků.

Komentář ke Směrnici 7

Všeobecná hlediska. Aktivní a trvalé jednání s komunitami, z nichž budou vybíráni účastníci výzkumu, je způsobem, jak ukázat respekt k nim samotným, stejně jako k jejich tradicím a normám. Komunitní angažovanost je také cenná z důvodu přínosu, kterým může přispět k úspěšnému provedení výzkumu. Zapojení komunity do výzkumu je prostředkem sloužícím zejména k zajištění důležitosti navrhovaného výzkumu pro dotyčnou komunitu a k tomu, aby výzkum přijala. Kromě toho aktivní zapojení komunity zaručí etický a sociální přínos a také výsledek navrhovaného výzkumu. Zapojení komunity je obzvláště důležité, pokud výzkum zahrnuje menšiny nebo skupiny žijící na okraji společnosti, včetně osob trpících stigmatizujícími chorobami jako je HIV, s cílem řešit případnou diskriminaci.

Komunita se skládá nejen z lidí žijících v zeměpisné oblasti, kde se daný výzkum má provádět. Patří do ní také různé části společnosti, které se budou na navrhovaném výzkumu podílet, jakož i subpopulace, ze kterých budou účastníci výzkumu vybíráni. Účastníky jsou jednotlivci, skupiny, organizace, vládní orgány nebo jakékoli jiné osoby, které mohou ovlivnit nebo být ovlivněny provedením nebo výsledkem výzkumného projektu. Tento proces musí být postaven na plné spolupráci, musí být transparentní a musí zahrnovat širokou škálu účastníků, včetně pacientů a spotřebitelských organizací, vedoucích a zástupců komunit, příslušných nevládních organizací a zájmových skupin, regulačních orgánů, vládních agentur a komunitních poradních sborů. Rovněž je důležité zajistit v průběhu konzultací rozmanitost názorů. Pokud jsou například na vedoucích pozicích v komunitě pouze muži, měli by výzkumní pracovníci aktivně zahrnovat i názory žen. Užitečné mohou být také konzultace s jednotlivci, kteří se dříve účastnili srovnatelných studií.

Protokol o výzkumu nebo jiné dokumenty předložené etické komisi by měly popisovat plán, jakým způsobem do něj bude zapojena komunita a popsat zdroje přidělené na činnosti v něm navržené. Tato dokumentace musí stanovit, co bylo a bude učiněno, kdy a kdo danou věc zajistí, dále musí zajistit, že komunita je jasně definována a může se aktivně zapojit do celého výzkumu, čímž se zajistí důležitost výzkumu pro danou komunitu stejně jako to, že její komunita přijme. Pokud je to možné, pak by se komunita měla podílet na samotné diskusi a na přípravě výzkumného protokolu a dokumentů.

Výzkumní pracovníci, sponzoři, zdravotní úřady a příslušné instituce by se měli postarat o to, aby zapojení komunity nevedlo k nátlaku nebo nepřiměřenému vlivu na účast jednotlivých členů komunity (viz komentář ke Směrnici 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný*

souhlas, oddíl *Závislé vztahy*). Aby se tomuto tlaku zabránilo, musí výzkumný pracovník vždy získat individuální informovaný souhlas.

Výzkumní pracovníci a etické komise by si měli být vědomi okamžiku, kdy se proces zapojení komunity dostává do fáze, kdy dostává formální podobu, která sama o sobě vyžaduje etickou kontrolu. Příklady procesů zapojení komunity, které mohou vyžadovat etické posouzení, zahrnují systematický sběr dat, který lze zobecnit a šířit na fórech mimo komunitu, ve které byly provedeny, a také jakékoli vyvozování závěrů z dat, které by mohlo představovat společenské riziko pro účastníky výzkumu.

Zapojení komunity v nejranější fázi výzkumu. Pokud je to proveditelné, měly by se ještě před zahájením studie provést konzultace s komunitou, z níž budou vybíráni účastníci výzkumu, o jejích výzkumných prioritách, upřednostňované podobě výzkumu, či ochotě zapojit se do přípravy a realizace studie. Zapojení komunity v nejranější fázi výzkumu podporuje hladké fungování studie a přispívá ke schopnosti komunity porozumět výzkumnému procesu. Členové komunity by se měli povzbuzovat k vyjádření jakýchkoliv obav, které se u nich mohou objevit na začátku výzkumu i v jeho průběhu. Neschopnost zapojit komunitu do výzkumu může ohrozit jeho společenský význam a ohrozit nábor a setrvání účastníků ve studii.

Zapojení komunity by mělo být trvalým procesem, v jehož rámci by se mělo vytvořit fórum pro komunikaci mezi výzkumnými pracovníky a členy komunity. Toto fórum může snadněji vytvářet vzdělávací materiály, plánovat nezbytná logistická opatření za účelem provádění výzkumu, posilovat víru ve zdraví a poskytovat informace o kulturních normách a zvycích komunity. Aktivní zapojení členů dané komunity je vzájemným vzdělávacím procesem, který umožňuje jak výzkumným pracovníkům dozvědět se něco o kulturních hodnotách komunit, tak zároveň komunitě porozumět představám souvisejícím s výzkumem, a přispívá tak k výzkumné gramotnosti tím, že vzdělává komunitu o klíčových představách pro pochopení účelu a postupů výzkumu. Kvalitní zapojení komunity pomáhá zajistit, že stávající dynamika komunity a mocenské nerovnosti nemohou narušit proces zajištění celkového zapojení všech příslušných zúčastněných stran v komunitě do daného výzkumu. Je třeba dbát na to, aby se názory všech součástí komunity zjišťovaly aktivně a citlivě. Členové komunity by měli být vyzváni k pomoci při vytváření informovaného souhlasu a dokumentů, tak aby byly srozumitelné a vhodné pro potenciální účastníky výzkumu.

Důvěra a zodpovědnost. Zapojení komunity posiluje lokální vazby na výzkum a buduje důvěru ve schopnost vedoucích osobností komunity vyjednávat o různých aspektech výzkumu, jako jsou náborové strategie, péče o zdravotní potřeby účastníků studie, výběr místa, sběr a sdílení údajů, doplňková péče a dostupnost jakýchkoli vyvíjených zásahů pro populaci a komunity po dokončení výzkumu (viz *Směrnice 2: Výzkum prováděný v prostředích s nízkými zdroji* a *Směrnice 6: Péče o zdravotní potřeby účastníků výzkumu*). Pro vybudování a udržení důvěry mezi výzkumnými pracovníky, účastníky a dalšími členy místní komunity je zásadní otevřený a aktivní proces zapojení komunity. Příkladem úspěšného zapojení komunity byla studie Programu na vymýcení horečky dengue v australském Queenslandu. Předchozí zavedení geneticky modifikovaných strategií pro kontrolu komára – přenašeče nemoci dengue vyvolalo mezinárodní polemiku kvůli nedostatečnému zapojení hostitelských komunit. V tomto případě byly úspěšně využity zavedené techniky z oblasti sociálních věd k pochopení zájmů komunity a získání její podpory během provádění výzkumu.

Úloha a odpovědnost. Jakékoli neshody, které mohou vzniknout v souvislosti s uspořádáním a vedením výzkumu, musí být předmětem jednání mezi vedoucími komunit a výzkumnými pracovníky. Tento proces musí zajistit, aby byly vyslyšeny všechny hlasy stejně jako to, že členové komunity nebo skupiny, kteří mají větší autoritu nebo moc, nevyvíjejí na nikoho nátlak. Pro případ neslučitelných rozdílů mezi komunitou a výzkumnými pracovníky je důležité předem určit, kdo bude mít poslední slovo. Komunitě se nesmí dovolit trvat na tom, aby do výzkumu byly zahrnuty nebo z něj vynechány určité postupy, které by mohly ohrozit vědeckou platnost výzkumu. Zároveň výzkumný tým musí postupovat citlivě ke kulturním normám komunity tak, aby podporoval partnerskou spolupráci, zachoval důvěru a zajistil důležitost výzkumu. Přínosem zapojení komunity již v nejranější fázi je skutečnost, že jakékoli neshody mohou včas vyplout na povrch, a pokud je nebude možné vyřešit, o výzkum se možná přijde (viz Směrnice 8: *Spolupráce a budování kapacit pro výzkum a jeho posuzování*). Pokud je etická komise postavena proti závažným neshodám komunity, týkajícím se provedení navrhované studie, měla by komise vyzvat výzkumné pracovníky, aby studii provedli v jiné komunitě.

Angažovanost komunit nebo skupin. Výzkumné projekty v některých případech iniciují nebo provádějí samotné komunity nebo skupiny. Pacienti se vzácnými onemocněními se například mohou připojit na online platformách s rozhodnutím kolektivně změnit svůj léčebný režim a dokumentovat výsledné klinické účinky. Výzkumní pracovníci by se do těchto iniciativ měli zapojit, což jim může poskytnout cenné poznatky o jejich vlastní práci.

Směrnice 8:

Spolupráce a budování kapacit pro výzkum a jeho posuzování

Vládní orgány pověřené biomedicínským výzkumem, který zahrnuje lidské subjekty, jsou odpovědné za zajištění, aby hodnocení výzkumu v rámci etických hledisek a vědeckých metod prováděly kompetentní a nezávislé etické komise a aby jej realizovaly kompetentní výzkumné týmy. Nezávislé vědecké a etické přezkoumání je pro získání důvěry komunity ve výzkum zásadní (viz Směrnice 23: *Požadavky na zřízení etických komisí a na jejich posuzování protokolů*). Biomedicínský výzkum vyžaduje mezinárodní spolupráci a některé komunity nemají možnost posoudit nebo zajistit vědeckou kvalitu či etickou přijatelnost biomedicínského výzkumu navrženého nebo prováděného v jejich oblasti. Vědečtí pracovníci a zadavatelé/sponzoři, kteří plánují provádět výzkum v těchto komunitách, by měli přispívat k budování kapacit pro výzkum a přezkum.

Budování těchto kapacit může zahrnovat následující činnosti, přičemž nejde nutně o definitivní výčet:

- průzkum budování infrastruktury a posílení výzkumné výkonnosti;
- posílení přezkumu etiky výzkumu a kapacity dohledu v hostitelských komunitách (viz Směrnice 23: *Požadavky na zřízení etických komisí a na jejich posuzování protokolů*);
- vývoj technologií vhodných pro poskytování zdravotní péče a biomedicínského výzkumu;
- vzdělávání výzkumného a zdravotnického personálu a zavádění opatření vedoucích k zamezení nadměrného odlivu zdravotnického personálu;
- aktivní zapojení do komunity, z níž budou vybíráni účastníci výzkumu (viz Směrnice 7: *Zapojení komunity*);

- **domluva na společném publikování v souladu s uznávanými požadavky na autorství děl a sdílení údajů (viz Směrnice 24: *Veřejná odpovědnost za biomedicínský výzkum*); a**
- **příprava dohody o sdílení přínosů, která zajistí rozdělení případných ekonomických zisků plynoucích z výzkumu.**

Komentář ke Směrnici 8

Všeobecná hlediska. Vládní úřady odpovědné za biomedicínský výzkum u lidí musí zajistit, že výzkum bude eticky a vědecky přezkoumán kvalifikovanými a nezávislými etickými komisemi a že jej budou provádět schopné výzkumné týmy (viz Směrnice 23: *Požadavky na zřízení etických komisí a na jejich posuzování protokolů*). Tam, kde výzkumná kapacita chybí nebo je nedostatečně rozvinutá, mají zadavatelé/sponzoři a výzkumní pracovníci etickou povinnost přispívat k udržitelné schopnosti hostitelské země realizovat biomedicínský výzkum a jeho etické posouzení. Před zahájením výzkumu v komunitě, jejíž schopnosti jsou v tomto směru malé nebo žádné, by zadavatelé/sponzoři a výzkumní pracovníci měli naplánovat, jak může daný výzkum přispět místní komunitě. Druh a množství přiměřeně požadované kapacity by mělo být úměrné důležitosti výzkumného projektu. Např. krátká epidemiologická studie zahrnující pouze přehled lékařských záznamů by vyžadoval pouze malý – pokud vůbec nějaký – rozvoj tohoto druhu, zatímco od zadavatele/sponzora rozsáhlého vakcinačního pokusu, který má trvat několik let, se očekává zásadní příspěvek. Výzkum nesmí destabilizovat systém zdravotní péče a v ideálním případě by mu měl něčím prospět.

Partnerská spolupráce. Vývoj a testování biomedicínských zásahů často vyžaduje mezinárodní výzkumnou spolupráci. Skutečné nebo domnělé rozdíly ve schopnosti nebo zkušenosti by se měly řešit způsobem, který zajistí rovnost při rozhodování a jednání. Požaduje se vztah, v němž společným cílem rovnocenných partnerů je rozvíjet dlouhodobou širokou mezinárodní spolupráci, která udržuje výzkumnou výkonnost dané lokality. Je potřeba zvážit inovativní formy spolupráce, aby se zabránilo vzniku nerovností ve schopnostech. Následující tři kroky jsou příkladem, jak lze podporovat začlenění, společné vzdělávání a rovné příležitosti. Na začátku spolupráce, a ještě před zahájením konkrétního výzkumného projektu: (i) určit podobu místního výzkumného programu; (ii) vyhodnotit kapacitní potřeby nebo priority mezi partnery v rámci mezinárodního zdravotnického výzkumu; a (iii) vytvořit Memorandum o vzájemném porozumění (*Memorandum of Understanding – MoU*).

Partnerská spolupráce také pomáhá zajistit společenský přínos výzkumu zapojením komunit. Tím se zaměřuje na výzkum, který komunita považuje za přínosný (viz Směrnice 1: *Vědecký a společenský přínos a respektování práv* a Směrnice 7: *Zapojení komunity*).

Posílení výzkumné kapacity. Specifické cíle budování kapacit by měly být stanoveny a dosaženy prostřednictvím dialogu a vyjednávání mezi zadavateli/sponzory, výzkumnými pracovníky a dalšími příslušnými zúčastněnými stranami, jakými jsou komunitní rady a orgány hostitelské země. Tyto zúčastněné strany by se měly dohodnout na společném úsilí vedoucímu k posílení výzkumné kapacity jako součásti zdravotnického systému dané země a k optimalizaci její udržitelnosti za účelem vytváření nových poznatků. Do výzkumného projektu by se měly zapojit špičky místního výzkumu.

Budování kapacit a střet zájmů. Budování kapacit může vést ke zvýšenému střetu zájmů. Rozporné mohou být následující zájmy: přání zadavatele/sponzora provést výzkum; přání

potenciálních účastníků účastnit se výzkumu; přání výzkumných pracovníků získat přístup k nejnovějším léčebným prostředkům pro své pacienty a přispět k získání nových poznatků; a závazek představitelů místních komunit kompenzovat nedostatečné financování výzkumu tím, že přivedou do své oblasti sponzorovaný výzkum, přispívající k budování infrastruktury. Etické komise by měly posoudit, zda úsilí o budování kapacit může zahrnovat takové střety zájmů, a hledat způsoby, jak je zmírnit (viz Směrnice 25: *Střet zájmů*).

Posílení etického posuzování. Výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři, kteří plánují provádět výzkum v prostředí, kde etické komise neexistují nebo nejsou dostatečně vyškoleny, by měli pomoci v rozumném rozsahu tyto komise vytvořit ještě před zahájením výzkumu a učinit opatření umožňující jejich vzdělávání v etice výzkumu. Aby se předešlo střetu zájmů a zajistila se nezávislost těchto komisí, nesmí být finanční pomoc od výzkumných pracovníků a zadavatelů/sponzorů poskytována přímo a nikdy nesmí být vázána na stanovisko komise ke konkrétnímu protokolu (viz Směrnice 25: *Střet zájmů*). Finanční prostředky musí být spíše k dispozici výslovně ke schopnostem komise v oblasti etiky ve výzkumu. Je v zájmu všech, aby bylo k dispozici skutečně nezávislé vědecké a etické posouzení.

Vzdělávání výzkumných pracovníků. Očekává se, že zadavatelé/sponzoři zaměstnají určité osoby a v případě potřeby je budou vzdělávat tak, aby fungovaly například jako výzkumní pracovníci, výzkumní asistenti a koordinátoři a správci dat, a aby v potřebné míře poskytovali přiměřenou finanční, vzdělávací a jinou pomoc při budování kapacit.

Společné publikace a sdílení údajů. Partnerská spolupráce ve výzkumu by měla vést ke společně publikovaným (zahraničním i tuzemským) publikacím bez omezení přístupu (viz Směrnice 24: *Veřejná odpovědnost za biomedicínský výzkum*). Výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři musí poskytovat spravedlivé příležitosti, aby umožnili společné autorství v souladu s uznávanými požadavky na autorství, jako jsou požadavky Mezinárodního výboru vydavatelů lékařských časopisů (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE).

Směrnice 9:

Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas

Výzkumní pracovníci jsou povinni poskytnout potenciálním účastníkům výzkumu informace a možnost vyjádřit svůj svobodný a informovaný souhlas s účastí na výzkumu nebo účast odmítnout, s výjimkou případů, kdy etická komise schválila upuštění od této povinnosti nebo změnu informovaného souhlasu (viz Směrnice 10: *Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu*). Informovaný souhlas by měl být chápán jako proces a účastníci mají právo od něj bez jakýchkoliv sankcí odstoupit kdykoliv v průběhu výzkumu.

Výzkumní pracovníci mají povinnost:

- získat souhlas, ale pouze po poskytnutí důležitých informací o výzkumu a poté, co se ujistí, že potenciální účastník dostatečně rozumí podstatným skutečnostem jeho obsahu;
- vyhnout se neodůvodněnému podávání klamných informací nebo zamlčování podstatných informací, nebo nepřiměřenému vlivu nebo nátlaku (viz Směrnice 10: *Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu*);

- **zajistit, že potenciálnímu účastníkovi se poskytne dostatek příležitostí a času na zvážení své účasti ve výzkumu; a**
- **obecně mají povinnost získat od každého potenciálního účastníka podepsaný formulář jako důkaz jeho informovaného souhlasu. Výzkumní pracovníci musí odůvodnit výjimky z tohoto obecného pravidla a požádat etickou komisi o její souhlas.**

Dojde-li v daném výzkumu k podstatným změnám podmínek nebo postupů, anebo pokud jsou k dispozici nové informace, které by mohly ovlivnit ochotu účastníků pokračovat, musí výzkumní pracovníci se souhlasem etické komise zajistit obnovu informovaného souhlasu každého účastníka. V dlouhodobých studiích by se výzkumní pracovníci měli v předem stanovených intervalech ujistit, že je každý účastník ochoten ve studii pokračovat, a to i v případech, kdy nedochází ke změnám v uspořádání nebo v cílech výzkumu.

Odpovědností hlavního řešitele je zajistit, aby všichni pracovníci, kteří získají informovaný souhlas ke studii, postupovali v souladu s těmito Směrnicemi.

Komentář ke Směrnici 9

Obecné úvahy. Získávání informovaného souhlasu je proces. K zahájení tohoto procesu je třeba, aby potenciální účastník obdržel důležité informace, přičemž se má zajistit, aby dotyčná osoba porozuměla podstatným skutečnostem a mohla se rozhodnout výzkumu zúčastnit nebo nezúčastnit, aniž by byla vystavena nátlaku, nepatřičnému ovlivňování nebo klamání.

Informovaný souhlas je založen na zásadě, že způsobí jedinci schopní udělit informovaný souhlas mají právo se svobodně rozhodnout, zda se výzkumu zúčastní či ne. Informovaný souhlas chrání svobodu volby jednotlivce a respektuje jeho autonomii.

Jasně informace se musí poskytovat v rodném jazyce tak, aby byly potenciálnímu účastníkovi srozumitelné. Osoba, která získala informovaný souhlas, musí být o výzkumu dobře informována a musí být schopna odpovědět na jakékoli otázky potenciálních účastníků. Výzkumní pracovníci odpovědní za studii musí být dosažitelní a schopní na požádání účastníků odpovídat na jejich otázky. Účastníkům by se měla nabídnout možnost klást otázky a dostávat odpovědi jak před zahájením výzkumu, tak v jeho průběhu. Výzkumní pracovníci by měli vyvinout veškeré úsilí, aby tyto otázky zodpověděli včas a co nejpodrobněji.

Tato Směrnice se vztahuje na jednotlivce schopné poskytnout informovaný souhlas. Požadavky na výzkum u jednotlivců, kteří nejsou schopni poskytnout informovaný souhlas nebo u dětí a dospívajících jsou stanoveny ve Směrnici 16: *Výzkum zahrnující dospělé osoby neschopné poskytnout informovaný souhlas*, a ve Směrnici 17: *Výzkum zahrnující děti a dospívající*.

Postup. Získávání informovaného souhlasu je obousměrný komunikační proces, který začíná navázáním počátečního kontaktu s potenciálním účastníkem a končí poskytnutím a zdokumentováním informovaného souhlasu, který však může být v průběhu studie měněn. Každý potenciální účastník musí na své rozhodnutí dostat tolik času, kolik potřebuje, a to včetně času na konzultace s členy rodiny nebo s jinými osobami. Pro postupy související s informovaným souhlasem platí, že každému musí být poskytnut dostatek času i prostředků.

Jazyk informačního letáku a náborových materiálů. Všichni potenciální účastníci by měli obdržet písemné informace, které si mohou s sebou odnést. Informování každého jednotlivého

účastníka nesmí být pouhým rituálním přednesem obsahu písemného dokumentu. Znění informací a veškerých náborových materiálů musí být v jazyce, který je potenciálnímu účastníkovi srozumitelný a musí být schváleno etickou komisí. Formulace v takovém dokumentu musí být stručné a pokud možno nesmí překročit dvě nebo tři strany textu. Důležitými doplňky písemných informací, které pomohou pochopení, jsou ústní informace a vhodné audiovizuální pomůcky, včetně piktogramů a souhrnných tabulek. Informace by také měly být vhodné jak pro skupinu účastníků, tak pro jednotlivce – například v Braillově písmu. Informovaný souhlas nesmí obsahovat žádné formulace, jimiž by se daný subjekt vzdával kteréhokoliv ze svých práv, případně jimiž by zprostil výzkumné pracovníky, zadavatele/sponzora, instituci nebo její zástupce z jejich odpovědnosti za případnou nedbalost.

Obsah informačního letáku. V těchto Směrnících jsou uvedeny součásti, které musí být uvedeny v informacích. Příloha 2 obsahuje podrobnosti o informacích, které se musí poskytnout a také možné doplňující informace. Tento seznam zmiňuje informace o cílech, metodách, zdrojích financování, možných střetech zájmů, institucionální příslušnosti výzkumného pracovníka, očekávaných přínosech a potenciálních rizicích studie a nepohodlí, které z účasti v ní může vyplývat, přístup k léčbě a informacím po ukončení studie a další závažné údaje o studii, přičemž tento výčet nutně nemusí být úplný.

Pochopení obsahu. Osoba, která získá souhlas, se musí ujistit, že potenciální účastník poskytnutým informacím dostatečně porozuměl. Výzkumní pracovníci by si měli zajistit pochopení sdělovaných informací metodami založenými na důkazech. Schopnost potenciálního účastníka porozumět informacím závisí mezi jiným na vyspělosti daného jedince, na úrovni jeho vzdělání a na jeho hodnotovém systému. Porozumění účastníka také závisí na schopnosti a ochotě výzkumného pracovníka trpělivě a citlivě s ním komunikovat, jakož i na atmosféře, situaci a místě, kde proces informovaného souhlasu probíhá.

Dokumentování souhlasu. Souhlas může být zaznamenán několika způsoby. Účastník může vyjádřit souhlas ústně nebo podepsat formulář souhlasu. Obecně by účastník měl podepsat písemný dokument. V případě, kdy jedinec není způsobilý rozhodovat, musí tak učinit jeho zákonný zástupce, opatrovník nebo jiný řádně zplnomocněný zástupce (viz Směrnice 16: *Výzkum zahrnující dospělé neschopné poskytnout informovaný souhlas*, a Směrnice 17: *Výzkum zahrnující děti a dospívající*). Etická komise může za určitých podmínek schválit výjimku z požadavku na podepsaný informovaný souhlas (viz Směrnice 10: *Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu*). Takové výjimky mohou být rovněž schváleny v případech, kdy by existence podepsaného souhlasu mohla pro účastníka představovat riziko, například ve studiích zahrnujících nezákonné chování. V některých případech, zejména pokud jsou informace komplikované, by účastníci měli dostat písemné informace, které si bez podpisů ponechají, a které se přitom ve všech ohledech podobají těm, které účastníci podepisují. Jejich znění musí schválit etická komise. Pokud byl souhlas získán ústně, měli by výzkumní pracovníci předložit etické komisi dokumentaci o takovém souhlasu, potvrzenou buď osobou, která souhlas získala, nebo přítomným svědkem v okamžiku získání souhlasu.

Obnovení souhlasu. Dojde-li k podstatným změnám v kterémkoli aspektu studie, musí výzkumný pracovník získat od účastníků studie znovu informovaný souhlas. Mohou se například objevit nové informace, ať už ze samotné studie nebo z jiných zdrojů, týkající se rizik nebo přínosu testovaných produktů nebo o jejich alternativách. Účastníkům musí být takové informace poskytnuty okamžitě. Ve většině klinických studií se prozatímní výsledky neprozrazují výzkumným pracovníkům ani účastníkům až do doby ukončení studie. V

dlouhodobých studiích se musí zajistit ochota každého účastníka pokračovat v účasti v dané studii.

Individuální informovaný souhlas a přístup ke zkoumané populaci. V některých případech může výzkumný pracovník oslovit určitou komunitu nebo instituci za účelem provedení výzkumu nebo přístupu k potenciálním účastníkům, od nichž by chtěl získat jejich individuální souhlas teprve poté, co získá povolení od dané instituce, jako je škola nebo vězení, nebo od vůdce komunity, rady starších, nebo od jiného určeného orgánu. Tyto institucionální postupy nebo kulturní zvyky by se měly respektovat. V žádném případě však nesmí svolení vedoucího komunity nebo jiného orgánu nahrazovat individuální informovaný souhlas. V některých populacích může použití místních jazyků usnadnit předání informací potenciálním účastníkům a zajistit výzkumnému pracovníkovi, že takoví jedinci opravdu porozumí náležitostem daného výzkumu. Ve všech kulturách je mnoho lidí, kteří nejsou obeznámeni s vědeckými pojmy jako placebo nebo randomizace, nebo jim hned nerozumí. Zadavatelé/sponzoři a výzkumní pracovníci musí používat vhodné způsoby sdělování nezbytných informací v procesu získávání informovaného souhlasu. Ve výzkumném protokolu musí také popsat a zdůvodnit postup, který plánují použít při sdělování informací účastníkům. Projekt musí zahrnovat veškeré možnosti potřebné k řádnému získání informovaného souhlasu v různých jazykových a kulturních prostředích.

Dobrovolnost a nepřiměřený vliv. Informovaný souhlas je dobrovolný, pokud se na rozhodnutí jednotlivce o účasti nepodílí žádný nepřiměřený vliv. Dobrovolnost, s níž je souhlas poskytován, může ovlivnit řada faktorů. Některé z těchto faktorů mohou být pro účastníky vnitřní, například duševní onemocnění, zatímco jiné vlivy mohou být vnější, jako je např. závislý vztah mezi účastníky a klinickými výzkumnými pracovníky. Dobrovolnost souhlasu mohou ovlivnit okolnosti, jakými jsou vážné onemocnění nebo chudoba, což ovšem nemusí nutně znamenat, že účastníci nedokáží v těchto situacích poskytnout svůj informovaný souhlas dobrovolně. Etické komise musí pro každý jednotlivý protokol stanovit, zda vlivy na dobrovolný souhlas nepřekračují přiměřené meze, a pokud ano, jaké záruky jsou pro tyto případy vhodné.

Závislý vztah. Existují různé formy závislých vztahů, jako jsou vztahy mezi učiteli a studenty či strážci a vězni. V souvislosti s klinickým výzkumem mohou závislé vztahy vyplývat z již existujících vztahů mezi ošetřujícím lékařem a pacientem, který se ve chvíli, kdy jeho ošetřující lékař zaujímá roli výzkumného pracovníka, stává potenciálním účastníkem. Závislý vztah mezi pacienty a klinickými výzkumnými pracovníky může ohrozit dobrovolnost informovaného souhlasu, neboť potenciální účastníci, kteří jsou pacienty, jsou kvůli jeho lékařské péči závislí na klinickém lékaři-výzkumném pracovníkovi a je možné, že váhají odmítnout účast ve výzkumu, do něhož je jejich ošetřující lékař zapojen. V případě závislého vztahu by tudíž měla informovaný souhlas získat neutrální třetí strana, jako je výzkumná sestra nebo kvalifikovaný spolupracovník. V některých situacích závislosti je však výhodné, aby pacientovi poskytl informace jeho ošetřující lékař, protože je o zdravotním stavu pacienta nejlépe informován. Je však třeba přijmout několik opatření vedoucích k minimalizaci vlivu závislého vztahu. Lékaři zapojení do výzkumu musí vzít na vědomí skutečnost, že jakožto ošetřující lékař a výzkumný pracovník mají dvojí roli, a o této skutečnosti informovat své pacienty. Musí zdůraznit dobrovolnou povahu účasti na výzkumu a právo takovou účast odmítnout nebo od ní odstoupit. Musí také pacienty ujistit, že jejich rozhodnutí zúčastnit se výzkumu nebo účast na něm odmítnout nikterak neovlivní jejich vztah lékaře a pacienta nebo jiné výhody, na které mají pacienti nárok. V případech, kdy je nezbytné, aby ošetřující lékař

vysvětlil podrobnosti protokolu daného výzkumu, musí etická komise zvážit, zda musí být dokument o informovaném souhlasu podepsán za přítomnosti neutrální třetí strany.

Rizika. Výzkumní pracovníci musí být zcela objektivní při diskusi o podrobnostech experimentálních zákroků a bolestivosti či nepohodlí, které mohou takové zásahy s sebou přinést. Totéž platí pro diskusi o známých rizicích a možných nebezpečích. V některých typech výzkumu v oblasti prevence musí být potenciální účastníci informováni o rizicích spojených s možností nákazy a o opatřeních, kterými mohou přispět ke snížení těchto rizik. To platí zejména o preventivním výzkumu přenosných nemocí, jako je HIV/AIDS.

Kdo získává souhlas. Informovaný souhlas musí získávat člen výzkumného týmu. Přenesení získání souhlasu, například na zdravotní sestru nebo jiného člena výzkumného týmu, například v případě závislého vztahu, je přípustné pouze pokud je osoba získávající takový souhlas řádně kvalifikovaná a má předchozí zkušenosti s jeho získáváním. Hlavní výzkumný pracovník odpovídá za zajištění toho, že všechny osoby, pracující v rámci daného projektu, budou jednat v souladu s touto Směrnicí.

Zvláštní úvahy o informovaném souhlasu pro využití údajů ve zdravotnických registrech. Povinnost získat informovaný souhlas týkající se výzkumu údajů ve zdravotnických registrech se může prominout za předpokladu splnění podmínek ve Směrnici 10: *Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu*. Pokud výzkumný pracovník plánuje kontaktovat osoby na základě jejich zařazení do registru zdravotnických údajů, musí přitom mít na paměti, že tyto osoby nemusí tušit, že jejich údaje byly do registru vloženy nebo že nejsou obeznámeny s tím, jakou formou výzkumní pracovníci získávají přístup k těmto údajům (viz Směrnice 12: *Sběr, uchovávání a použití údajů ve zdravotnickém výzkumu*). Pokud si výzkumní pracovníci přejí kontaktovat osoby zařazené do zdravotního registru za účelem získání dalších informací pro nový výzkum, pak takové studie vyžadují poskytnutí informovaného souhlasu.

Směrnice 10:

Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu

Výzkumní pracovníci nesmějí zahájit výzkum týkající se lidských subjektů, aniž by k němu získali individuální informovaný souhlas od každého účastníka nebo od zákonného zástupce, s výjimkou případů, kdy výzkumní pracovníci dostanou od etické komise výslovné povolení takto postupovat. Než jim bude uděleno osvobození od povinnosti získat informovaný souhlas, měli by se výzkumní pracovníci a etické komise nejprve snažit zjistit, zda by informovaný souhlas mohl být upraven tak, aby zachoval schopnost účastníka porozumět obecné povaze výzkumu a zvážit svou účast v něm.

Etická komise může odsouhlasit změnu informovaného souhlasu nebo upuštění od povinnosti získat informovaný souhlas s výzkumem, pokud:

- by výzkum bez takového osvobození nebo změny nebyl proveditelný nebo možný;
- výzkum představuje důležitý společenský přínos; a
- výzkum nepředstavuje pro účastníky větší než minimální riziko.

Na případy, kdy jsou výjimky nebo změny informovaného souhlasu schváleny ve specifických zkoumaných souvislostech, se mohou vztahovat dodatečná ustanovení.

Komentář ke Směrnici 10

Všeobecná hlediska. Změna informovaného souhlasu zahrnuje provedení změn v procesu získávání informovaného souhlasu, nejčastěji ve vztahu k poskytování informací a dokumentaci informovaného souhlasu účastníka. Osvobození od nutnosti informovaného souhlasu umožňuje výzkumným pracovníkům provádět studie úplně bez získání informovaného souhlasu.

Jak je uvedeno ve Směrnici 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*, jednotlivci nebo jejich zákonní zástupci, musí poskytnout informovaný souhlas pro každý zdravotnický výzkum týkající se lidských subjektů. Úpravy informovaného souhlasu nebo osvobození od něj musí být odůvodněné a schválené. Obecně platí, že výzkumníci a etické komise se musí snažit zachovat co nejvíce z procesu informovaného souhlasu. Musí pečlivě zvážit, zda by změna postupu při získávání informovaného souhlasu i nadále umožňovala účastníkům pochopit obecnou povahu studie a smysluplně se rozhodnout, zda se výzkumu zúčastní, nebo nikoli. V některých případech může být například možné popsat účel studie, aniž by potenciální účastníci byli informováni o podrobných postupech ve studijních skupinách.

Úprava informovaného souhlasu formou zamlčení informací kvůli zachování vědecké platnosti (validity) výzkumu. V rámci procesu získávání souhlasu je někdy nezbytné zmlčet určité informace, aby bylo možné zajistit platnost výzkumu. Ve zdravotnickém výzkumu to obvykle představuje zamlčení informací o účelu určitých postupů. Účastníkům klinických studií se například často nesdělují účel testů prováděných ke sledování dodržování požadovaného režimu, protože pokud by věděli, že jeho dodržování se u nich sleduje, mohli by změnit své chování a tak zneplatnit výsledky výzkumu. Ve většině takových případů se musí potenciální účastníci požádat o souhlas s tím, že jim bude do doby ukončení výzkumu zmlčen účel některých postupů. Po ukončení jejich účasti ve studii se jim musí sdělit tyto zmlčené informace. Protože souhlas se zmlčením některých informací by v některých případech ohrozil platnost výzkumu, nelze tuto skutečnost sdělit účastníkům do té doby, dokud nejsou shromážděna všechna data. Podobný postup může být zaveden jen tehdy, když k němu dá etická komise výslovný souhlas. Před samotným zpracováním výsledků studie musí být poskytnuty účastníkům zmlčené informace, a kromě toho účastníci musí mít možnost nesouhlasit s použitím jejich údajů, které byly získány jako zmlčené. Před zahájením studie se musí zvážit potenciální dopad na platnost výsledku studie v případě, že by účastníci nesvolili s využitím všech od nich získaných dat.

Získávání upraveného informovaného souhlasu s klamavými informacemi. Podvod s poskytováním klamavých informací účastníkům je podstatně kontroverznější záležitostí než prosté zmlčování informací. Avšak vědci bádající v oblasti sociálních a behaviorálních věd někdy úmyslně dezinformují účastníky, aby mohli studovat jejich postoje a chování. Výzkumníci například používají „pseudo-pacienty“ nebo „fiktivní klienty“ ke studiu chování zdravotnických pracovníků v jejich přirozeném prostředí.

Někteří lidé zastávají názor, že aktivní poskytování klamavých informací není přípustné za žádných okolností. Jiní by ho za určitých okolností povolili. Klamavé informace nejsou přípustné v případech, kdy studie vystavuje účastníky většímu než minimálnímu riziku. Pokud je poskytnutí klamavých informací považováno za nezbytné pro získání věrohodných výsledků dané studie, výzkumní pracovníci musí přesvědčit etickou komisi o tom, že platné a spolehlivé údaje nelze získat žádnou jinou metodou, že výzkum má důležitý společenský význam, a také o tom, že nebyly zmlčeny žádné informace, které by v případě vyzrazení způsobily, že by se běžný jedinec odmítl výzkumu zúčastnit. Výzkumní pracovníci a etické

komise si musí být vědomi toho, že poskytování klamavých informací účastníkům výzkumu je může poškodit; a že účastníci mohou nelibě a s odporem přijmout informaci o tom, že se výzkumu zúčastnili pod falešnými záminkami. Kdykoli je to nezbytné pro zachování vědecké platnosti výzkumu, musí se potenciální účastníci požádat o souhlas s tím, že jim v průběhu procesu získávání informovaného souhlasu budou poskytovány neúplné informace (tzn., že výzkumní pracovníci získají takový souhlas ještě předtím, než začnou klamavé informace poskytovat). Etická komise musí stanovit, jakou formou je nutné účastníky po dokončení výzkumu informovat o poskytnutí klamavých informací. Poskytnutí informace o tomto postupu (v angličtině nazývané „debriefing“) obvykle zahrnuje vysvětlení důvodů poskytnutí klamavých informací. Debriefing je nezbytnou součástí snahy o zjednání nápravy klamavého postupu. Účastníkům, kteří nesouhlasí s tím, že jim byly kvůli výzkumným účelům poskytnuty zavádějící informace, musí být nabídnuta možnost odepřít výzkumnému pracovníkovi možnost použít ty údaje, které byly získány klamavým způsobem. Ve výjimečných případech může etická komise schválit uchování neidentifikovatelných informací. Možnost odstranění údajů nemusí být nabízena například v těch případech, kdy výzkum hodnotí kvalitu služeb nebo způsobilost poskytovatelů (např. studie zahrnující „fiktivní“ klienty nebo pacienty).

Upuštění od informovaného souhlasu. Etická komise může odsouhlasit studii bez informovaného souhlasu, je-li přesvědčena o tom, že výzkum by nebyl proveditelný nebo možný s informovaným souhlasem, má-li daný výzkum důležitou společenskou hodnotu a nepředstavuje-li pro účastníky větší než minimální riziko. Tyto tři podmínky musí být rovněž splněny v případech, kdy studie obsahuje identifikovatelné údaje nebo biologické vzorky, tj. údaje nebo vzorky nesoucí jméno určité osoby nebo kód spojený s touto osobou. Tyto podmínky se musí rovněž splnit, když studie analyzují stávající údaje ze zdravotnických registrů a pokud jsou účastníky děti, dospívající nebo jedinci neschopní poskytnout informovaný souhlas (Směrnice 16: *Výzkum zahrnující dospělé osoby neschopné poskytnout informovaný souhlas*, a Směrnice 17: *Výzkum zahrnující děti a dospívající*).

Tyto tři podmínky pro upuštění od informovaného souhlasu musí být splněny ještě tehdy, když údaje nebo biologické vzorky nelze osobně identifikovat a když výzkum má významnou společenskou hodnotu. V tomto případě výzkumný pracovník nezná identitu účastníků, a proto je ani nemůže kontaktovat za účelem získání informovaného souhlasu. Protože údaje nebo vzorky nejsou osobně identifikovatelné, rizika pro tyto osoby nejsou větší než minimální.

Zvláštní úvahy o upuštění od informovaného souhlasu ve studiích využívajících údaje ve zdravotních registrech. Vytváření a udržování registrů s údaji o zdraví (například registrů rakovinných onemocnění nebo databází genetických a jiných anomálií u novorozenců) jsou hlavními zdroji pro mnoho aktivit spojených s výzkumem veřejného zdraví a epidemiologických jevů od prevence takových chorob až po přidělování finančních prostředků. Běžná praxe, kdy všichni praktičtí lékaři zadávají odpovídající údaje do takových registrů, nachází podporu z několika důvodů: důležitost získat komplexní a přesné informace o určité populaci; vědecká potřeba obsáhnout veškeré případy, aby se zamezilo nezjistitelnému zkreslení výběru; a etický princip stanovující, že zátěže i výhody musí být napříč danou populací rozloženy rovnoměrně.

Z tohoto důvodu registry zřízené vládními institucemi obvykle vyžadují spíše povinný než dobrovolný sběr dat.

Pokud je potřeba provést výzkum na základě snahy o zachování veřejného zdraví nebo na základě zadání ze strany zdravotnických institucí, jako je například dohled nad chorobami, není obvykle nutná kontrola ze strany etické komise ani upuštění od informovaného souhlasu, protože tato činnost je vyžadována zákonem. Zároveň je ale nepřipustné upuštění od informovaného souhlasu v případech, kdy instituce pro veřejné zdraví provádějí studie, ve kterých se údaje z registrů kombinují s novými činnostmi zahrnujícími přímý kontakt se zkoumanými jedinci, jako jsou například studie, které získávají od účastníků informace formou dotazníku. Ačkoliv jsou rozsah a limity takového sběru dat stanoveny zákonem, výzkumní pracovníci musí i tak zvážit, zda je v daném případě etické využívat své autority k přístupu k osobním údajům za účelem jejich výzkumného využití. Pokud využití takových dat není (nebo pokud není zcela jasné, zda nadále je) součástí výzkumu veřejného zdraví, musí se výzkumný pracovník snažit získat souhlas jedince s využitím těchto dat nebo dokázat, že jeho výzkum splňuje podmínky pro upuštění od informovaného souhlasu tak, jak je uvedeno v této Směrnici. Výzkumné projekty využívající údaje z jednoho nebo více povinně vedených populačních registrů by se měly předložit etické komisi, s výjimkou rozborů dat, které se týkají interní činnosti nebo registru určité instituce.

Směrnice 11:

Sběr, uchovávání a použití biologických materiálů a souvisejících údajů

Při shromažďování a uchovávání biologických materiálů a souvisejících údajů, jako jsou záznamy o zdravotním stavu nebo zaměstnání, musí instituce mít systém řízení, který jim umožní získat povolení pro budoucí použití těchto materiálů ve výzkumu. Výzkumní pracovníci nesmí nepříznivě ovlivnit práva a blaho jednotlivců, jejichž materiály byly shromážděny.

Pokud jsou vzorky odebírány pro účely výzkumu, musí být od osoby, od níž byl materiál původně získán, vyžádán zvláštní informovaný souhlas pro konkrétní použití nebo rozšířený informovaný souhlas pro nespécifikované výzkumné použití v budoucnu. Etická přijatelnost širokého informovaného souhlasu závisí na jeho řádném zvládnutí. Tento typ souhlasu musí být získán stejným způsobem, jaký je popsán ve Směrnici 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas.*

Pokud po klinické diagnóze nebo léčbě zůstanou lidské biologické materiály (tzv. „zbytková tkáň“) a měly by se ukládat a použít pro budoucí výzkum, má se vyžádat specifický informovaný souhlas nebo alespoň rozšířený souhlas s budoucím výzkumem, jímž se zadavatel vyváže z tzv. opt-out postupu. To pak znamená, že zbytkový materiál a související data lze uchovávat a používat i k jinému budoucímu výzkumu do té doby, dokud osoba, od které pochází, své původní rozhodnutí neodvolá. Informované odstoupení od opt-out postupu musí splňovat následující podmínky:

- 1. pacienti si musí být vědomi existence budoucího výzkumu s jejich vzorky a souvisejícími daty;**
- 2. pacientům je třeba poskytnout dostatečné informace;**
- 3. pacientům je třeba sdělit, že mohou kdykoli odvolat svůj souhlas s budoucím výzkumem a nechat bez represe odstranit své údaje nebo vzorky; a**
- 4. musí jim být nabídnuta skutečná možnost vznést námitky.**

Pokud se výzkumní pracovníci snaží použít uložené materiály nashromážděné z minulého výzkumu, klinických nebo jiných důvodů, aniž by získali informovaný souhlas

k jejich budoucímu výzkumnému použití, může etická komise upustit od požadavku individuálního informovaného souhlasu za následujících podmínek:

1. výzkum by bez takové výjimky nebyl proveditelný nebo prakticky realizovatelný;
2. výzkum má velkou společenskou důležitost; a
3. výzkum nepředstavuje pro účastníky nebo skupinu, do které účastník patří, větší než minimální riziko.

Správci biologických materiálů musí zajistit důvěrnost informací souvisejících s používaným materiálem, a to tak, že s výzkumnými pracovníky se budou sdílet pouze anonymizované nebo kódované údaje a třetí strany k nim budou mít omezený přístup. Klíč sloužící k rozkódování údajů musí zůstat uložen u správce biologického materiálu.

Předání biologických materiálů musí být smluvně zajištěno (např. Dohodou o předání materiálu, Material Transfer Agreement, MTA).

Biologické materiály a s nimi související údaje by se měly shromažďovat a ukládat pouze ve spolupráci s místními zdravotnickými úřady. Forma, jakou je toto shromažďování řízeno, by měla odpovídat nastavení platnému v původním prostředí. Jsou-li vzorky a údaje uloženy mimo původní prostředí, měla by existovat ustanovení k vrácení všech materiálů do původního prostředí a ke sdílení možných výsledků a prospěchu (viz Směrnice 3: *Spravedlivé rozdělení přínosu a zátěže při výběru jednotlivců a skupin pro účast ve výzkumu*, Směrnice 7: *Zapojení komunity* a Směrnice 8: *Spolupráce a budování kapacit pro výzkum a jeho posuzování*).

Komentář ke Směrnici 11

Všeobecná hlediska. Výzkum na lidském biologickém materiálu může zahrnovat: tkáně, orgány, krev, plazmu, kůži, sérum, DNA, RNA, bílkoviny, buňky, vlasy, odstřížky z nehtů, moč, sliny nebo jiné tělesné tekutiny. Tyto biologické materiály mohou pocházet z různých míst, ale většinou budou pocházet od pacientů podstupujících diagnostické nebo terapeutické procedury, z pitevnických vzorků, z orgánů nebo tkání, jejichž dárce jsou jak živí, tak mrtví lidé, dále z tělesných odpadů nebo zbytky tkání. Mohou se shromažďovat výslovně pro konkrétní výzkumné účely; pro diagnostické či terapeutické postupy bez prvotního záměru jejich využití ve výzkumu; nebo pro výzkumné, lékařské či diagnostické účely, v jejichž případě je možné očekávat, že mohou nebo budou použity také v rámci budoucího výzkumu, ačkoli přesná podoba výzkumného projektu (či výzkumných projektů) nemusí být v té době známa. Přínos bio-depozitářů pro longitudinální studie specifických chorob je široce uznáván. Za tímto účelem byly zřízeny populační biobanky, které umožňují studium mnoha chorob prostřednictvím korelace genetických, environmentálních, profesních a jiných zdravotních údajů.

V této Směrnici se termín biobanka používá pro sběr uložených biologických materiálů a s nimi souvisejících údajů. Pojem biobanka se může vztahovat na biobanky zahrnující velký vzorek populace i na malé bio-depozitáře skládající se z biologických vzorků v laboratořích.

Jedinec, jehož biologické materiály a související údaje se používají ve výzkumu, je účastníkem studie a v tomto případě tak lze použít etické směrnice, které se vztahují na účastníky výzkumu. Tato podmínka by se měla použít také v případech, kdy výzkum využívá vzorky a údaje od zesnulých jedinců. Převážná většina lidí nemá námitky proti tomu, aby jejich biologický materiál a související údaje byly uloženy v úložištích a použity k výzkumu pro obecný užitek. Osoba, jejíž materiály jsou uloženy (dárce), však musí výslovně povolit

budoucí použití jednou z forem popsaných v této Směrnici. Protože přesná povaha výzkumu není obvykle známa, není možné získat konkrétní informovaný souhlas v době, kdy je materiál shromažďován. Rozšířený informovaný souhlas pro budoucí použití je proto přijatelnou alternativou ke konkrétnímu informovanému souhlasu. Široký informovaný souhlas vyžaduje řádnou správu a řízení biobanky.

Správa. Instituce, v nichž jsou biologický materiál a související údaje archivovány po shromáždění pro výzkumné účely nebo jako „zbytky“ z klinické diagnózy nebo léčby, musí mít zavedenou strukturu řízení, v níž budou spravovány přinejmenším následující položky:

- kterému právníckému subjektu je materiál svěřen;
- jakým způsobem je získán souhlas dárce;
- jak může dárce tento souhlas odvolat;
- za jakých podmínek je třeba dárce znovu kontaktovat;
- postup, jímž je určeno, zda by měly být zveřejněny nevyžádané nálezy, a pokud ano, jak by se s nimi mělo zacházet;
- jak je kontrolována kvalita materiálu;
- jak je zachovávána důvěrnost spojení mezi biologickými vzorky a osobními identifikátory dárců;
- kdo může mít přístup k materiálům pro budoucí výzkum a za jakých okolností;
- jaký orgán je oprávněn přezkoumat návrhy týkající se budoucího použití daného materiálu pro výzkum;
- vhodné mechanismy pro informování dárců o výsledcích výzkumu;
- jak je organizována aktivní spolupráce se skupinami pacientů nebo širší komunitou;
- s jakými dalšími zdroji osobních údajů se mohou propojovat výsledky analýz biologických materiálů;
- jaké typy výzkumu se budou v širším kontextu provádět;
- jaké typy výzkumu budou vyloučeny nebo zahrnuty teprve po opětovném kontaktování dárce za účelem získání jeho souhlasu;
- komu mají připadnout případné přínosy plynoucí z daného výzkumu;
- jaké jsou vhodné mechanismy informování účastníků o výsledcích výzkumu; a
- jak je zajištěno, že práva a prospěch jednotlivců, od nichž byly materiály získány, nejsou nijak negativně ovlivněny.

Všechny systémy řízení by se měly řídit zásadou odpovědnosti a měly by uložený biologický materiál a související údaje udržovat v systému řádného správce. Žádný z předpisů týkajících se skladování, používání a konečného osudu biologických vzorků by neměl být v rozporu s podmínkami, které byly původně uvedeny v dokumentech (širokého) informovaného souhlasu a s nimiž účastníci výzkumu souhlasili.

Etické komise a biobanky. Protokol každé studie, v níž se používají uložené lidské biologické materiály a údaje s nimi související, se musí předložit etické komisi. Ta musí zajistit, aby navrhované použití takového materiálu odpovídalo rozsahu výslovně schváleného dárce, pokud dárce poskytl široký informovaný souhlas pro budoucí výzkum. Jestliže navrhované použití nespadá do rozsahu výzkumu již schváleného dárce, je nutný jeho opětovný souhlas. Etické komise mohou upustit od požadavku individuálního informovaného souhlasu s výzkumem v případě historického materiálu, a to za předpokladu, že jsou splněny tři podmínky uvedené výše v tučném textu této Směrnice (viz Směrnice 10: *Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu*).

Specifický informovaný souhlas. Pokud je v době shromažďování materiálu známo jeho budoucí použití, odlišné od stávajícího protokolu studie, je nutné získat specifický informovaný souhlas, jak je popsáno ve Směrnici 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*. Osoby, které nebyly schopny poskytnout informovaný souhlas v době, kdy se jejich fyzický materiál odebírá a ukládá, musí mít příležitost informovaný souhlas poskytnout nebo jej odmítnout, pokud výzkumní pracovníci vědí nebo by měli vědět, že daný subjekt bude schopen udělit informovaný souhlas (viz také Směrnice 16: *Výzkum zahrnující dospělé osoby neschopné poskytnout informovaný souhlas*).

Rozšířený informovaný souhlas. Rozšířený informovaný souhlas zahrnuje rozsah budoucího použití ve výzkumu, pro který se souhlas udílí. Rozšířený informovaný souhlas není všeobecným souhlasem, který by umožnil budoucí použití tělesného materiálu bez jakéhokoli omezení. Naopak, rozšířený informovaný souhlas stanoví omezení pro budoucí použití odebraných vzorků. Formuláře rozšířeného informovaného souhlasu by měly upřesnit: účel biobanky; podmínky a dobu skladování; pravidla přístupu do biobanky; způsob, jakým může dárce kontaktovat správce biobanky a jak může být nadále informován o budoucím použití materiálu, ať už omezeném na již plně definovaný výzkum, nebo rozšířeném na zcela či částečně nedefinované výzkumné studie; zamýšlený účel takového použití, ať pouze pro základní nebo aplikovaný výzkum nebo také pro komerční účely; možnost zacházení s nevyžádanými zjištěními. Etická komise musí zajistit, aby navrhovaný soubor materiálů, protokol o ukládání a postup získávání souhlasu splňovaly tyto požadavky.

Informovaná opt-out procedura při výzkumu zbytkové tkáně. Vzhledem k tomu, že lidský biologický materiál, který zůstává po stanovení diagnózy nebo po léčbě (tzv. „zbytková tkáň“) je často zajímavý pro budoucí výzkumné pracovníky, nabízí se dárce v rámci Správné klinické praxe následující možnosti: umožnit použití svého biologického materiálu pouze pro vlastní léčbu nebo prospěch a poté jej nechat vyřadit; nebo umožnit použití skladovaného materiálu pro specificky popsáný výzkumný projekt s konkrétním informovaným souhlasem; nebo umožnit použití uloženého materiálu pro dosud nedefinovaný výzkum, ať už s osobními identifikátory nebo bez nich, opět s vhodným informovaným souhlasem. Dodržování této praxe v každé situaci ve zdravotnictví však může být příliš náročné a obtížně proveditelné a z toho důvodu může být přijatelné informované vyvázání zadavatele z tzv. opt-out procedury, což znamená, že zbytkový materiál a související data lze uchovávat a používat i k jinému budoucímu výzkumu do určené doby nebo dokud osoba, od které materiál pochází, své původní rozhodnutí nezruší.

Informované vyvázání zadavatele z tzv. opt-out procedury pro budoucí výzkum musí splňovat následující podmínky: 1) pacienti musí být informováni o existenci budoucího výzkumu; 2) pacientům je třeba poskytnout dostatečné informace (účel a trvání činnosti, vymezení údajů, úloha správce, důvěrnost dat, příp. informování o výsledcích); 3) pacienti musí být informováni o tom, že mohou kdykoli odvolat svůj souhlas s použitím svých údajů a nechat bez represe odstranit své údaje nebo vzorky; 4) musí jim být nabídnuta skutečná možnost vznést námitky.

Informované vyvázání zadavatele z tzv. opt-out procedury pro budoucí výzkum týkající se zbytkové tkáně nemusí být za určitých okolností vhodné, zejména a) pokud výzkum přináší pro daného jedince větší než minimální rizika, b) pokud se používají kontroverzní nebo vysoce sofistikované postupy, například vytvoření nesmrtelných buněčných linií, c) pokud se výzkum provádí na určitých typech tkání, například gametách, nebo d) pokud se výzkum

obecně provádí v kontextu zvýšené zranitelnosti. Etická komise musí stanovit, zda požaduje výslovný informovaný souhlas pro daný výzkum.

Odvolání souhlasu. Dárci nebo jejich zákonní zástupci by měli mít možnost bez represe kdykoli zrušit souhlas s uchováváním a používáním biologického materiálu uloženého v biobance. Odnětí souhlasu by mělo být dokumentováno písemně, podepsané dárce nebo jeho zákonným zástupcem, po němž by se vzorky měly likvidovat nebo vrátit dárce. Po odvolání souhlasu už není povoleno budoucí použití biologických materiálů a souvisejících údajů.

Autorizace výzkumu zahrnujícího archivovaný materiál. Pokud biologický materiál a data shromážděná a uložená v minulosti bez zvláštního nebo rozšířeného informovaného souhlasu obsahují důležité a jinak nedosažitelné údaje, musí etická komise rozhodnout, zda je takové použití materiálů oprávněné. Nejběžnějším důvodem pro použití záznamů nebo materiálů shromážděných v minulosti bez souhlasu je to, že by bylo prakticky neproveditelné nebo neúměrně nákladné najít osoby, jejichž materiály nebo záznamy se mají prozkoumat. K tomu může například dojít tehdy, když studie zahrnuje revizi nemocničních záznamů nebo provedení nových testů na krevních vzorcích odebraných v době, kdy obvykle nebyl požadován souhlas s budoucím výzkumem takového materiálu. Kromě toho musí mít výzkum výrazný společenský přínos a nesmí pro účastníky nebo skupinu, ze které účastník pochází, představovat větší než minimální riziko.

Zachování důvěrnosti. Důležitým aspektem skladování lidského biologického materiálu je zachování důvěrnosti, které je dárceům garantováno. Pokud by informace vyplývající z analýzy materiálu byly poskytnuty třetím stranám, mohly by dárce způsobit újmu, jeho stigmatizaci nebo obavy. Osoby odpovědné za biobanky musí zajistit zachování důvěrnosti o informacích, například tak, že výzkumným pracovníkům poskytnou pouze anonymizované nebo kódované údaje, a omezením přístupu k materiálům a údajům pro třetí strany. Během procesu získávání informovaného souhlasu musí osoby odpovědné za biobanky informovat potenciální dárce o opatřeních, která budou přijata za účelem ochrany důvěrných údajů, stejně jako o jejich omezeních. Biologický materiál uložený v biobankách musí být anonymizován nebo zakódován. Když výzkumní pracovníci v následných studiích používají zakódované materiály získané z biobank, musí klíč ke kódu zůstat u správce biobanky. Vědečtí pracovníci tak mohou používat pouze anonymizovaný nebo kódovaný materiál. Je třeba si uvědomit, že možnost úplné anonymizace je stále více iluzorní, protože možnost vzájemného porovnávání velkých datových souborů se neustále zlepšuje. Čím obtížnější je anonymizovat data, tím důležitější bude zachování možnosti úplně odstranit osobní údaje z dané datové sady. Toto je zásadní část výše uvedeného systému správy.

Poskytování výsledků a zveřejnění (ne)vyžádaných zjištění. Obecně platí, že biobanky ukládají kódovaný materiál tak, aby bylo možné tento materiál propojit se zdravotními údaji. To znamená, že výsledky výzkumu, ať už vyžádané nebo nikoli, se mohou poskytnout dárce. Proces informovaného souhlasu musí jasně stanovit, zda se předpokládá poskytnutí informací odvozených z analýzy materiálů, pokud si to dárce přeje. Informace poskytnuté dárce by měly jasně uvádět skutečnost, že poskytování individuálních diagnóz není posláním biobanky nebo budoucího výzkumného projektu. Tím se zabrání tomu, aby případně nebyly dárceům materiálu poskytovány falešné nálezy.

Existuje obecná shoda, že alespoň některá zjištění v genetickém výzkumu musí být zpětně poskytnuta jednotlivým dárceům, pokud si to přejí. Víceúrovňový souhlas, což znamená

možnost získat soubory nebo podmnožiny informací, skýtá dárčům řadu možností a umožňuje jim vybrat si některé možnosti, které jim umožní větší kontrolu nad použitím jejich biologického materiálu. Obecně je třeba dodržet tři hlavní zásady týkající se poskytování výsledků: výsledky musí být platné z analytického hlediska, musí být důležité pro klinickou praxi a musí být možnost je zpětně poskytnout dárčům. Z toho vyplývá, že ke zveřejnění musí být poskytnuty informace k záchraně života a údaje pro okamžité klinické využití při závažném zdravotním problému, zatímco informace nejisté vědecké platnosti nebo klinické významnosti, by se neměly sdělovat vůbec. Etická komise by měla také posoudit, zda je při poskytování konkrétních genetických nálezů nutné individuální poradenství. Některé případy mohou vyžadovat vypracování eticky odpovědného plánu pro sdělování (ne)vyžádaných zjištění.

Děti a dospívající. Děti a mladiství, kteří během výzkumného projektu dosáhnou dospělosti, by měli mít možnost poskytnout svůj informovaný souhlas s dalším ukládáním a používáním svého biologického materiálu a souvisejících údajů a měli by mít také možnost odvolat souhlas pro budoucí výzkum. Přijatelný by mohl být také systém pro odstoupení od informovaného souhlasu, v jehož rámci jsou dotyčné osoby upozorněny na své právo od něj odstoupit.

Smlouva o předání materiálu. Předávání humánních biologických materiálů se musí smluvně zajistit. Smlouva musí zajišťovat, že biologické materiály budou dokumentovány takovým způsobem, aby je bylo možné kdykoliv znovu získat zpět. Musí být rovněž stanoven rozsah a doba jejich využití a také, co se musí stát po uplynutí této doby. Ve smlouvě musí být jasně stanovena veškerá zodpovědnost týkající se těchto bodů. Smlouva je také zapotřebí v nadnárodních výzkumných projektech, ve kterých jeden subjekt shromažďuje vzorky od osob ze všech zúčastněných zemí a ukládá je do jediné biobanky.

Uzavření biobanky. V případě uzavření biobanky by měly být ve spolupráci s místními zdravotnickými úřady vypracovány plány vhodného převozu nebo likvidace biologického materiálu a údajů.

Ukládání a používání materiálu z prostředí s omezenou dostupností zdrojů v biobankách. Biobanky se staly globálním jevem. Nicméně v některých prostředích s nízkými zdroji však mohou být nedostatečně zkušené, pokud jde o skladování a používání biologických materiálů. Kromě toho, co se uvádí v této Směrnici, požadavky na zapojení komunity, budování kapacit a spravedlivé rozdělení zátěže a přínosů výzkumu, popsané v jiných směrnících, se vztahují také na výzkum v biobankách v prostředích s nízkými zdroji (viz Směrnice 3: *Spravedlivé rozdělení přínosu a zátěže při výběru jednotlivců a skupin. Pro účast ve výzkumu*, Směrnice 7: *Zapojení komunity* a Směrnice 8: *Spolupráce a budování kapacit pro výzkum a jeho posuzování*).

Směrnice 12:

Sběr, uchovávání a použití údajů ve zdravotnickém výzkumu

Pokud dochází k ukládání údajů, musí systém řízení instituce disponovat zplnomocněním k budoucímu použití údajů ve výzkumu. Výzkumní pracovníci nesmí nepříznivě ovlivnit práva a osobní blaho jednotlivců, od nichž se údaje získaly.

Pokud se informace shromažďují a ukládají pro účely výzkumu, musí se od osoby, od které se původně získaly, obdržet získat také její specifický informovaný souhlas pro

konkrétní použití nebo rozšířený informovaný souhlas i pro nspecifikované budoucí použití údajů. Etická přijatelnost rozšířeného informovaného souhlasu závisí na řádném zacházení s údaji. Tento typ informovaného souhlasu je nutné získat stejným způsobem, jaký je popsán ve Směrnici 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*.

Pokud se použijí údaje shromážděné v rámci rutinní klinické péče, musí se použít tzv. informovaný opt-out postup. Tzv. opt-out procedura je obecné označení pro mechanismus, jak se jednotlivec může vyvázat z jemu nežádoucí povinnosti. I kvůli nařízené ochraně osobních údajů to znamená, že údaje se mohou ukládat a používat pro výzkum pouze za podmínky, že daná osoba nevznesla námitky a výslovně odsouhlasila jejich použití. Námitky osoby však nelze použít, jde-li o vstupní data pro zákonně povinné populační registry. Informovaný opt-out postup musí splňovat následující podmínky:

1. pacienti musí být informováni o jeho existenci;
2. je jim třeba poskytnout dostatečné informace;
3. musí být informováni o tom, že mohou své údaje nechat odstranit; a
4. musí se jim nabídnout skutečná možnost vznést námitku.

Pokud výzkumní pracovníci chtějí použít uložená data shromážděná z předchozích výzkumů, pro klinické nebo jiné účely, aniž by získali informovaný souhlas k jejich budoucímu použití pro výzkum, může etická komise zvážit upuštění od požadavku individuálního informovaného souhlasu, pokud výzkum:

1. by nebyl proveditelný nebo realizovatelný bez upuštění od tohoto požadavku;
2. pokud má významný společenský přínos; a
3. nepředstavuje pro účastníky nebo skupinu, do které účastník patří, větší než minimální riziko.

Správci údajů jsou povinni zajistit s výzkumnými pracovníky ochranu informací spojených s těmito údaji, a to formou sdílení pouze anonymizovaných nebo kódovaných údajů a omezením přístupu třetích stran k těmto materiálům. Klíč ke kódu musí zůstat u správce údajů.

Údaje z prostředí s nízkými zdroji by se měly shromažďovat a ukládat pouze ve spolupráci s místními zdravotnickými úřady. Struktura správy a řízení takové databáze musí odpovídat nastavení v jejím původním prostředí. Pokud je databáze uložena mimo své původní prostředí, měla by existovat ustanovení pro vrácení všech údajů do původního prostředí a sdílení možných výsledků a přínosů (viz Směrnice 3: *Spravedlivé rozložení přínosu a zátěže při výběru jednotlivců a skupin pro účast ve výzkumu*, Směrnice 7: *Zapojení komunity* a Směrnice 8: *Spolupráce a budování kapacit pro výzkum a jeho posuzování*).

[Komentář ke Směrnici 12](#)

Obecná hlediska. Všeobecně se uznává přínos sběru dat pro longitudinální studie specifických chorob. Databáze mohou zahrnovat všechny typy zdravotních údajů, včetně lékařských záznamů a zdravotních záznamů pacientů. Účelem této Směrnice je zabývat se zdravotními údaji nad rámec individuální péče o pacienty.

Stejně jako u biobank nemá většina lidí námitky proti tomu, aby se jejich údaje uložily v databankách a výzkumně použily k obecnému užitku. Osoba, jejíž data jsou uložena (dárce),

musí v zásadě výslovně povolit budoucí použití jedním ze způsobů popsaných v této Směrnici. Protože přesná povaha výzkumu není obvykle známa, není možné získat konkrétní informovaný souhlas v době, kdy se údaje shromažďují. Rozšířený informovaný souhlas pro budoucí použití je proto přijatelnou alternativou ke specifickému informovanému souhlasu. Rozšířený informovaný souhlas vyžaduje řádné řízení a správu databáze.

Řízení a správa. Instituce, v nichž se shromažďují a archivují údaje, musí mít zavedenou strukturu řízení, v níž se upravují předpisem alespoň tyto položky:

1. kterému právníckému subjektu je materiál svěřen;
2. jak se získá autorizace od dárce;
3. jak může dárce toto oprávnění zrušit;
4. za jakých podmínek je třeba dárce znovu kontaktovat;
5. postup, kterým se určí, zda by se měly zveřejnit nevyžádané nálezy, a pokud ano, jak by se to mělo zvládnout;
6. jak je kontrolována kvalita sběru dat;
7. jak se zachovává důvěrnost propojení mezi shromážděnými údaji a osobními identifikátory dárců;
8. kdo může mít přístup k údajům pro budoucí výzkum a za jakých okolností;
9. který orgán může přezkoumat návrhy výzkumu pro budoucí použití údajů;
10. vhodné mechanismy sloužící k informování dárců o výsledcích výzkumu;
11. jak se organizuje spolupráce se skupinami pacientů nebo širší komunitou účastníků;
12. do jakých jiných zdrojů osobních údajů mohou být propojeny výsledky analýz obsahujících shromážděné údaje;
13. jaké typy výzkumu v širším slova smyslu se budou provádět;
14. jaké typy výzkumu budou vyloučeny nebo zahrnuty až po opětovném kontaktování dárce za účelem získání souhlasu;
15. komu případnou přínosy plynoucí z výzkumu;
16. vhodné mechanismy, jak informovat účastníky o výsledcích výzkumu; a
17. jak se zajistí, aby práva a prospěch jednotlivců, jejichž údaje se získávají, nebyly nijak nepříznivě ovlivněny.

Všechny systémy řízení by se měly řídit zásadou odpovědnosti a měly by se snažit uložené údaje řádně spravovat. Žádné z předpisů týkajících se uchovávání, používání a konečného osudu zdravotních údajů by nemělo být v rozporu s podmínkami, které byly původně uvedeny v rozšířeném informovaném souhlasu a s nimiž účastníci výzkumu souhlasili.

Etické komise a ukládání zdravotních údajů. Pro každou studii, která využívá shromážděné údaje, se musí předložit etické komisi protokol, který musí zajišťovat, že navržené použití údajů spadá do oblasti výslovně odsouhlasené dárce v případech, kdy dárce poskytl rozšířený informovaný souhlas pro budoucí výzkum. Pokud navrhované použití údajů spadá mimo povolený rozsah, bude nutné získat opětovný souhlas. Etické komise mohou upustit od nutnosti individuálního informovaného souhlasu pro výzkum zahrnující historické údaje za předpokladu, že jsou splněny tři podmínky uvedené výše tučným písmem v textu této Směrnice (viz též Směrnice 10: *Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu*). U registrů zahrnujících celou populaci může být interní institucionální výzkumná činnost s registrem v souladu s platnými právními předpisy osvobozena od přezkumu etickou komisí.

Specifický informovaný souhlas. Specifický informovaný souhlas se musí získat (tak jak je popsáno ve Směrnici 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*), je-li v době sběru dat známé budoucí využití získaných údajů při výzkumu. U osob, které nebyly schopné poskytnout informovaný souhlas v době, kdy se jejich údaje ukládaly, vědečtí pracovníci vědí nebo by měli vědět, že subjekt musí dostat příležitost svůj informovaný souhlas poskytnout nebo jej odmítnout, jakmile nabyt schopnosti poskytnout informovaný souhlas (viz také Směrnice 16: *Výzkum zahrnující dospělé osoby neschopné poskytnout informovaný souhlas*).

Rozšířený informovaný souhlas. Rozšířený informovaný souhlas zahrnuje celé spektrum budoucích použití ve výzkumu, pro který je souhlas udělen (viz Směrnice 11: *Sběr, uchování a použití biologických materiálů a souvisejících údajů*). Rozšířený informovaný souhlas by měl specifikovat: účel databáze, podmínky a trvání uložení údajů; pravidla přístupu do databáze, způsoby, jakými může dárce kontaktovat správce databáze a jak získat informace o budoucím použití údajů; předvídatelné použití údajů, ať už je omezeno na již plně definovanou studii, nebo se rozšiřuje na zcela nebo částečně nedefinované studie; kdo bude řídit přístup k údajům; předvídatelná použití údajů, ať už je omezeno na již plně definovanou studii, nebo se rozšiřuje na zcela či částečně nedefinované studie; zamýšlený účel takového použití, ať už pouze pro základní nebo aplikovaný výzkum, nebo také pro komerční účely; a možnost sdělování nevyžádaných zjištění a jak se s nimi bude zacházet. Etická komise musí zajistit, aby navrhované soubory údajů, protokol o jejich ukládání a postup získání souhlasu splňovaly tyto specifikace.

Informovaný opt-out postup pro výzkum využívající zdravotní údaje. Při neexistenci rozšířeného informovaného souhlasu lze použít informovaný opt-out postup udělení souhlasu. To znamená, že údaje se uloží a použijí pro výzkum tehdy, pokud osoba, od které data pocházejí, nevznesla námitku a výslovně odsouhlasí jejich použití. Informovaný opt-out postup musí splňovat následující podmínky:

1. pacienti musí být informováni o jeho existenci;
2. je třeba jim poskytnout dostatečné informace;
3. musí být informováni o tom, že mohou své údaje nechat odstranit; a
4. musí se jim nabídnout skutečná možnost vznést námitku.

Výzkumný pracovník musí získat výslovný informovaný souhlas, ať už specifický nebo rozšířený, pokud:

1. výzkum představuje pro jednotlivce větší než minimální riziko; nebo
2. ve výzkumu se používají sporné nebo (naopak) vysoce rozvinuté techniky; nebo
3. výzkum vede ke zvýšené zranitelnosti.

Druhotné užití uložených údajů. Někdy se údaje shromážděné během výzkumu nebo při jiných činnostech (například při klinické praxi, zdravotním pojištění) a uložené v databázích mohou použít i v budoucím výzkumu. Přesné výzkumné otázky v době sběru údajů ještě obvykle nejsou známy. V těchto případech je přijatelné použít údaje pro druhotnou analýzu, pokud zamýšlené použití spadá do rozsahu původního (široce koncipovaného) informovaného souhlasu.

Odvolání souhlasu. Dárci nebo jejich zákonní zástupci by měli mít možnost kdykoli a bez jakýchkoli poplatků či ztrát zrušit svůj souhlas s použitím údajů uložených v databázi. Zrušení souhlasu by mělo být v písemné podobě, podepsané dárce nebo jeho zákonným zástupcem a

dotyčné údaje by se měly zlikvidovat nebo vrátit dárci. Po odvolání souhlasu není povoleno budoucí využití těchto údajů.

Oprávnění výzkumu s archivovanými údaji. Pokud je možné ze stávajících údajů, shromážděných a uchovávaných bez specifického nebo rozšířeného informovaného souhlasu, získat důležité a jinak nedosažitelné informace, musí etická komise rozhodnout, zda je použití takových údajů oprávněné. Nejběžnějším důvodem pro použití údajů shromážděných v minulosti bez poskytnutí souhlasu je ten, že by bylo nepraktické nebo neúměrně nákladné najít osoby, jejichž údaje se mají vyhodnocovat. K tomu může dojít například tehdy, když studie zahrnuje přezkoumání nemocničních záznamů z doby, kdy nebylo obvyklé získávat souhlas s budoucím výzkumným využitím takových údajů. Kromě toho musí mít výzkum důležitou společenskou hodnotu a nesmí představovat větší než minimální riziko pro účastníky nebo skupinu, do které daný účastník patří.

Opětovné kontaktování účastníků. Dlouhodobé projekty často zahrnují plány na vyhledání a opětovné kontaktování účastníků, kteří se vytratil z následného pozorování. K opětovnému kontaktu může dojít také tehdy, když vědečtí pracovníci potřebují získat souhlas s novým použitím uloženého biologického materiálu nebo údajů, které mají stále osobní identifikátory. Účastníky nebo uživatele služeb je nutné o této možnosti informovat v okamžiku prvotního souhlasu a musí dostat možnost odmítnout opětovné kontaktování. Výzkumní pracovníci musí také stanovit přijatelné způsoby navázání kontaktu s těmi účastníky nebo uživateli služeb, kteří jsou ochotni nechat se pro výše uvedené účely znovu oslovit.

V případech, kdy má výzkumný pracovník v úmyslu kontaktovat osoby na základě jejich zařazení do registru souvisejícího se zdravotnickým výzkumem, musí mít na paměti, že tyto osoby si nemusí být vědomy skutečnosti, že jejich údaje byly do registru zaneseny, nebo nejsou obeznámeny s postupem, jak vědečtí pracovníci získávají k údajům přístup. Pokud vědečtí pracovníci chtějí kontaktovat osoby zařazené do zdravotnického registru, aby od nich získali další informace pro nový výzkum, takové studie vyžadují individuální informovaný souhlas (viz Směrnice 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*).

Sběr dat. Některé subjekty shromažďují údaje, které se mohou „vytěžit“ pro zdravotnický výzkum i tehdy, když se prvotně neshromažďovaly záměrně kvůli zdraví (například dotazy ve vyhledávacích, výběry zákazníků na webových stránkách). Takový jedinec musí usilovat o strukturu řízení a správy a mechanismy k získání oprávnění pro budoucí použití těchto údajů ve výzkumu, jak je uvedeno v těchto Směrnících.

Zachování mlčenlivosti. Údaje týkající se zdraví mohou obsahovat velké množství informací. Důležitým aspektem ukládání zdravotnických údajů je proto zachování mlčenlivosti. Shromážděné a uchovávané informace, prozrazené třetím stranám, by mohly způsobit újmu, stigma nebo vystavit někoho nebezpečí. Osoby odpovědné za databáze musí zajistit zachování mlčenlivosti ohledně těchto informací například formou poskytování pouze anonymizovaných nebo kódovaných údajů výzkumným pracovníkům a omezením přístupu k těmto údajům pro třetí strany. Během procesu získávání informovaného souhlasu musí osoby odpovědné za databázi/databanku informovat potenciální dárce o zárukách, které budou přijaty ochraně údajů a o jejich omezeních. Údaje uložené v databázích/databankách musí být anonymizovány nebo kódovány. Pokud budou vědečtí pracovníci používat kódované materiály získané z databázi/databank v pozdějších studiích, musí klíč ke kódování zůstat u správce databáze/databanky. Vědečtí pracovníci tak mohou používat pouze anonymizovaný nebo kódovaný materiál. Je třeba si uvědomit, že možnost úplné anonymizace je stále více

iluzorní, protože se neustále zlepšuje možnost vzájemného porovnávání velkých datových souborů. Čím obtížnější je anonymizace dat, tím důležitější bude zachovat schopnost odstranit osobní údaje z datové sady. Toto je zásadní součástí výše uvedeného systému správy.

Pokud se používají propojené údaje, vědečtí pracovníci obvykle při sestavování dat ke statistické analýze odstraní osobní identifikační údaje. K tomu také dochází tehdy, když vědci spojují (nebo kódují) různé soubory údajů o jednotlivcích se souhlasem jednotlivých účastníků. Pokud plány daného projektu vyžadují, aby osobní identifikátory zůstaly v záznamech používaných ve studii, musí vědečtí pracovníci etickým komisím vysvětlit, proč je to nezbytné a jak budou tyto údaje chráněny. Přijatelné může být uchovávání údajů umožňujících identifikaci osob ke zvýšení jejich hodnoty pro budoucí výzkumy. Důsledkem toho je snaha o anonymizaci dat tak, aby se zaručila důvěrnost a výsledný kompromis týkající se vědeckého přínosu a poskytnutých údajů byl pečlivě vyvážen.

Meze zachování mlčenlivosti. Je nezbytné informovat dárce o omezeních, která mají výzkumní pracovníci ve své snaze zajistit naprostou důvěrnost a o možných nepříznivých důsledcích jejího porušení. Důvěrnost je omezena ze tří důvodů. Za prvé, i při dobrém řízení a správě existuje určité základní riziko, že dojde k úniku nebo odcizení údajů, a tím k jejich získání neoprávněnými třetími stranami. Za druhé, údaje z různých zdrojů (například zdravotní záznamy, záznamy o zaměstnání atd.) se díky technologickému pokroku mohou propojovat, což stále více umožňuje výzkumným pracovníkům nebo jiným osobám identifikovat dané jednotlivce dokonce i při práci s anonymizovanými nebo kódovanými údaji.

Identifikace je možná také tehdy, pokud je úzce zaměřený kontext, ve kterém se výzkum provádí (například malá nemocnice) nebo je velmi specifický (například pacienti se vzácnými onemocněními). Shromažďování údajů z řady srovnatelných zdrojů („poolování“ dat) může snížit, ale nikoli zcela vyloučit možnost identifikace jednotlivců. Kromě toho genetická informace získaná pomocí rozmanitých technologií (například sekvenování celého genomu) umožňuje stále lepší identifikaci jednotlivců. Za třetí, zveřejnění důvěrných údajů může vyžadovat zákon. Některé jurisdikce vyžadují, aby se příslušným agenturám hlásily určité přenosné nemoci nebo důkazy o zneužívání nebo zanedbávání dětí. Obdobně mohou mít (zdravotní) úřady a akreditované etické komise zákonné právo nahlédnout do záznamů o studiích a zaměstnanci provádějící audit na dodržování předpisů mohou vyžadovat a získat přístup k důvěrným údajům. Všichni jsou rovněž vázáni mlčenlivostí. Toto a podobná omezení schopnosti zachovávat mlčenlivost je nutné předvídat a sdělit potenciálním účastníkům (viz Směrnice 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*). Čím obtížnější je skutečná anonymizace dat, tím důležitější je, aby účastník měl i nadále možnost z datového souboru odstranit své osobní údaje. Jde tedy o zásadní součást výše popsaného systému správy.

Povinné populační registry. Výzkumné projekty využívající údaje z povinných registrů zahrnujících celou populaci se musí předložit etické komisi ke kontrole, s výjimkou analýz údajů z registru, které souvisí s interní institucionální výzkumnou činností.

Vyhlášení výsledků a (ne)vyžádaných nálezů. Zejména v souvislosti se slučováním údajů z velkých databází (průzkum velkých souborů údajů), musí informovaný souhlas jasně uvést, zda se vyhrazuje právo na zpětnou informaci odvozenou z analýzy předložených údajů, pokud si ji dárce přeje. Aby se zabránilo falešnému dojmu dárců, že v případě neexistence nevyžádaných zjištění je vše i v pořádku, poskytnuté informace by měly jasně uvádět, že

poskytování jednotlivých diagnóz není účelem databáze/databanky nebo budoucího výzkumného projektu.

Panuje shoda na tom, že alespoň některá zjištění v genetickém výzkumu musí být jednotlivým dárcům sdělena, pokud si to přejí. Víceúrovňový souhlas, což znamená možnost získat určitou část nebo podmnožinu informací, dává dárcům řadu možností a umožňuje jim vybrat si některé možnosti, které jim umožní větší kontrolu nad využíváním jejich údajů. Obecně je třeba dodržovat tři hlavní zásady pro sdělování výsledků: výsledky musí mít analytickou platnost, musí být z klinického hlediska důležité a dále musí být sdělitelné. Z toho vyplývá, že informace o záchraně života a údaje o okamžitém klinickém využití, které zahrnují závažný zdravotní problém, se musí předat, zatímco informace nejisté vědecké platnosti nebo klinického významu by se dárci sdělovat neměly. Etická komise by měla také vyhodnotit, zda je při sdělování konkrétních genetických nálezů nutné individuální poradenství. Některé případy mohou vyžadovat vypracování eticky přijatelného plánu pro sdělování (ne)vyžádaných nálezů.

Sdílení údajů. Výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři a etické komise musí sdílet údaje pro další výzkum, pokud je to možné. Podmínky pro sdílení údajů jsou uvedeny ve Směrnici 24: *Veřejná odpovědnost za biomedicínský výzkum*.

Děti a dospívající. Děti a dospívající, kteří dosáhnou věku zralosti, musí dostat příležitost poskytnout rozšířený informovaný souhlas s dalším ukládáním a používáním svých údajů a měli by mít také možnost odvolat souhlas s budoucím výzkumem. Přijatelný by mohl být také informovaný opt-out systém, ve kterém jsou tyto osoby upozorněny na své právo odstoupit ze studie

Uzavření databáze. V případě uzavření databáze by se měly ve spolupráci s místními zdravotnickými úřady vypracovat plány vhodného přenosu nebo přenechání údajů týkajících se zdravotního stavu.

Ukládání a používání údajů z prostředí s nízkými zdroji v databázích. Databáze jsou globálním jevem. Nicméně v některých prostředích s nízkými zdroji mohou chybět zkušenosti se skladováním a používáním biologických materiálů. Kromě toho, co je uvedeno v těchto Směrnících, se požadavky na zapojení komunity, budování kapacit a spravedlivé rozdělení zátěže a přínosů výzkumu, tak jak jsou popsány v jiných směrnících, vztahují také na výzkum spojený s databázemi v prostředích s nízkými zdroji (viz Směrnice 3: *Spravedlivé rozložení přínosu a zátěže při výběru jednotlivců a skupin pro účast ve výzkumu*, Směrnice 7: *Zapojení komunity* a Směrnice 8: *Spolupráce a budování kapacit pro výzkum a jeho posuzování*).

Směrnice 13:

Odměny a kompenzace pro účastníky výzkumu

Účastníkům výzkumu by měly být přiměřeně uhrazeny náklady, které jim vzniknou přímo v jeho průběhu, např. cestovní náklady, a rovněž by měly být přiměřeně kompenzovány jejich obtíže a strávený čas. Náhrady mohou být peněžní nebo nepeněžní. Do nepeněžních náhrad lze zahrnout bezplatné zdravotnické služby, které nesouvisejí s výzkumem, zdravotní pojištění, vzdělávací materiály nebo jiné výhody.

Náhrady nesmí být tak velké, aby motivovaly potenciální účastníky k souhlasu s účastí ve výzkumu proti svému zdravému úsudku („nepřiměřená pobídka“). Úhrady a kompenzace účastníkům výzkumu musí schválit místní etická komise.

Komentář ke Směrnici 13

Všeobecná hlediska. Jak v observačních studiích, tak v intervenčním výzkumu by účastníci neměli platit za to, že přispívají společenskému prospěchu, ať už ve formě přímých nákladů (například náklady na dopravu), a proto se jim takové výdaje musí přiměřeně proplatit. Kromě toho musí být účastníkům náležitě kompenzována doba strávená účastí ve výzkumu a další obtíže vyplývající z účasti v něm. Výše kompenzace by měla být úměrná času strávenému účastí na výzkumu a přesunu na výzkumné pracoviště. Pro vypočtení této částky by jako referenční hodnota měla být použita minimální hodinová mzda platná v daném regionu nebo zemi. Povinnost přiměřeně proplácet náklady a kompenzace účastníkům výzkumu vzniká i tehdy, když účastníkům zařazeným do studie se nabízí potenciální individuální výhody (např. zkoumaný lék). Je tomu tak proto, že převážná většina klinických studií zahrnuje výzkumné postupy, které nemají pro účastníky individuální výhody, ale jsou prováděny pouze pro účely výzkumu, jako např. další odběry krve, další návštěvy v nemocnici nebo hospitalizaci. Kromě toho se před zahájením výzkumu neví, zda vyšetřovací postupy budou pro jeho účastníky přínosem. Některé výzkumné zásahy mohou skutečně způsobit více škody než užítku.

Přiměřená náhrada. Účastníkům se musí rovněž přiměřeně kompenzovat obtíže a čas strávený účastí na výzkumu v souladu s měnovými podmínkami v zemi, v níž je výzkum prováděn. Náhrada může být peněžní nebo nepeněžní a může zahrnovat například zdravotnické služby nesouvisející s výzkumem, zdravotní pojištění, vzdělávací materiály, poradenství nebo dodávky potravin. Zejména v případech, kdy výzkum představuje jen nízké riziko, by poskytování náhrad za účast nemělo vyvolávat obavy z nepřiměřené pobídky.

Nepřijatelná náhrada. Účelem náhrad není kompenzovat riziko, které se účastníci zavazují podstoupit svou účastí ve výzkumu, ale spíše obtíže a čas s tím strávený. Úroveň kompenzace by proto neměla souviset s úrovní rizika, s jehož podstoupením účastníci studie souhlasí. Nicméně – zejména se zvyšujícím se rizikem, že výzkumné postupy nemají potenciální individuální přínos pro účastníky – roste také obava, že kompenzace může představovat nepřiměřenou pobídku. Peněžní nebo věcná náhrada účastníkům výzkumu nesmí být tak velká, aby je jakkoliv motivovala postavit se proti vlastnímu zdravému úsudku nebo hlubokému přesvědčení („nepřiměřená pobídka“).

Může být obtížné určit, že jde o nepřiměřenou pobídku, zčásti proto, že kompenzace, díky které se někteří lidé dobrovolně rozhodují proti svému zdravému úsudku, závisí na jejich osobní situaci. Nezaměstnaný člověk nebo student se mohou na odměny dívat jinak než zaměstnaní lidé. Etické komise musí hodnotit peněžní a jiné formy kompenzace s ohledem na tradice a sociálně-ekonomické souvislosti dané populace. Tak určí, zda se průměrný účastník, u něhož se očekává zapojení do výzkumu, zúčastní výzkumu v rozporu se svým zdravým úsudkem kvůli výši nabízené kompenzace. Vhodnost kompenzace pravděpodobně lépe posoudí spíše místní než mezinárodní etické komise. Konzultací s místní komunitou to mohou pomoci zjistit i v těch případech, kdy je výzkum prováděn v komunitě, do níž náleží i sám výzkumný pracovník.

Náhrady pro osoby, které nejsou schopny poskytnout informovaný souhlas. U osob, které nejsou schopny poskytnout informovaný souhlas, existuje větší pravděpodobnost, že budou využity svými zákonnými zástupci. Zákonnému zástupci, který je požádán o udělení informovaného souhlasu jménem osoby, která není schopna jej poskytnout, nesmí být poskytnuty žádné jiné náhrady než úhrada cestovních a jiných přímých nebo nepřímých výdajů. V těch případech, kdy by bylo opodstatněné poskytnout náhradu samotným účastníkům, nesmí jejich nedostatečná rozhodovací schopnost bránit výzkumným

pracovníkům tak učinit. Pokud účastníci nemohou poskytnout svůj informovaný souhlas, musí být náhrada poskytnuta tak, aby z ní mohli mít prospěch samotní účastníci.

Náhrada po stažení ze studie. Pokud výzkumný pracovník vyřadí účastníka ze studie ze zdravotních důvodů, musí se dotyčné osobě kompenzovat účast na studii až do okamžiku jejího vyřazení. Pokud je osoba z výzkumu vyřazena z důvodu újmy na zdraví související s výzkumem, musí být tato újma léčena a účastník má nárok na dodatečnou náhradu, jak je stanoveno ve Směrnici 14: *Léčba a kompenzace poškození vzniklých v souvislosti s výzkumem*. Pokud výzkumní pracovníci musí vyřadit účastníka ze studie z důvodu úmyslného nedodržení protokolu, jsou oprávněni takovému účastníkovi zadržet celou platbu nebo její část. Účastníci, kteří nepokračují v účasti na výzkumu z jiných důvodů, musí být odškodněni poměrně k odpovídajícímu množství již absolvované části výzkumu. Výzkumní pracovníci nesmí jim zadržovat většinu nebo všechny jejich peníze na dobu delší než jedna návštěva nebo intervence nebo až do doby ukončení výzkumu, aby si tak vynucovali setrvání zdráhajících se účastníků ve studii. Podmínky pro odškodnění musí být schváleny etickou komisí a uveřejněny v informovaném souhlasu.

Studie finančních pobídek. V některých studiích jsou peněžní nebo materiální pobídky účastníkům samy o sobě základním předmětem studie mnohem více než formou kompenzace. Například pobídky ve formě peněžních převodů nebo poukázek by se mohly testovat jako prostředek k překonání ekonomických překážek v léčbě (například k přístupu ke zdravotní péči a pokračující léčbě) nebo k chybějící účinné motivaci k léčbě (například u dlouhodobé léčby některých chronických stavů). Obavy z nepřiměřených pobídek nesmí bránit provádění takového výzkumu, ale etické komise musí citlivě posuzovat rizika, která by se mohla objevit v případě výzkumu používajícího pobídky.

Směrnice 14:

Léčba a kompenzace poškození vzniklých v souvislosti s výzkumem

Zadavatelé/sponzoři a výzkumní pracovníci musí zajistit, že účastníci výzkumu, kteří utrpí fyzickou, psychickou nebo společenskou újmu v důsledku účasti ve zdravotnickém výzkumu, dostanou za takovou újmu kompenzaci v podobě bezplatné léčby a rehabilitace, stejně jako případnou náhradu za ušlý výdělek. Na taková ošetření a kompenzace mají nárok ti účastníci výzkumu, kteří utrpěli fyzickou, psychickou nebo společenskou újmu v důsledku zásahů prováděných pouze za účelem výzkumu, bez ohledu na to, o čí vinu jde. V případě smrti v důsledku účasti na výzkumu mají nárok na náhradu pozůstalí. Od účastníků se nesmí požadovat, aby se vzdali práva na bezplatnou léčbu a náhradu škod způsobených výzkumem.

Etické komise musí stanovit, zda existují přiměřená ustanovení platná pro léčbu a kompenzaci poškození souvisejících s výzkumem.

Komentář ke Směrnici 14

Všeobecná hlediska. Tato Směrnice se zaměřuje na stanovení nároku na bezplatnou léčbu a dodatečnou kompenzaci v případech, kdy jsou účastníci výzkumu poškozeni výzkumnými zásahy nebo postupy. Tyto nároky jsou vymezeny v komentářích níže. Osoby závislé na účastnících výzkumu mají rovněž nárok na materiální odškodnění za smrt nebo zdravotní postižení, ke kterému dochází v důsledku účasti ve výzkumu. Chybějící vhodný mechanismus pro kompenzaci poškození plynoucích z účasti ve studii může odradit potenciální účastníky od účasti na výzkumu a může negativně ovlivnit jejich důvěru ve výzkumný projekt. Je proto

nejen spravedlivé, ale rovněž praktické, mít zavedena odpovídající ustanovení o bezplatné léčbě a náhradě újmy způsobené výzkumem.

Povinnost zadavatele/sponzora k bezplatnému léčení a rehabilitaci. Zadavatelé/sponzoři a výzkumní pracovníci musí zajistit, aby účastníci výzkumu, kteří utrpí fyzickou, psychickou nebo společenskou újmu v důsledku účasti ve zdravotnickém výzkumu, byli za taková poškození bezplatně léčeni a rehabilitováni. To bude obvykle znamenat, že kontinuita péče o zdravotní potřeby účastníků související s výzkumnými poškozeními je účastníkovi zaručena bez jakýchkoli nákladů na jeho straně po celou dobu, kdy takovou péči potřebuje (viz Směrnice 6: *Péče o zdravotní potřeby účastníků výzkumu*). Vzhledem k tomu, že dané poškození vzniklo v důsledku výzkumu, zadavatel/sponzor musí poskytnout takové ošetření nebo rehabilitaci zdarma.

Povinnost zadavatele/sponzora týkající se náhrad. Před zahájením výzkumu musí zadavatel/sponzor – ať už jím je farmaceutická společnost, jiná organizace nebo instituce nebo vláda (tam, kde není pojistné krytí vyloučeno zákonem) – souhlasit s tím, že poskytne náhrady za jakoukoli újmu, na niž mají účastníci výzkumu nárok na základě této Směrnice. Zadavatel/sponzor se také případně může dohodnout s výzkumným pracovníkem na okolnostech, za nichž se musí výzkumný pracovník spoléhat na své vlastní pojistné krytí (například pro nedbalost nebo pochybení výzkumného pracovníka při nedodržování protokolu, nebo pokud je zavinění z nedbalosti vyjmuté z pojistného krytí). Za určitých okolností může být vhodné postupovat oběma způsoby. Zadavatelé/sponzoři musí hledat přiměřené pojištění k pokrytí náhrad, nezávisle na důkazu o zavinění. Ujednání o bezplatném léčení a náhradách by měla být popsána v protokolu a v informovaném souhlasu.

Spravedlivé kompenzace a bezplatné léčení. Na kompenzace mají nárok účastníci výzkumu, kteří utrpěli fyzickou, psychickou nebo společenskou újmu v důsledku zásahů prováděných pouze ke splnění účelu výzkumu. Za újmu se považují takové důsledky zákroků, které by se u dané osoby neobjevily z jiného důvodu než účasti ve výzkumu, přičemž taková újma je svým typem nebo rozsahem odlišná od ostatních poškození, která lze rozumně očekávat v souvislosti s klinickou péčí. Kompenzace musí být spravedlivě nastavená: výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři nemají povinnost platit za ošetření veškerých poškození, která mohou účastníci utrpět v průběhu výzkumu. Etické komise se musí spokojit s přiměřenou dohodou o bezplatném léčení a poskytnutí kompenzace za újmy v důsledku účasti na výzkumu. Etické komise zároveň musí dohlédnout na to, aby výzkumní pracovníci taková poškození hlásili, na to, jak se účastníkům hradí léčba a poskytují náhrady, a na to, co se jim v těchto případech nabízí.

Po účastnících se nesmí požadovat, aby se vzdali svého práva na bezplatné léčení nebo na náhradu za újmu vzniklou v důsledku účasti ve výzkumu, ani se po nich nesmí požadovat poukazovat na nedbalost nebo nedostatečnou specializaci výzkumného pracovníka, čímž by se mohli domáhat bezplatného léčení nebo kompenzací. Forma informovaného souhlasu nesmí obsahovat ustanovení, která by zbavovala výzkumné pracovníky odpovědnosti za případy újmy, nebo která by jakkoliv naznačovala, že se účastníci vzdávají práva na náhradu újmy (viz Směrnice 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*). Musí se jim také sdělit, které zdravotnické zařízení, organizace nebo jednotlivec jim poskytne léčení a která organizace bude zodpovědná za poskytnutí kompenzace.

Směrnice 15:

Výzkum zahrnující zranitelné osoby a skupiny

Pokud uvažuje o zapojení zranitelných jednotlivců a skupin do výzkumné studie, musí výzkumní pracovníci a etické komise zajistit zvláštní ochranu, která těmto jednotlivcům a skupinám zaručí dodržení jejich práv a dobrých životních podmínek při provádění výzkumu.

Komentář ke Směrnici 15

Obecné úvahy. Podle Helsinské deklarace může v případě zranitelných skupin a jednotlivců existovat „zvýšená pravděpodobnost, že utrpí nějaké poškození nebo jinou újmu“. To znamená, že jejich zranitelnost zahrnuje posouzení pravděpodobnosti a míry jejich fyzické, psychologické nebo sociální újmy, jakož i větší pravděpodobnost, že budou vystaveni podvodnému jednání nebo narušení mlčenlivosti o jejich údajích. Je důležité si uvědomit, že zranitelnost těchto osob zahrnuje nejen jejich schopnost poskytnout počáteční souhlas s účastí ve výzkumu, ale také jejich náhled na účast v již probíhajících studiích. V některých případech jsou osoby zranitelné proto, že nejsou relativně (nebo vůbec) schopny chránit své vlastní zájmy. Takové případy mohou nastat tehdy, kdy tito lidé trpí relativním nebo úplným narušením svých rozhodovacích schopností nebo nedisponují vzděláním, zdroji, silou nebo jinými vlastnostmi potřebnými k ochraně svých vlastních zájmů. V jiných případech mohou být některé osoby zranitelné také proto, že některé z podmínek (dočasných nebo trvalých), v nichž žijí, snižují pravděpodobnost, že ostatní při posuzování jejich zájmů budou postupovat ostražitě nebo citlivě. K tomu může dojít, když jsou tyto osoby na okraji společnosti, jsou stigmatizovány nebo čelí sociálnímu vyloučení či předsudkům, což zvyšuje pravděpodobnost, že jejich zájmy mohou být posuzovateli ohroženy, ať již úmyslně nebo neúmyslně. Ačkoli etické komise mohou pro konkrétní projekt vyžadovat zvláštní ochranu pouze společně pro všechny potenciální účastníky, výzkumní pracovníci a další subjekty zapojené do výzkumu, musí vzít v úvahu faktory, kvůli nimž jsou jednotliví účastníci zranitelní a musí provést odpovídající kroky ke zmírnění dopadu těchto faktorů.

Tradičním přístupem ke zjišťování zranitelnosti účastníků výzkumu bylo označování celých skupin jednotlivců jako zranitelných. Koncept zranitelnosti, uvedený v této *Směrnici*, se snaží zabránit tomu, aby členové určité skupiny lidí byli považováni za zranitelné. Je však užitečné podívat se na specifické rysy, kvůli nimž mohou jednotlivci být zranitelní, protože to může pomoci při identifikaci zvláštních ochranných opatření pro osoby, které mohou mít vyšší pravděpodobnost, že jako účastníci výzkumu budou poškozeny nebo utrpí jinou újmu. Mohou také existovat další charakteristiky, díky nimž jsou někteří jedinci zranitelnější než jiní. Toto velmi závisí na jejich životních podmínkách. Například osoby negramotné, osoby na okraji společenského postavení nebo chování nebo žijící v autoritářském prostředí se mohou stát zranitelnými příčiněmi hned několika takových faktorů.

Existují určité charakteristiky, na jejichž základě lze předpokládat, že někteří jedinci jsou zranitelní. Jde například o:

Schopnost poskytnout souhlas. Jedním z široce přijímaných kritérií zranitelnosti je omezená schopnost poskytnout nebo odmítnout svůj souhlas s účastí na výzkumu. Situace jednotlivců s touto charakteristikou je popisována v ostatních směrnících obsažených v tomto dokumentu (viz Směrnice 16: *Výzkum zahrnující dospělé osoby neschopné poskytnout informovaný souhlas* a Směrnice 17: *Výzkum zahrnující děti a dospívající*).

Jednotlivci v hierarchických vztazích. Typickým rysem zranitelnosti je v tomto případě možnost snížené míry dobrovolnosti souhlasu potenciálních účastníků, kteří jsou vůči někomu v podřízeném vztahu. Takovým příkladem jsou studenti medicíny a ošetřovatelství, podřízený nemocniční a laboratorní personál, pracovníci v zařízeních, kde se provádějí výzkumné studie a rovněž příslušníci ozbrojených sil nebo policie. Jejich souhlas s dobrovolnou účastí na výzkumu může být nepřiměřeně ovlivněn, ať už oprávněně či nikoli, např. očekáváním přednostního ošetření, pokud budou s účastí ve výzkumu souhlasit nebo naopak strachem z odmítnutí nebo negativní reakce, pokud účast odmítnou (viz také Komentář ke Směrnici 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*). Protokol týkající se daného výzkumu musí obsahovat popis opatření na ochranu těchto osob předtím, než budou zařazeny do daného výzkumu.

Osoby v ústavní péči. Obyvatelé domovů s pečovatelskou službou, ústavů pro duševně choré a vězni ve věznicích jsou často považováni za zranitelné, protože v omezeném prostoru těchto zařízení mají jen málo možností volby a jsou jim upírány určité svobody, které požívají osoby žijící mimo takové ústavy. Například věznice byly popsány jako „prostředí, kde je donucování typické už z jejich podstaty“. Tyto osoby mohou také být v závislém vztahu ke svým pečovatelům nebo opatrovníkům (viz *Komentář ke Směrnici 9: Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas, část Závislé vztahy*).

Jednou z možností ochrany pro osoby v institucionální péči je jmenování jakéhosi zástupce do etické komise pro případy, kdy se přezkoumávají návrhy tohoto typu (viz *Komentář ke Směrnici 9: Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas, část Závislé vztahy*). Někteří jedinci s touto charakteristikou mohou mít také sníženou schopnost poskytnout souhlas, a proto vyžadují dodatečnou ochranu, o níž byla řeč dříve v případech účastníků, kteří nedisponují rozhodovacími schopnostmi.

Ženy. Ačkoli ženy obecně nesmí být považovány za zranitelné, existují specifické okolnosti, za nichž by ženy mohly být ve výzkumu zranitelné. Ty zahrnují studie u sexuálních pracovníků (žen nebo transsexuálek); výzkumy sexuálního násilí a násilí ze strany partnerů; studie týkající se obchodu se ženami, s uprchlicemi a žadatelkami o azyl; studie potratů v zemích, kde jsou potraty nezákonné; a výzkum zahrnující ženy žijící v kulturním prostředí, které jim nedovoluje vyjádřit vlastní souhlas s účastí na výzkumu bez svolení manžela nebo jiného příbuzného muže. Pokud jsou ženy v takových situacích potenciálními účastnicemi výzkumu, musí výzkumní pracovníci těmto případům věnovat zvláštní péči (viz *Směrnice 18: Ženy jako účastnice výzkumu*).

Těhotné ženy. Těhotné ženy se nesmí považovat za zranitelné jen proto, že jsou těhotné. Specifické okolnosti, jako například ohrožení plodu, mohou vyžadovat zvláštní ochranu tak, jak je uvedeno ve *Směrnici 19: Těhotné a kojící ženy jako účastnice výzkumu*.

Ostatní potenciálně zranitelní jednotlivci. Mezi členy skupin, které jsou tradičně považovány za zranitelné, jsou často zmiňováni: lidé pobírající sociální dávky nebo sociální pomoc a ostatní chudí lidé a nezaměstnaní; lidé, kteří vnímají účast na výzkumu jako jedinou možnost přístupu k lékařské péči; některé etnické a rasové menšiny; bezdomovci, nomádi, uprchlíci nebo vysídlené osoby; lidé se zdravotním postižením; lidé trpící nevyléčitelnými nebo stigmatizovanými stavy nebo nemocemi; lidé, kteří jsou fyzicky oslabeni, například z důvodu věku a komorbidit; osoby zbavené politických práv; a členové komunit, které neznají moderní lékařské postupy. V některých kontextech může navíc zranitelnost souviset s pohlavím, sexualitou a věkem.

Pokud tito i jiní lidé spadají do jedné nebo více z výše diskutovaných charakteristik, musí etické komise přezkoumat případnou potřebu zvláštní ochrany jejich práv a dobrých životních podmínek a v případě potřeby pro ně tuto ochranu zavést. Výzkumní pracovníci a etické komise se však musí vyvarovat jakéhokoliv stereotypního úsudku o vyloučenosti těchto skupin. Jedním z navrhovaných mechanismů, kterým lze stereotypům zabránit, jsou, pokud je to možné, konzultace s příslušnými zúčastněnými stranami před, během a po provedení výzkumu (viz Směrnice 7: *Zapojení komunity*).

Zvláštní ochrana. Zvláštní ochrana těchto skupin může zahrnovat neumožnění větších než minimálních rizik pro postupy, které účastníkům nenabízejí žádné potenciální individuální výhody; dále doplnění souhlasu účastníka o souhlas jeho rodinných příslušníků, zákonných zástupců nebo jiných vhodných zástupců; nebo požadavek, aby byl výzkum prováděn pouze tehdy, je-li zaměřen na podmínky, které se dotýkají těchto skupin. Ochranná opatření mohou být navržena tak, aby podporovala dobrovolné rozhodování, omezovala možnost porušení mlčenlivosti a jakkoliv jinak fungovala ve prospěch ochrany zájmů osob, u nichž existuje zvýšené riziko újmy. Etické komise musí citlivě postupovat tak, aby nikoho příliš nevyklučovaly, a zároveň takovým lidem umožnily účast na výzkumu formou zavedení jejich zvláštní ochrany.

Zranitelnost skupin. Navzdory tomu, že je důležité vyhnout se klasifikaci celých skupin jako zranitelných už z jejich samé podstaty, existují určité okolnosti, které vyžadují, aby etické komise věnovaly zvláštní pozornost výzkumu zahrnujícím určité skupiny. V některých zemích nebo komunitách s nízkými zdroji se může faktorem vedoucím ke zranitelnosti účastníků výzkumu stát nedostatečný přístup k lékařské péči, jejich příslušnost k etnickým a rasovým menšinám nebo jiným znevýhodněným nebo marginalizovaným/vyloučeným skupinám. Stejně jako v případě zranitelnosti jednotlivců je úsudek vedoucí k závěru o zranitelnosti celých skupin závislý na prostředí, v němž žijí, a vyžaduje existenci empirických důkazů, které dokumentují potřebu jejich zvláštní ochrany.

Směrnice 16:

Výzkum zahrnující dospělé osoby neschopné poskytnout informovaný souhlas

Dospělí, kteří nejsou schopni poskytnout informovaný souhlas, mohou být zahrnuti do výzkumu souvisejícího se zdravím, kromě případů, kdy pro jejich vyloučení existuje vědecké odůvodnění. Protože dospělí neschopní poskytnout informovaný souhlas mají odlišné fyziologické a zdravotní potřeby, zaslouží si zvláštní pozornost výzkumných pracovníků a etických komisí. Pro nedostatečnou schopnost poskytnout informovaný souhlas nejsou schopni ochránit své vlastní zájmy. Z toho důvodu je v průběhu výzkumu nezbytná zvláštní ochrana k zajištění práv a dobrých životních podmínek těchto osob.

Před provedením výzkumu u dospělých, kteří nejsou schopni poskytnout informovaný souhlas, musí výzkumný pracovník a etická komise zajistit, aby:

- **zákonný zástupce osoby, která není schopna poskytnout informovaný souhlas, poskytl svůj souhlas a aby tento souhlas zohledňoval dříve vzniklé přání účastníka (pokud existuje); a**

- **jakmile subjekt nabyde schopnosti porozumět informacím, aby obdržel odpovídající informace o výzkumu a mohl poskytnout svůj souhlas v rozsahu vlastních schopností.**

Pokud se účastníkům v průběhu výzkumu navrátí schopnost poskytnout informovaný souhlas, je třeba získat jejich souhlas s pokračováním jejich účastí. Musí se respektovat odmítnutí potenciálního účastníka zúčastnit se výzkumu, s výjimkou výjimečných situací, kdy se účast ve výzkumu považuje za nejlepší dostupnou léčbu pro jedince neschopného poskytnout informovaný souhlas.

Pokud účastníci formulovali předběžné pokyny pro svou účast ve výzkumu v době, kdy byli plně schopni poskytnout informovaný souhlas, měla by se taková přání respektovat.

U výzkumných zásahů nebo postupů, které mohou být prospěšné pro dospělé, kteří nejsou schopni poskytnout informovaný souhlas, se musí minimalizovat rizika a musí převážít předpokládaný individuální prospěch. V případě výzkumných zásahů nebo postupů, které nemají pro účastníky žádné předpokládané individuální výhody, platí dvě podmínky:

- **takové zásahy a postupy by se měly nejprve studovat u osob, které mohou souhlas poskytnout, i když se tyto zásahy a postupy zaměřují na podmínky, které ovlivní jak osoby neschopné poskytnout informovaný souhlas tak i osoby, které jsou schopny ho poskytnout, s výjimkou případů, kdy potřebné údaje nelze získat bez účasti osob neschopných poskytnout informovaný souhlas; a**
- **veškerá rizika se musí minimalizovat a nesmějí představovat větší než minimální riziko.**

Pokud je společenský přínos studií s takovými výzkumnými zásahy a postupy přesvědčivý a tento výzkum nelze provádět u osob, které mohou informovaný souhlas poskytnout, může etická komise povolit malé zvýšení nad minimálním rizikem.

Komentář ke Směrnici 16

Obecné úvahy. Obecně je způsobilost k rozhodnutí určena schopností porozumět podstatným informacím, vyhodnotit situaci a její důsledky, zvážit možnosti léčby a sdělit svou volbu. Jednotlivci by se měli považovat za schopné poskytnout informovaný souhlas, pokud se neprokáže opak. Daný jedinec nemusí být schopen poskytnout informovaný souhlas z různých důvodů (například demence, některé psychiatrické stavy a nehody). Takoví jedinci mohou po určité době dospět do stádia, kdy jsou schopni poskytnout informovaný souhlas, nebo mohou být neschopni rozhodnout, zda mají být léčeni pro určitou nemoc, ale zároveň jsou schopni se rozhodnout, zda se chtějí najíst. To ukazuje, že nedostatek rozhodovací kapacity je časově, úkolově a situačně specifický.

Pokud mají výzkumní pracovníci důvod se domnívat, že potenciální nebo současní účastníci nejsou schopni poskytnout souhlas, musí se adekvátně posoudit rozhodovací kapacita účastníka. Účastníci se musí pravidelně vyšetřovat tehdy, když lze důvodně očekávat neschopnost poskytnout informovaný souhlas. Je však důležité poznamenat, že diagnóza duševní poruchy nebo poruchy chování nemusí nutně znamenat, že takoví jednotlivci nejsou schopni poskytnout informovaný souhlas.

Potenciální individuální přínosy a rizika. Potenciální individuální přínosy a rizika výzkumu u dospělých, kteří nejsou schopni poskytnout informovaný souhlas, by se měly vyhodnocovat

podle Směrnice 4: *Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu* a Směrnice 5: *Výběr kontrolní skupiny v klinických studiích*.

Souhlas a nesouhlas. Pokud účastníci nemohou vyjádřit souhlas, protože toho nejsou schopni kvůli duševním poruchám nebo poruchám chování, musí být zapojeni do diskuse o výzkumu na své vlastní úrovni porozumění a musí se jim poskytnout spravedlivá příležitost souhlasit nebo odmítnout svou účast ve výzkumu. To lze také nazvat získáním souhlasu nebo nesouhlasu účastníka. Souhlas je třeba považovat za proces (viz Směrnice 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*), který reaguje na změny kognitivního stavu dané osoby a nejde pouze o absenci nesouhlasu.

Jakékoli výslovné námitky osob, které nejsou schopny poskytnout informovaný souhlas, se musí respektovat i navzdory souhlasu zákonného zástupce. Výslovná námitka se však může zamítnout, pokud tato nezpůsobilá osoba potřebuje léčbu, která není dostupná mimo tento výzkum, pokud předchozí výzkum prokázal významný přínos (viz Směrnice 4: *Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu*) a pokud ošetřující lékař a zákonný zástupce považují výzkumný zásah za nejlepší dostupnou léčebnou možnost pro osobu bez rozhodovací schopnosti.

Souhlas zákonného zástupce. V souladu s příslušnými národními předpisy je nutné vyžádat si svolení nejbližšího člena rodiny nebo jiné osoby, která má s dotyčným jedincem blízký osobní vztah. Zástupci s rozhodovací pravomocí musí vyhodnotit, do jaké míry je účast ve studii v souladu s dříve vzniklými preferencemi a osobními hodnotami jednotlivce (pokud existují), a v případě výzkumu, který účastníkům nabízí naději klinického přínosu, také to, do jaké míry účast ve studii klinicky podporuje takového jedince. Měly by se respektovat dříve uvedená přání týkající se ochoty účastnit se výzkumu nebo přání zdokumentovaná v předem sdělených pokynech. Výzkumní pracovníci musí rozpoznat, že zástupci subjektů mohou mít své vlastní zájmy, které mohou jejich souhlas zpochybnit. Navíc v situacích, kdy není k dispozici zákonný zástupce, aby v řádné lhůtě udělil souhlas s takovou účastí na výzkumu, mohou výzkumní pracovníci získat souhlas zástupce, který je jako takový přijat společensky, ale není formálně uznáván z pohledu zákona.

Nouzové situace, v nichž výzkumný pracovník předpokládá, že mnozí účastníci nebudou schopni souhlasit. Výzkumné protokoly jsou někdy navrženy tak, aby řešily okolnosti, které nastanou neočekávaně a které se mohou týkat pacientů nebo účastníků, kteří nebudou schopni poskytnout informovaný souhlas. Příkladem takových stavů je sepse, trauma hlavy, kardiopulmonální zástava nebo cévní mozková příhoda. V těchto případech je často nutné provést výzkumné zásahy velmi brzy po vypuknutí takového stavu, aby bylo možné vyhodnotit daný výzkumný léčebný postup nebo dospět k požadovaným znalostem.

Je-li to možné, je třeba se pokusit identifikovat populaci, u které je pravděpodobné, že se u ní rozvine studovaný stav. Toho lze snadno dosáhnout, pokud se tento stav pravidelně opakuje, například u jednotlivců, kteří trpí na epileptické záchvaty nebo notorickou závislostí na alkoholu. V takových případech by výzkumní pracovníci měli v ideálním případě kontaktovat potenciální účastníky, pokud jsou schopni poskytnout informovaný souhlas a snažit se získat jejich souhlas (například formou předběžného pokynu) s tím, že budou v budoucnu zahrnuti do výzkumu i v případě jejich aktuální neschopnosti se rozhodovat.

Pokud není možnost požádat účastníky o informovaný souhlas v době, kdy jsou ho plně schopni poskytnout, je nutné zveřejnit plány prováděného výzkumu v oblasti nouzové péče tam, kde je to možné v rámci dané komunity a místa, kde se bude výzkum provádět. Při

navrhování a provádění výzkumu musí etická komise, výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři reagovat na obavy komunity. Výzkum se nesmí provádět, pokud nemá v dotčené komunitě podstatnou podporu. (Viz *Komentář ke Směrnici 4: Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu, část Rizika pro skupiny a Směrnice 7: Zapojení komunity*).

Před pokračováním neodkladné péče o pacienta neschopného poskytnout informovaný souhlas musí výzkumný pracovník vyvinout přiměřené úsilí v hledání zákonného zástupce, který by udělil souhlas za nezpůsobilého pacienta. Pokud lze vyhledat takovou osobu a ona odmítne udělit svolení, pacient se nemůže účastnit výzkumu.

Výzkumný pracovník a etická komise by se měli dohodnout na tom, jaká by měla být maximální doba účasti jednotlivce na výzkumu bez jeho vlastního informovaného souhlasu nebo bez souhlasu jeho zákonného zástupce v případě, kdy dotyčný jedinec i nadále není schopen poskytnout informovaný souhlas. Pokud není do této dohodnuté doby získán osobní souhlas nebo souhlas zástupce, pak by účastník měl být z výzkumu vyřazen za předpokladu, že takové vyřazení nezhorší jeho zdravotní stav. Účastníkovi nebo jeho zástupci by se měla nabídnout možnost vznést námitku proti použití údajů získaných z účasti pacienta na výzkumu bez jeho souhlasu nebo svolení.

Pokud neexistují žádné předběžné pokyny k účasti ve výzkumu po dobu nezpůsobilosti účastníka, je třeba vyžádat si souhlas zákonného zástupce. Takový souhlas musí zohledňovat dříve vyjádřená přání, preference a osobní hodnoty účastníka, pokud existují.

Ve všech případech, kdy bylo schváleno zahájení výzkumu bez předchozího souhlasu nezpůsobilých osob z důvodu náhle se vyskytujících akutních stavů, musí se těmto osobám poskytnout veškeré relevantní informace, jakmile znovu nabydou schopnosti poskytnout souhlas, a jejich souhlas s účastí na studii musí být získán co nejdříve, jak je to reálně možné. Kromě toho se jim musí poskytnout možnost z účasti ve výzkumu odstoupit.

Zproštění od povinnosti získat souhlas zákonného zástupce. Etické komise mohou upustit od požadavku získat souhlas zákonného zástupce, pokud jsou splněny podmínky pro zproštění od povinnosti informovaného souhlasu ve výzkumu u těch jeho účastníků, kteří jsou schopni poskytnout informovaný souhlas (Směrnice 10: *Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu*).

Směrnice 17:

Výzkum zahrnující děti a dospívající

Děti a dospívající mohou být zařazeni do zdravotnického výzkumu, pokud neexistuje vědecké odůvodnění pro jejich vyloučení z výzkumu. Protože děti a dospívající mají odlišné fyziologické a zdravotní potřeby, zaslouží si zvláštní pozornost výzkumných pracovníků a etických komisí. Provádění výzkumu však může dětem a dospívajícím ublížit pro jejich odlišnou fyziologii a emoční vývoj a může to pro ně představovat zvýšené riziko. Navíc bez vhodné podpory nemusí být schopni ochránit své vlastní zájmy pro své teprve se vyvíjející schopnosti poskytnout informovaný souhlas. Proto je nezbytná zvláštní ochrana, aby dětem byla v průběhu výzkumu zajištěna jejich práva a prospěch.

Před zahájením výzkumu zahrnujícího děti a dospívající musí výzkumný pracovník a etická komise zajistit, aby:

- rodič nebo zákonný zástupce dítěte nebo dospívajícího poskytl svůj souhlas; a
- získal svolení dítěte nebo mladistvého v rozsahu jejich schopností poté, co jim byly poskytnuty odpovídající informace o výzkumu, přizpůsobené míře jejich vyspělosti.

Pokud děti dosáhnou v průběhu výzkumu zákonného věku dospělosti, je třeba získat jejich souhlas s pokračováním ve výzkumu.

Obecně se musí respektovat odmítnutí dítěte nebo dospívajícího účastnit se nebo pokračovat ve výzkumu, s výjimkou případů, kdy za výjimečných okolností lze považovat účast na výzkumu za nejlepší léčebnou volbu pro dítě nebo dospívajícího.

U výzkumných zásahů nebo postupů, které mohou být pro děti nebo dospívající prospěšné, se musí minimalizovat rizika a musí převážít předpokládaný individuální prospěch.

Pro výzkumné zásahy nebo postupy, které nemají pro účastníky žádné potenciální individuální výhody, platí dvě podmínky:

- takové zásahy a postupy by se měly nejprve studovat u dospělých, i když se tyto zásahy a postupy zaměřují na podmínky, které ovlivní jak dospělé tak i děti a dospívající, s výjimkou případů, kdy není možné získat potřebné údaje bez účasti dětí nebo dospívajících; a
- veškerá rizika se musí minimalizovat a nesmí představovat větší než minimální riziko.

Pokud je společenský přínos studií s takovými výzkumnými zásahy a postupy přesvědčivý a tento výzkum nelze provést u dospělých, může etická komise povolit malé zvýšení nad minimální riziko.

[Komentář ke Směrnici 17](#)

Odůvodnění zapojení dětí a dospívajících do zdravotnického výzkumu. Účast dětí a dospívajících je nepostradatelná pro výzkum dětských chorob a onemocnění, k nimž jsou obzvláště náchylné, jakož i pro klinické studie léků, které se budou používat jak pro děti a dospívající, tak pro dospělé. Mnoho nových produktů se v minulosti netestovalo u dětí nebo dospívajících, přestože byly zaměřeny na nemoci vyskytující se rovněž v dětském věku. V některých případech to vedlo k tomu, že děti nebo dospívající byli vystaveni zásahům, které byly buď neúčinné, nebo dokonce škodlivé. Obecně má takový nedostatek informací za následek vyšší riziko vystavení dětí a dospívajících zásahům, u nichž jsou málo známé jejich specifické účinky nebo bezpečnost pro tuto část populace. Proto je nezbytné zapojit děti a dospívající do výzkumu, aby bylo možné studovat jak vyšetřovací postupy v dětském věku, tak zavedené postupy u dospělých, které jsou vhodné rovněž pro děti nebo dospívající, ale nebyly dosud podrobeny důkladnému testování u dětí a dospívajících. Etické komise by měly uznat, že výzkum zahrnující děti nebo dospívající zahrnuje široké spektrum jednotlivců, od kojenců až po dospívající těsně před dovršením věku dospělosti, jejichž fyzické, kognitivní a emocionální schopnosti se vzájemně velmi liší. Z toho důvodu se k hodnocení výzkumu u dětí a dospívajících vyžaduje odlišný přístup.

Pořadí zapojení do výzkumu. Existuje polemika o tom, zda před provedením výzkumu u mladších dětí se musí provést výzkum nejprve u dospělých nebo dospívajících. Někteří se domnívají, že všechny studie se musí nejprve provést u dospělých, aby se tak minimalizovala

rizika u dětí. Jiné názory tvrdí, že tento požadavek může znemožnit cenný a včas provedený výzkum u dětí, zejména pokud se týká důležitých zdravotních potřeb nebo priorit dětí.

Tyto *Směrnice* uznávají, že obecným důvodem začlenění dospělých před zapojením dětí je skutečnost, že děti se musí chránit před zbytečným rizikem újmy. Striktní dodržování tohoto požadavku však nemusí být v pediatrickém výzkumu vždy udržitelné, protože děti a dospívající jsou vystaveni osobitým zdravotním problémům. V případě typicky dětských nálezů by studie u dospělých nebyly proveditelné nebo by jejich výsledky postrádaly smysl. Kromě toho ve vzácných případech (například když onemocnění postihuje velký počet lidí, včetně dětí a dospívajících, jsou dostupné možnosti léčby omezené a zkoumané léčebné prostředky jsou velmi slibné) může čekání na nezvratné výsledky výzkumu u dospělých před zahájením pediatrických studií značně oddálit možnost získání příslušných údajů a vývoj zásahů prospěšných pro děti.

Směrnice v současné době nevyžadují, aby byl nejprve proveden výzkum u dospělých, pokud výzkum zahrnuje zásahy, které mají perspektivu potenciálního individuálního přínosu pro děti a dospívající. Tato perspektiva je dostatečná k ospravedlnění rizik souvisejících se zásahy a postupy za předpokladu, že kumulativní riziko všech zásahů a postupů studie, která nemá perspektivu potenciálního individuálního přínosu, nepřesahuje minimální riziko. Pokud výzkum splňuje tyto podmínky a kumulativní riziko všech výzkumných zásahů a postupů, které nemají perspektivu potenciálního individuálního přínosu, představuje pouze malé zvýšení nad minimální riziko, pak musí být etické komise přesvědčeny, že výzkum je pro děti nebo dospívající velmi důležitý a nemohl by být proveden stejně dobře u dospělé populace. V takových případech se musí před mladšími dětmi nebo kojenci upřednostnit starší děti, které disponují větší schopností souhlasu, s výjimkou případů, kdy existuje vědecké odůvodnění pro provedení výzkumu nejprve u mladších dětí.

Při zkoumání možné toxicity nových léků se musí výzkum provést vždy dříve u dospělých než u dětí. První zkoumání možné toxicity nových léků u dospělých představuje způsob, jak snížit riziko pro děti a dospívající, kteří by mohli být zapojeni do následného výzkumu se stejnými postupy.

Potenciální individuální přínosy a rizika. Potenciální individuální přínosy a rizika výzkumu u dětí nebo dospívajících by měly být posuzovány na základě *Směrnice 4: Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu* a *Směrnice 5: Výběr kontrolní skupiny v klinických studiích*.

Svolení. Děti a mladiství, kteří jsou z právního hlediska nezletilí, nemohou poskytnout právně platný informovaný souhlas, ale mohou být schopni vyjádřit své svolení. Svolení nezletilého znamená, že dítě nebo dospívající se smysluplně zapojuje do diskuse o výzkumu v souladu se svými schopnostmi. Získání svolení se musí považovat za proces (viz *Směrnice 9: Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*) a nejde pouze o absenci nesouhlasu. Výzkumný pracovník musí dále zapojit dítě nebo dospívajícího do skutečného rozhodovacího procesu a poskytovat informace přiměřené jeho věku. Je velmi důležité informovat dítě nebo dospívajícího a získat jeho svolení tak, jak je popsáno výše, v případě gramotných dětí nejlépe v písemné podobě. Proces získávání svolení musí brát v úvahu nejen věk dětí, ale také jejich individuální situaci, životní zkušenosti, emoční a psychickou vyspělost, intelektuální schopnosti a rodinnou situaci dítěte nebo dospívajícího.

Jak se dospívající blíží věku plnoletosti, může být jejich svolení s účastí na výzkumu eticky (i když nikoli právně) rovnocenné informovanému souhlasu. V této situaci je souhlas rodičů z

etického hlediska nejlépe považován za „spolusouhlas“, ale z právního hlediska souhlas dospívajícího zůstává i nadále jen svolením nezletilého. Pokud děti nebo dospívající účastníci dosáhnou podle platných zákonů plnoletosti a v průběhu výzkumu jsou schopni nezávisle poskytnout svůj informovaný souhlas, je třeba získat jejich informovaný souhlas s pokračováním účasti ve výzkumu v písemné podobě a respektovat jejich rozhodnutí.

Úmyslný protest. Některé děti a dospívající, kteří jsou příliš nezralí na to, aby vyjádřili svolení, mohou vyslovit svůj „úmyslný protest“, což znamená odmítnutí navrhovaného postupu nebo nesouhlas s ním. Úmyslný protest staršího dítěte nebo mladistvého je ale třeba odlišit od chování dítěte, které bude nejspíše plakat nebo odvolá odpověď na téměř jakýkoli nepříznivý podnět. Protest dítěte nebo dospívajícího proti účasti ve výzkumu se musí respektovat, i když jeho rodiče s účastí souhlasili. Výjimkou jsou případy, kdy dítě nebo dospívající potřebuje léčbu nedostupnou mimo účast ve výzkumu, kdy výzkumný zásah má jasnou naději na klinický úspěch a ošetřující lékař a oprávněný zákonný zástupce považují výzkumný zásah za nejlepší lékařský postup dostupný pro dané dítě nebo mladistvého. V takových případech, zejména pokud je dítě velmi malé nebo nezralé, může názor rodiče nebo zákonného zástupce mít přednost před námitkami dítěte. V některých situacích však rodiče mohou naléhat na výzkumného pracovníka, aby ve výzkumném zásahu pokračoval i proti vůli dítěte. Takový nátlak někdy slouží spíše zájmům rodičů než dětem. Pokud se výzkumný pracovník domnívá, že rozhodnutí zúčastnit se studie nebo v ní pokračovat není v nejlepším klinickém zájmu dítěte, musí takové rozhodnutí rodičů zrušit.

Souhlas rodiče nebo zákonného zástupce. Výzkumný pracovník musí v souladu s platnými zákony a předpisy získat písemný souhlas alespoň jednoho z rodičů nebo zákonného zástupce. Věk, kdy je dítě z právního hlediska schopno poskytnout svůj vlastní souhlas, se v jednotlivých jurisdikcích podstatně liší. Děti, které ještě nedosáhly zákonem stanoveného věku, často dokáží chápat důsledky účasti na výzkumu a projít standardními postupy informovaného souhlasu; nicméně z právního hlediska mohou svolit pouze s tím, že se účastní výzkumu. Bez ohledu na formu samotné svolení nikdy nestačí k povolení účasti na výzkumu, pokud není doplněno souhlasem rodiče, zákonného zástupce nebo jiného oprávněného zástupce. Rozhodnutí o pokračování nebo ukončení účasti, které učiní děti nebo dospívající, kteří v průběhu studie dosáhnou zletilosti, má přednost před rozhodnutím jejich rodičů nebo zákonných zástupců.

Zřeknutí se rodičovského povolení. Za určitých okolností mohou etické komise upustit od požadavku získat souhlas rodičů. V takových případech se musí vymyslet zvláštní ochrana, jak zajistit nejlepší užitek pro tyto děti nebo dospívající. Tyto okolnosti mohou zahrnovat případy, kdy souhlas rodiče není proveditelný nebo je nežádoucí. V některých jurisdikcích lze považovat určité osoby, nedosahující obecného věku dospělosti, za „emancipované“ nebo „dospělé“ nezletilé a jsou pak oprávněny vyjádřit svůj souhlas bez souhlasu nebo dokonce bez vědomí svých rodičů nebo zákonných zástupců. Mohou to být ženatí, těhotné nebo mohou být sami rodiči, nebo mohou žít samostatně. V jiných případech studie zkoumají postoje a chování dospívajících, které se týkají sexuality nebo užívání rekreačních drog. Výzkum se může také zabývat domácím násilím, pohlavně přenosnými chorobami, těhotenstvím, potraty nebo zneužíváním dětí. V takových případech může rodičovská informovanost o tématu výzkumu vystavit děti nebo mladistvé riziku výslechu, zastrasování nebo dokonce fyzické újmy způsobené jejich rodiči.

V takových případech by zvláštní ochrana na podporu nejlepšího zájmu těchto dětí nebo dospívajících měla zahrnovat zapojení nezávislých ochránců zájmů dítěte. Dítě se může

požádat, aby si vybralo příbuzného, důvěryhodného přítele nebo rodinného lékaře, který není zapojen do výzkumu a který by pak mohl dítě zastupovat. Nezávislá psychologická a lékařská podpora dětí a dospívajících účastnících se výzkumu je další zvláštní formou ochrany, i když v některých komunitách může být obtížné ji realizovat. V takových komunitách musí být výzkumný personál dostatečně kvalifikovaný, aby pomohl dětem a dospívajícím, kteří potřebují lékařskou a psychologickou podporu.

Etická komise může také povolit upuštění od povinnosti získat souhlas rodiče, pokud jsou splněny podmínky stanovené ve Směrnici 10: *Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu*.

Pozorování studie rodičem nebo opatrovníkem. Rodič nebo zákonem ustanovený opatrovník, který dává jménem dítěte nebo dospívajícího souhlas k jeho účasti ve výzkumu, musí obecně dostat možnost v rozumném rozsahu a bez narušení soukromí ostatních účastníků studie sledovat účast dítěte v dané studii. To by mohlo usnadnit odstoupení dítěte z výzkumu, pokud jeho rodič nebo opatrovník rozhodne, že to je v nejlepším zájmu dítěte.

Nouzové situace, v nichž výzkumný pracovník předpokládá účast dětí a dospívajících. Pokud se děti a dospívající účastní výzkumu urgentní péče, platí zásady Směrnice 16: *Výzkum zahrnující dospělé osoby neschopné poskytnout informovaný souhlas*.

Směrnice 18:

Ženy jako účastnice výzkumu

Ženy mohou být zařazeny do zdravotnického výzkumu, kromě případů, kdy pro jejich vyloučení existuje vědecké odůvodnění. Ženy byly kvůli možnosti otěhotnění v minulosti vyloučeny z mnoha zdravotnických studií. Vzhledem k tomu, že ženy mají odlišnou fyziologii a zdravotní potřeby, zasluhují si zvláštní pozornost výzkumných pracovníků a etických komisí. K účasti na výzkumu by se měl vyžadovat pouze informovaný souhlas samotné ženy. Jelikož některá společenství postrádají respekt k autonomii žen, v žádném případě se nesmí požadavek získání individuálního informovaného souhlasu ženy nahradit povolením jiné osoby.

Ženy v plodném věku musí být předem informovány o možnostech rizik pro plod, když by otěhotněly v průběhu studie. Pokud by účast ve výzkumu mohla být pro plod nebo ženu v případě otěhotnění nebezpečná, musí zadavatelé/sponzoři a výzkumní pracovníci zajistit přístup k těhotenským testům, účinným antikoncepčním metodám před a během výzkumu a také k bezpečnému legálnímu potratu.

Komentář ke Směrnici 18

Obecné úvahy. V mnoha společnostech jsou ženy z výzkumu vyloučeny. Například většina studií časných kardiovaskulárních chorob vyřazovala ženy, protože panovalo přesvědčení, že tyto nemoci jsou u žen neobvyklé. Zejména ženy, které jsou z biologického hlediska schopné otěhotnět, byly tradičně vyřazeny z klinických studií léků, vakcín a zdravotnických prostředků z důvodu obav z blíže neurčených rizik pro plod (viz Směrnice 15: *Výzkum zahrnující zranitelné osoby a skupiny*). Ačkoliv se v posledních letech tento předpoklad změnil, ženy se v mnoha případech stále ze studií vylučují bez přiměřeného ospravedlnění. Pokud jde o bezpečnost a účinnost většiny léků, vakcín nebo zdravotnických prostředků, které ženy používají, stále zůstává v lékařské praxi mnoho neznámých, a tento nedostatek znalostí může

být nebezpečný. U žen a mužů se například liší infarkt myokardu, a proto je nezbytný výzkum, který by určil nejlepší diagnostiku a léčbu u žen.

Zranitelnost žen. Navzdory současné obecné domněnce, která podporuje začlenění žen do výzkumu, v mnoha společnostech ženy i nadále zůstávají při provádění výzkumu ve společensky zranitelné pozici. Mohou například trpět zanedbáváním nebo újmou kvůli tomu, že podléhají nějaké autoritě, kvůli své nejistotě nebo neschopnosti klást otázky a rovněž mají kulturně daný sklon k popření nebo snášení bolesti a utrpení. Pokud jsou ženy v těchto situacích potenciálními účastnicemi výzkumu, musí vědci, zadavatelé/sponzoři a etické komise věnovat zvláštní pozornost uspořádání výzkumu, vyhodnocení rizik a přínosů, stejně jako procesu získávání informovaného souhlasu, aby tak zajistili ženám potřebný čas a vhodné prostředí pro rozhodnutí na základě poskytnutých informací.

Některé ženy se mohou kvůli zvýšeným psychologickým, sociálním, fyzickým nebo právním rizikům dostat během výzkumu do zranitelné pozice. Tyto případy zahrnují např. průzkumy a rozhovory týkající se násilí a znásilnění důvěrným partnerem; sociální a behaviorální studie zahrnující prostitutky nebo ženy, které injekčně užívají drogy a rovněž studie, které získávají informace o sexuálním chování. Pokud výzkum zahrnuje průzkumy nebo rozhovory prováděné v domácnosti, musí výzkumní pracovníci věnovat zvláštní pozornost tomu, aby ženy mohly odpovídat na dotazy v soukromí, bez vyrušování ostatními členy rodiny. V těchto studiích se musí ženám poskytnout možnost vést rozhovor ve zvoleném prostředí mimo domov. Narušení mlčenlivosti u těchto typů výzkumu by pro ženy mohlo mít za následek vážné ublížení, i když jedinou veřejnou informací je jejich účast ve výzkumu. Ve studiích zahrnujících ženy, které zažily násilí kvůli pohlaví, může účast na rozhovorech způsobit emoční utrpení. V případě potřeby musí být výzkumní pracovníci připraveni ženě doporučit psychologické poradenství.

Informovaný souhlas a povolení. V některých kulturách manželé nebo představitelé komunit obvykle udělují povolení k účasti žen na výzkumu. Toto povolení nesmí být použito jako náhrada za individuální informovaný souhlas. Ženy musí mít dostatek času a vhodné prostředí k rozhodnutí o své účasti.

Začleňování žen v plodném věku. Obecná politika vyřazování žen, které jsou z biologického hlediska schopné otěhotnět, z klinických studií je nespravedlivá v tom smyslu, že jim zamezuje přístup k výhodám plynoucím z nových poznatků odvozených z těchto studií. Je to také urážka jejich práva rozhodovat o sobě. Přestože se ženám v plodném věku musí poskytnout příležitost účastnit se výzkumu, musí být informovány o tom, že výzkum může přinášet rizika pro plod, pokud během výzkumu otěhotní (viz Směrnice 19: *Těhotné a kojící ženy jako účastnice výzkumu*). Ještě předtím, než jsou ženy vystaveny potenciálně teratogennímu nebo mutagennímu zásahu, musí jim být zaručen přístup k těhotenským testům, účinným antikoncepčním metodám a bezpečnému legálnímu potratu. Pokud není k dispozici účinná antikoncepce a bezpečný potrat a studii není možné alternativně provést na jiném místě, musí diskuse o informovaném souhlasu zahrnovat informace o riziku neplánovaného těhotenství, právní rámec pro potrat a informace o omezení škod způsobených riskantním potratem a následnými komplikacemi. Rovněž platí, že pokud není těhotenství ukončeno, musí se účastnicím poskytnout záruka lékařského sledování jejich vlastního zdraví i zdraví kojence a dítěte.

Ženy, které otěhotní v průběhu studie. Mnoho biomedicínských protokolů požaduje ukončení účasti žen, které v průběhu studie otěhotní. V případech, kdy je známo, že lék nebo

biologický přípravek je mutagenní nebo teratogenní, musí být těhotné ženy ze studie vyřazeny a během těhotenství a porodu se musí sledovat a poskytovat péče. Musí mít přístup k diagnostickým testům odhalujícím jakékoliv anomálie plodu. Zjistí-li se nějaké anomálie, ženy mohou podstoupit potrat, pokud si to přejí. Pokud neexistují důkazy, na jejichž základě lze předpokládat možné poškození plodu, neměly by se ženy, které otěhotní, automaticky vyřazovat ze studie, ale musí se jim nabídnout možnost v účasti pokračovat nebo účast ve studii ukončit. V některých případech může být vhodné, aby žena zůstala ve studii kvůli sledování bezpečnosti, ale zároveň byl vysazen testovaný lék. Pokud se žena rozhodne pro pokračující účast, musí jí výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři nabídnout odpovídající sledování a podporu.

Směrnice 19:

Těhotné a kojící ženy jako účastnice výzkumu

Těhotné a kojící ženy mají odlišné fyziologické funkce a zdravotní potřeby. Je nutné podporovat výzkum zaměřený na získání znalostí souvisejících se zdravotními potřebami těhotných a kojících žen. Výzkum u těhotných žen může být zahájen až po pečlivém zvážení nejlepších dostupných odpovídajících údajů.

V žádném případě nesmí požadavek individuálního informovaného souhlasu těhotné nebo kojící ženy nahradit souhlas jiné osoby

U výzkumných výkonů nebo postupů, které mohou být prospěšné pro těhotné nebo kojící ženy, pro jejich plody nebo kojence, se musí minimalizovat rizika a musí převážít předpokládaný individuální prospěch.

U výzkumných zásahů nebo postupů, které nepřinášejí těhotným a kojícím ženám žádný předpokládaný prospěch, platí, že:

- veškerá rizika se musí minimalizovat a nesmí představovat větší než minimální riziko; a
- účelem výzkumu musí být získání znalostí týkajících se konkrétních zdravotních potřeb těhotných nebo kojících žen, jejich plodů nebo dětí.

Pokud je společenský přínos výzkumu pro těhotné nebo kojící ženy, pro jejich plod nebo dítě prokazatelný a tento výzkum nelze provést u netěhotných nebo nekojících žen, může etická komise povolit malé zvýšení nad minimálním rizikem.

Ve výzkumu zahrnujícím těhotné a kojící ženy se může vyžadovat krátkodobé i dlouhodobé sledování plodu a dítěte v závislosti na výzkumném zásahu a jeho potenciálních rizicích.

Obecně platí, že zdravotnický výzkum zahrnující těhotné ženy, který by mohl způsobit poškození plodu, by se měl provádět pouze tam, kde je ženám zaručen přístup k bezpečnému, včasnému a legálnímu potratu v případech, kdy žena své těhotenství v důsledku účasti ve výzkumu přestane považovat za chtěné.

Komentář ke Směrnici 19

Obecné úvahy. Lékaři předepisují léky těhotným a kojícím ženám, ale nejčastěji bez výsledků studií zahrnujících tyto ženy a bez dostatečných důkazů o jejich bezpečnosti a účinnosti. Takové běžné léčení zahrnuje léky, které mohou přinášet riziko vážného poškození plodu, jako je ozařování nebo protinádorová chemoterapie. Přímým důsledkem obvyklého

vylovení těhotných žen z klinických studií je, že takové ženy užívají léky (na předpis i bez lékařského předpisu), u nichž chybí údaje z klinických studií o možných individuálních přínosech a rizicích pro ně, jejich plod a jejich budoucí děti. Po pečlivém zvážení důležitých nejlepších dostupných údajů je proto nezbytné navrhnout výzkum pro těhotné a kojící ženy, díky němuž bychom se dozvěděli o dosud neznámých rizicích a potenciálních individuálních přínosech pro ně samé, stejně jako pro plod nebo kojené dítě.

Příkladem je tragická událost s thalidomidem, kdy se asi 10 000 dětí po celém světě (většinou v západní Evropě) narodilo s těžce zdeformovanými končetinami, protože jejich matky užívaly tento lék v průběhu těhotenství. Tato tragická událost se často uvádí jako důvod pro vyloučení těhotných žen z výzkumu souvisejícího se zdravím, ale ponaučení z této situace je opačné. Tento lék nebyl nikdy testován u těhotných žen, přišel na trh a byl snadno dostupný jako lék na ranní nevolnost, což je relativně mírný zdravotní problém. Pokud by byl lék testován na velmi malém počtu žen v klinické studii, byl by s největší pravděpodobností objeven mutagenní účinek a celkový počet dětí narozených s deformitami by byl mnohem menší.

Výzkum zaměřený na získání znalostí týkajících se zdravotních potřeb těhotných a kojících žen by se měl podporovat v následujících oblastech:

- zásahy u stavů vyplývajících z těhotenství;
- zásahy u stavů, které ovlivňují obecnou populaci a lze rozumně předpokládat, že se budou bez adekvátních důkazů užívat i během těhotenství (například užívání léků bez předpisu); a
- zásahy u stavů, které ovlivňují vyvíjející se plod.

Informovaný souhlas a rizika a potenciální individuální výhody. Zapojení těhotných žen do výzkumu komplikuje skutečnost, že může představovat rizika a potenciální individuální výhody pro plod i pro ženu. Podobně může účast kojících žen v biomedicinském výzkumu představovat rizika pro kojené dítě. Výzkum u těhotných a kojících žen může být zahájen pouze po pečlivém zvážení nejlepších dostupných údajů z předklinického výzkumu na březích zvířatech, z výzkumu netěhotných žen, z retrospektivních observačních studií a těhotenských registrů.

Výzkumní pracovníci a etické komise musí zajistit, aby potenciální účastnice výzkumu byly odpovídajícím způsobem informovány o rizicích pro kojící ženu i kojenec, o rizicích pro těhotné ženy (včetně vlivu na jejich budoucí plodnost), pro budoucí těhotenství, pro embrya a budoucí potomky. Informace musí také zahrnovat kroky, které se podniknou za účelem maximalizace možných individuálních výhod a minimalizace rizik (viz Směrnice 4: *Potenciální individuální výhody a rizika plynoucí z výzkumu*). Pokud údaje týkající se rizik nejsou známy nebo jsou rozporné, musí se to těhotným nebo kojícím ženám sdělit jako součást procesu informovaného souhlasu. Jedině sama žena může přijmout konečné rozhodnutí o přijatelnosti nebo nepřijatelnosti těchto rizik pro ni samotnou a pro její plod a dítě. Ženy musí být rovněž informovány, že často je obtížné určit příčinnou souvislost v případě abnormalit plodu nebo kojenec. Těhotná žena může být přijata do výzkumu, ve kterém pro ni nebo její embryo neexistuje žádná šance na možný individuální prospěch pouze tehdy, jsou-li rizika zásahu minimální. Mezi příklady patří minimálně invazivní studie nových diagnostických technik. Za zvláštních okolností může být přijatelné menší zvýšení nad minimálním rizikem.

Některé výzkumy zahrnující těhotné ženy mohou být zaměřeny na zdraví plodu. V takových případech zůstává role ženy stejná: rozhoduje o všech zásazích, které se jí týkají. To nevyklučuje možnost konzultace s otcem dítěte, pokud si žena takovou konzultaci přeje.

V komunitách nebo společnostech, v nichž kulturní přesvědčení připisují větší význam plodu než životu nebo zdraví ženy, se ženy mohou cítit omezeny ve své volbě účasti nebo neúčasti ve výzkumu. Je třeba zavést zvláštní ochranná opatření, která zabrání nepřiměřenému přesvědčování těhotných žen k účasti na výzkumu, v němž jsou výzkumné zásahy příslibem potenciálního individuálního prospěchu pro plod, ale nikoli pro samotnou ženu.

Výzkumní pracovníci musí do protokolů o výzkumu angažujícího těhotné ženy zahrnout plán monitorování průběhu těhotenství s ohledem nejen na zdraví ženy, ale i na krátkodobé a dlouhodobé zdraví kojence a dítěte. Nežádoucí účinky spojené s výzkumem v těhotenství a během laktace totiž nemusí nastat okamžitě.

Možné individuální přínosy a rizika. Možné individuální přínosy a rizika výzkumu u těhotných a kojících žen by se měly posuzovat na základě Směrnice 4: *Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu* a Směrnice 5: *Výběr kontrolní skupiny v klinických studiích*.

Vážná poškození a přístup k potratům. Výzkum zahrnující těhotné ženy může být prováděn pouze v takovém prostředí, kde těmto ženám může být zaručen přístup k bezpečnému legálnímu potratu. Toto pravidlo má zabránit tomu, aby ženy musely donosit nechtěný plod a porodit proti své vůli postižené dítě. Než budou těhotné ženy zařazeny do výzkumu, musí výzkumní pracovníci přinejmenším zjistit, zda se fetální vady a mentální postižení v dané jurisdikci považují za právní důvody pro potrat. Pokud tomu tak není, nesmí se těhotné ženy přijímat do výzkumu, v němž existuje reálný důvod k obavám, že v důsledku účasti na výzkumu může dojít k významným abnormalitám plodu. Toto pravidlo by zároveň mohlo zamezit potenciálně cennému výzkumu v zemích, kde ženám nelze zaručit přístup k potratům. V takových případech lze výzkumné projekty provádět pouze tehdy, pokud místní etická komise rozhodne, že výzkum má pro těhotné ženy prokazatelný společenský přínos a že ženy jsou informovány o stávajících omezeních týkajících se potratu a o možnostech provedení potratu v jiné zemi.

Kojící ženy. Výzkum týkající se kojících žen bude možná potřebné konzultovat s otcem dítěte, v souladu se Směrnicí 17: *Výzkum zahrnující děti a dospívající*. Pokud kojené dítě může být vystaveno zkoumanému přípravku formou požití mateřského mléka (nebo pokud se to neví), měl by se takový výzkum provádět v souladu se Směrnicí 17: *Výzkum zahrnující děti a dospívající*.

Směrnice 20:

Výzkum v podmínkách živelných katastrof a epidemií

Katastrofy způsobené událostmi jako zemětřesení, tsunami nebo vojenské konflikty či propuknutí epidemie, mohou mít náhlý a ničivý dopad na zdraví postižené populace. Aby se mohly nalézt účinné způsoby, jak zmírnit zdravotní dopady živelných pohrom či propuknutí epidemie, měl by být zdravotnický výzkum nedílnou součástí reakce na podobné situace. Provádění výzkumu však nesmí mít nepřiměřený dopad na oběti katastrofické situace.

Při provádění výzkumu v průběhu živelných pohrom a epidemií je nezbytné dodržovat etické zásady obsažené v těchto Směrnících. Provádění výzkumu v těchto situacích s sebou přináší důležité výzvy, jako je potřeba rychle získat poznatky, udržovat důvěru veřejnosti a překonávat praktické překážky při provádění výzkumu. Tyto výzvy je třeba pečlivě vyvážit potřebou zajistit vědeckou platnost výzkumu a dodržovat etické zásady při jeho provádění.

Výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři, mezinárodní organizace, etické komise a další příslušné zúčastněné strany by měly zajistit, aby:

- studie byly navrženy tak, aby i za těchto náročných a často rychle se měnících podmínek v případě živelných pohrom a vypuknutí epidemie přinesly vědecky platné výsledky (viz Směrnice 1: *Vědecký a společenský přínos a respektování práv*);
- výzkum reagoval na zdravotní potřeby nebo priority obětí živelných pohrom a postižených komunit a nelze ho provádět mimo danou katastrofu (viz Směrnice 2: *Výzkum prováděný v prostředích s nízkými zdroji*);
- účastníci byli vybíráni spravedlivě a aby se jim podalo přiměřené odůvodnění v případě, že se na určitou populaci přímo cílí nebo se naopak přímo vylučuje, jako například zdravotničtí pracovníci (viz Směrnice 3: *Spravedlivé rozložení přínosu a zátěže při výběru jednotlivců a skupin pro účast ve výzkumu*);
- potenciální zátěž a přínosy plynoucí z účasti na výzkumu a možné přínosy výzkumu byly rozloženy rovnoměrně, viz Směrnice 3: *Spravedlivé rozložení přínosu a zátěže při výběru jednotlivců a skupin pro účast ve výzkumu*);
- rizika a potenciální individuální přínosy experimentálních zásahů byly vyhodnocovány realisticky, zejména pokud jde o rané fáze vývoje (viz Směrnice 4: *Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu*);
- se komunity aktivně podílely na plánování studií s cílem zajistit jejich citlivost v kulturní rovině a zároveň rozpoznat a řešit související praktické problémy výzvy (viz Směrnice 7: *Zapojení komunity*);
- individuální informovaný souhlas účastníků byl získán i v tak náročné situaci, kromě případů, kdy jsou splněny podmínky pro upuštění od informovaného souhlasu (viz Směrnice 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas a Směrnice 10: Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu*); a
- aby se výsledky výzkumu šířily, sdílela se data a aby jakékoli účinné intervenční zásahy nebo získané znalosti byly k dispozici postiženým komunitám (viz Směrnice 2: *Výzkum prováděný v prostředích s nízkými zdroji*) a Směrnice 23: *Požadavky na zřízení etických komisí a na jejich posuzování protokolů*).

Výzkum během živelných pohrom a epidemií by měl být ideálně naplánován předem. Pracovníci ve zdravotnictví a etické komise by měli vypracovat vhodné, účelné a flexibilní mechanismy a postupy zajišťující etický posudek a dohled. Etické komise by například mohly předběžně prověřovat výzkumné protokoly a tím usnadnit a urychlit proces etického posouzení v krizové situaci. Podobně výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři by mohli předem učinit předběžná ujednání o sdílení údajů a vzorků, která s předstihem prověří etické komise.

Zadavatelé/sponzoři a etické komise by měli vyhodnotit a snažit se minimalizovat rizika pro výzkumné pracovníky a zdravotníky provádějící výzkum v průběhu katastrofy.

Zadavatelé/sponzoři by měli do protokolu zahrnout plán zmírnění nežádoucích účinků. Navíc by rozpočet protokolu měl počítat s odpovídajícími zdroji pro opatření ke zmírnění dopadů.

Komentář ke Směrnici 20

Humanitární reakce a výzkum v akutní fázi katastrof a propuknutí epidemií. Katastrofy jsou náhlé události, které způsobují velké utrpení nebo ztráty na životech. Nemoci a epidemie mohou být příčinou nebo následkem katastrof. Například epidemie mohou vést ke katastrofám a destabilizovat politické instituce nebo podlomit hospodářství. Naopak přírodní katastrofy, jako jsou zemětřesení, a katastrofy způsobené člověkem, jako jsou války, mohou oslabit nebo destabilizovat zdravotnické systémy a mohou mít zničující dopad na zdraví jednotlivců i obyvatelstva. První a nejdůležitější povinností v akutních katastrofických situacích je reagovat na potřeby postižených osob. Současně existuje povinnost provádět zdravotnický výzkum, protože katastrofám lze obtížně zabránit a důkazy pro účinné předcházení nebo zmírňování jejich dopadů na veřejné zdraví jsou omezené. Tyto dvě povinnosti se vzájemně mohou dostat do konfliktu. Důvodem je fakt, že humanitární reakce a zdravotnický výzkum se často spoléhají na tutéž infrastrukturu a stejný personál, takže bude možná nutné mezi nimi nastavit priority. Pokud se zdravotní sestry a lékaři stanou výzkumnými pracovníky, může to také vytvořit závislé vztahy (viz Směrnice 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*). Humanitární pracovníci, výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři si musí být vědomi těchto konfliktů a musí zajistit, aby jejich studie příliš neohrožovala humanitární reakce na katastrofu. Výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři by se rovněž měli snažit přispět do infrastruktury pro humanitární reakce a integrovat do ní svou výzkumnou činnost. Když není možné provádět výzkum mimo období katastrofy, pak je důležité, aby všechny studie reagovaly na zdravotní potřeby nebo priority postižené populace.

Obecné výzvy při výzkumu v průběhu katastrof. V ohniscích infekčních nemocí může existovat značný tlak na provádění výzkumu. To platí zejména pro nemoci, které mají vysokou úmrtnost, a kde jsou možnosti léčby omezené (například během epidemie eboly v roce 2014). Naopak, při přírodních katastrofách nebo katastrofách způsobených člověkem se může výzkum potýkat s velkou nedůvěrou nebo dokonce nepřátelskými postoji a vědcům hrozí riziko fyzického napadení. V nestabilních politických a sociálních situacích musí být výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři připraveni o těchto tlacích vyjednávat. Musí také mít dostatečnou provozní a bezpečnostní podporu, aby mohli v tak náročných podmínkách efektivně pracovat. Akutní katastrofy přinášejí řadu výzev pro provádění eticky odpovědného výzkumu. Například potenciální účastníci studie často trpí vážnými fyzickými nebo psychickými traumaty, které mohou způsobit, že pro ně bude obtížné ochránit svá práva a zájmy. Omezená nebo poškozená zdravotní infrastruktura může zpochybnit provádění preferovaných projektů studií a sběru dat. Snaha co nejdříve zpřístupnit jakékoli postupy nebo výsledky vyvinuté v rámci výzkumu pro postižené komunity je pak navíc v katastrofických situacích často zpochybňuje (viz Směrnice 2: *Výzkum prováděný v prostředích s nízkými zdroji*). Navzdory těmto výzvám je nezbytné, aby výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři dodržovali etické zásady obsažené v těchto Směrnících, i když bude možná nutné měnit standardní způsoby dodržování těchto zásad. Situace při náhlé katastrofě může ve skutečnosti vyžadovat úpravu standardních postupů tak, aby bylo možné co nejvhodnějším způsobem dodržovat etické zásady. Přestože je ve všech výzkumech nezbytný etický dohled, může například vyvstat nutnost provést urychlené etické posouzení v průběhu katastrofy tak, aby bylo možné co nejdříve zahájit hodnotné studie, aniž by byly ohroženy etické požadavky (viz

níže). I když je třeba dodržovat všechny etické zásady uvedené v těchto Směrnících, některé z nich vyžadují zvláštní pozornost.

Možné individuální výhody a rizika výzkumných zásahů a jejich nouzového využití mimo klinické studie. Ohromný tlak na vývoj účinné léčby a vakcín existuje především v případě, kdy katastrofickou situaci způsobily vysoce nakažlivé nebo závažné infekční choroby (například chřipka, ebola). Mnoho lidí je ochotno podstoupit vysoké riziko a používat neprokázané látky v rámci klinických studií i mimo ně, jestliže čelí vážné, život ohrožující infekci. Je však nezbytné, aby výzkumní pracovníci a zadavatelé/ sponzoři realisticky posoudili možné individuální výhody a rizika experimentálních postupů a jasně o nich informovali potenciální účastníky a ohrožené osoby. I za běžných okolností nemusí být mnohé slibné zkoumané látky bezpečné a účinné. Experimentální zásahy se musí systematicky vyhodnocovat v klinických studiích. Jejich nouzové použití může navíc ohrozit nábor účastníků výzkumu, a tím zmařit závěry výzkumu. Je proto třeba se vyvarovat masového nouzového používání nedostatečně shromážděných a nedostatečně vyhodnocených výsledků od pacientů.

Spravedlivé rozdělení rizik a přínosů. Protože experimentální zásahy mají často v katastrofických situacích své limity, je nezbytný spravedlivý a správný výběr účastníků (Směrnice 3: *Spravedlivé rozložení přínosu a zátěže při výběru jednotlivců a skupin pro účast ve výzkumu*). Zejména v silně naléhavých případech se nesmí dále zvýhodňovat bohatí a známí pacienti (například vedoucí komunity). Kromě toho se musí řádně odůvodnit vyloučení zvláště zranitelného obyvatelstva (Směrnice 15: *Výzkum zahrnující zranitelné osoby a skupiny*). Může být ale přijatelné upřednostnit určitou populaci při zařazování do výzkumu. Například pracovníci v první linii se často vystavují riziku v průběhu živelné katastrofy, např. při epidemii, a pokud budou experimentální zásahy účinné, budou tito pracovníci schopni pomoci více pacientům. Zásady vzájemnosti a pomoci co největšímu počtu lidí by proto mohly ospravedlnit jejich upřednostnění. Výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři a etické komise rovněž musí zajistit, aby obtíže a přínosy vyplývající z účasti byly rovnoměrně rozloženy (viz Směrnice 3: *Spravedlivé rozložení přínosu a zátěže při výběru jednotlivců a skupin pro účast ve výzkumu*).

Vědecká platnost a alternativní uspořádání výzkumu. Katastrofické situace se rychle vyvíjejí a je třeba zvolit takové uspořádání výzkumu, aby studie přinesly smysluplné údaje v rychle se měnící situaci. Návrh studie musí být proveditelný v průběhu katastrofy, přesto ale musí být vhodný k zajištění vědecké platnosti studie. Bez vědecké platnosti nemá výzkum společenský přínos a nesmí se provádět (viz Směrnice 1: *Vědecký a společenský přínos a respektování práv*). Výzkum může dokonce odvést personál nebo zdroje od pomoci v katastrofické situaci. V klinických studiích se často považuje randomizovaný kontrolovaný plán studie za „zlatý standard“ pro sběr velkého objemu údajů. Vědci, zadavatelé/sponzoři, etické komise a další nicméně musí prozkoumat alternativní návrhy uspořádání, které mohou zvýšit účinnost studií a přístup k slibným experimentálním zásahům za současného zachování vědecké platnosti. Před realizací těchto návrhů je nutné pečlivě posoudit metodické a etické výhody alternativních návrhů studií. Například při testování experimentálního léčení nebo očkování během epidemie bude vhodná podoba výzkumu záviset mimo jiné na příslibu zkoumané účinné látky, změně kritických faktorů na pozadí (například úmrtnost a počet infikovaných) a na měření výsledků. Vědci a zadavatelé/sponzoři musí na základě těchto faktorů pečlivě vyhodnotit relativní výhody různých uspořádání výzkumu (například observační nebo placebem kontrolované).

Komunitní angažovanost. Vzhledem k tomu, že katastrofy často vedou ke zranitelnosti a nestabilním politickým a sociálním situacím, je zapojení místních komunit do výzkumu v rané fázi zásadní pro zachování důvěry veřejnosti a také proto, aby se studie prováděly kulturně citlivým způsobem (viz Směrnice 7: *Zapojení komunity*). Vědci a zadavatelé/sponzoři mohou pomocí kreativních mechanismů urychlit a usnadnit zapojení komunity v katastrofické situaci (například pomocí sociálních médií). Podpora vedení komunity bude často důležitá pro odstranění nedůvěry a pro efektivní komunikaci za účelem získání podpory pro danou podobu výzkumu. Při spolupráci s komunitami by si výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři a etické komise měli být vědomi možných střetů zájmů s navrhovaným výzkumem. Například vůdci komunit by se mohli snažit potvrdit svou vlastní autoritu tím, že budou prostřednictvím výzkumu poskytovat svým komunitám služby.

Etické posouzení a dohled. Standardní mechanismus etického posouzení je často příliš časově náročný na to, aby v plné šíři umožnil přípravu a posouzení výzkumných protokolů na počátku katastrofy. Měly by se vyvinout postupy, které usnadní a urychlí etické posouzení v krizové situaci. Pokud studie vyvolávají podstatné etické obavy, může etická komise nebo specializovaná etická komise (možná na národní nebo regionální úrovni) provést například počáteční zrychlené posouzení výzkumných protokolů a pokračovat v dohledu. V ideálním případě by se měl výzkum v podmínkách přírodních katastrof naplánovat už dopředu. Sem může mimo jiné patřit předložení dílčích studijních protokolů pro „předběžné“ etické posouzení a návrh opatření upravujících sdílení údajů a vzorků mezi spolupracovníky. Pracovníci ve zdravotnictví by také mohli vytvořit mezinárodní síť specialistů, kteří by v případě živelné katastrofy pomáhali s posouzením na místě. Předběžným posouzením obecných výzkumných protokolů však nelze nahradit etické posouzení konkrétních výzkumných protokolů v podmínkách živelné katastrofy. Jakmile je to možné, mělo by se provést etické posouzení na místě.

Informovaný souhlas. Přestože je většina osob zasažených katastrofou pod tlakem, je důležité získat jejich informovaný s účastí ve studii a zejména zdůraznit rozdíl mezi výzkumem a humanitární pomocí. Vysvětlení rozdílu je obzvláště důležité v kontextu klinických studií, které testují experimentální zásahy v raných fázích vývoje. Skutečnost, že potenciální účastníci jsou pod nátlakem, jim nebrání v dobrovolném rozhodnutí (Směrnice 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*). Proces informovaného souhlasu musí být navržen tak, aby byl srozumitelný a citlivý vůči osobám pod nátlakem.

Pro osoby, které nedokáží poskytnout svůj informovaný souhlas, může platit zvláštní ochrana, jak je popsáno ve Směrnici 16: *Výzkum zahrnující dospělé osoby neschopné poskytnout informovaný souhlas*, v části *Nouzové situace*, v nichž výzkumný pracovník předpokládá, že mnoho účastníků nebude schopno souhlasit.

Od povinnosti individuálního informovaného souhlasu lze upustit v případě sdílení a analýz přehledných údajů za předpokladu, že jsou splněny podmínky Směrnice 10: *Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu* – a že pro tyto údaje budou zavedeny příslušné systémy správy.

Směrnice 21:

Klastrové a randomizované studie

Před zahájením klastrové randomizované studie by výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři, příslušné orgány a etické komise měli:

- **určit, kdo jsou účastníci výzkumu a na jaké další jednotlivce nebo skupiny má výzkum vliv, i když na ně není přímo zaměřen;**
- **určit, zda je v rámci určitých studií nutné nebo možné získat informovaný souhlas pacientů, zdravotnických pracovníků nebo členů komunity;**
- **určit, zda požadavek informovaného souhlasu a možnost odmítnutí souhlasu může znehodnotit nebo ohrozit výsledky výzkumu;**
- **určit, zda je neintervenní (kontrolní) skupina eticky přijatelná jako srovnávací v konkrétní klastrové randomizované studii; a**
- **rozhodnout, zda je nutné získat povolení od regulační autority (pozn.: v ČR SÚKL).**

Komentář ke Směrnici 21

Obecné úvahy. V tomto uspořádání výzkumu se skupiny jednotlivců (klastry), komunit, nemocnic nebo oddělení zdravotnických zařízení randomizují do skupin podle rozdílných zásahů. Stejně etické principy, kterými se řídí veškerý zdravotnický výzkum, platí i pro klastrové randomizované studie (CRT). V případě CRT však mohou tyto zásady vyžadovat další upřesnění, jak je uvedeno dále v této Směrnici.

Určení účastníků výzkumu. Jednotlivci, na které jsou zaměřeny dané zásahy, se považují za lidské subjekty výzkumu stejně jako ve všech výzkumech zahrnujících lidské účastníky. V klastrových studiích mohou být těmito subjekty pacienti, zdravotničtí pracovníci nebo obojí. U CRT, jejichž subjekty jsou zdravotničtí pracovníci, nemusí být výzkumné postupy zaměřeny přímo na pacienty, ale na shromažďování údajů z patientských záznamů, které se mohou použít k posouzení efektivity daného zásahu. Příkladem je zavedení nových postupů ovládání infekcí pracovníky v jednom klastru, ve srovnání se stávajícími postupy beze změn v kontrolním klastru. Protože se zaznamenávají pouze souhrnné údaje týkající se počtu infekcí, pacienti v tomto typu studie nejsou považováni za subjekty výzkumu.

Informovaný souhlas. Obecně platí, že výzkumní pracovníci musí získat informovaný souhlas od účastníků randomizované klastrové studie, kromě případů, kdy etická komise umožní změnu souhlasu nebo od něj upustí (viz Směrnice 10: *Změny a upuštění od povinnosti informovaného souhlasu*). Upuštění od povinnosti informovaného souhlasu nebo jeho změny mohou být nutné u některých CRT, u nichž je prakticky nemožné získat individuální informovaný souhlas. K tomu dochází, když se daný výzkumný zásah zaměří na celou komunitu, takže není možné se mu vyhnout. Mezi příklady lze uvést studii srovnávající způsoby spalování odpadu nebo fluorizace pitné vody, která má zabránit kazivosti zubů. Členové takové komunity se nemohou takovému ovlivnění vyhnout, a získání individuálního informovaného souhlasu je nemožné. Stejně je to i tehdy, kdy jsou jednotkami v klastru nemocnice nebo zdravotní střediska a pro pacienty by tak mohlo být obtížné najít jinou nemocnici nebo ordinaci, kde by se vyhnuli nové metodě poskytování preventivních služeb. Dalším důvodem pro umožnění upuštění od nutnosti informovaného souhlasu nebo jeho změny v CRT je fakt, že výzkumní pracovníci mohou chtít zabránit tomu, aby se účastníci v kontrolní skupině dozvěděli o výzkumném zásahu uplatněném v intervenční skupině a podle toho by měnili své chování nebo se pokusili získat stejnou péči na jiném místě, což by znamenalo ohrožení výsledků studie.

Pokud se studie provádí klastrově (různé nemocnice, kliniky nebo komunity), požadavek na získání informovaného souhlasu od zdravotnických pracovníků může ohrozit její výsledky nebo zkomplikovat jejich analýzu. Jsou-li subjekty výzkumu zdravotničtí pracovníci,

výsledky výzkumu by mohl nepříznivě ovlivnit nesouhlas s jejich pozorováním nebo s použitím nového diagnostického nebo terapeutického prostředku. Výzkumní pracovníci by nebyli schopni určit, zda je nový zásah dostatečně účinný, pokud se někteří zdravotničtí pracovníci odmítnou účastnit a použili by obvyklé postupy. V takovém případě by bylo možné upustit od nutnosti informovaného souhlasu (viz Směrnice 4: *Potenciální individuální přínosy a rizika plynoucí z výzkumu*), avšak zdravotničtí pracovníci musí být přesto upozorněni, že daná studie právě probíhá. Pokud jsou ale zásahy prováděny přímo na pacientech, jsou považováni za výzkumné subjekty a vyžadoval by se jejich souhlas s takovým postupem.

V mnoha CRT sice nemohou účastníci vyjádřit souhlas s randomizací, ale v závislosti na typu studie mohou být schopni poskytnout svůj informovaný souhlas s přijetím daného zákroku. Takové zákroky se mohou individuálně provádět u jednotlivců, zatímco komunity, ke kterým tito jednotlivci patří, se náhodně rozdělí na klastry (například očkovací kampaň v rámci školy). Takové studie se nazývají *randomizované studie typu jednotlivec-klastr*. V některých *randomizovaných studiích typu jednotlivec-klastr* mají jednotlivci poskytnout svůj informovaný souhlas s daným postupem před jeho provedením v daném klastru. Například rodiče nebudou moci vyslovit svůj souhlas s randomizací vakcinačního programu nebo s klastrovým přidělením školy, kam chodí jejich děti, ale mohou souhlasit nebo odmítnout očkování svého dítěte v této škole. V jiných CRT se jak samotný zásah, tak daná komunita randomizují na úrovni klastru. Tyto studie se nazývají *randomizované studie typu klastr-klastr* (například všichni žáci ve škole nebo všichni obyvatelé komunity). Získat individuální informovaný souhlas s daným výzkumným zásahem v randomizovaných studiích typu klastr–klastr je obtížné, protože je téměř nemožné se zákroku vyhnout. U obou typů klastrových randomizovaných studií je však obvykle možný individuální souhlas s navrženými postupy při sběru dat.

Etická přijatelnost neintervenci (kontrolní) skupiny. Některé CRT vyšetřují postupy, které se prokázaly jako účinné jinde; to se nazývá *implementační výzkum*. Tento typ výzkumu se často provádí v prostředí s nízkými zdroji. Etickou otázkou týkající se tohoto typu studií je, zda je přijatelné zatajit kontrolní skupině v CRT osvědčený zásah. Tato situace je obdobná jako v placebové větvi randomizované kontrolované studie, kde existuje zavedená a účinná prevence nebo léčba. Pokud by neposkytnutí zavedeného léčebného postupu subjektům z kontrolního klastru vystavilo tyto účastníky většímu než nepatrnému zvýšení rizika nad minimální úroveň, bylo by provádění takové formy studie neetické. Například zavedení sterilizačního zařízení místo jednorázových jehel do zdravotního střediska se špatnou vybaveností a vysokou mírou infekce mezi pacienty. Při zavádění CRT by bylo nutné poučit zdravotnické pracovníky o používání nového vybavení a dostali by instrukce vyhodit jednorázové jehly. Jelikož opětovné použití jehel bez sterilizace by vystavilo pacienty většímu než minimálnímu riziku, bylo by neetické, aby kontrolní klastr pokračoval v dosavadní praxi. V takových případech je nutné, aby výzkumní pracovníci prozkoumali alternativní návrh výzkumu, například použití historicky zaznamenaných kontrolních skupin ze stejného zdravotnického zařízení. Zodpovědností etických komisí je určit, zda je navrhovaný výzkum eticky přijatelný, pokud metodika vyžaduje neposkytnutí zavedené účinné léčby subjektům v kontrolního klastru.

Rozhodování o klastrových randomizovaných studiích. Pokud CRT zásadním způsobem ovlivňuje zájmy klastru nebo organizace a odpovědný orgán (například vůdce komunity, ředitel školy nebo místní zdravotní rada, příp. regulační autorita) disponuje legitimní

pravomocí rozhodovat jménem daného klastru nebo organizace, musí výzkumný pracovník získat povolení tohoto orgánu k registraci klastru nebo organizace v tomto výzkumu. Takové povolení nenahrazuje potřebu získat individuální informovaný souhlas v případech, kdy se to vyžaduje. Přestože odpovědný orgán nemusel být jmenován nebo zvolen k udělení souhlasu s účastí klastru ve výzkumu, rozsah jeho pravomoci musí zahrnovat zásahy daného typu, poskytované mimo výzkumný projekt. Subjekt s rozhodovací pravomocí musí navíc zajistit, aby rizika účasti na studii a randomizace byla přiměřeně výhodná pro klaster i pro společnost. Odpovědný orgán může před rozhodnutím o povolení studie zvolit konzultace se širší skupinou zástupců nebo poradců dané komunity.

Směrnice 22:

Využití údajů získaných v online prostředí s použitím digitálních nástrojů ve zdravotnickém výzkumu

Když výzkumní pracovníci používají k získávání údajů pro zdravotnický výzkum online prostředí a digitální nástroje, měli by použít taková opatření vedoucí k ochraně soukromí, která zabraňují přímému odhalení nebo odvození soukromých údajů v situacích, kdy se zveřejňují, sdílejí, kombinují nebo propojují soubory údajů. Výzkumní pracovníci by měli posoudit ohrožení soukromí v rámci jejich výzkumu, měli by takovou hrozbu co nejvíce zmírnit a zbývající rizika popsat v protokolu o výzkumu. Ve všech fázích výzkumu by měli předvídat, sledovat, kontrolovat a vyhodnocovat všechny interakce s údaji, které ve všech fázích výzkumu využívají.

Výzkumní pracovníci by měli informovat osoby, jejichž údaje mohou být použity v souvislosti s výzkumem v online prostředí,:

- o účelu a souvislostech zamýšleného použití údajů a informací;
- o opatřeních na ochranu soukromí a zabezpečení, které se použijí k ochraně jejich údajů, a o veškerých souvisejících rizicích týkajících se soukromí; a
- o omezeních použitých opatření a rizicích pro narušení soukromí, která mohou přetrvávat navzdory zavedeným ochranným opatřením.

Informace o vynětí z opt–out postupu musí splňovat následující podmínky:

1. **dotyčné osoby si musí být vědomy jeho existence;**
2. **je třeba jim poskytnout dostatečné informace;**
3. **je třeba jim sdělit, že mohou své údaje kdykoli stáhnout; a**
4. **musí se jim nabídnout skutečná možnost vznést námitku.**

V případě, že oslovená osoba odmítne svou účast, výzkumní pracovníci by neměli nadále používat údaje této osoby.

Výzkumní pracovníci, kteří shromažďují údaje o jednotlivcích a skupinách prostřednictvím veřejně přístupných webových stránek bez přímé interakce s těmito osobami, by měli přinejmenším získat povolení od vlastníků webových stránek zveřejnit oznámení o záměru výzkumu a zajistit soulad se zveřejněnými podmínkami používání webových stránek.

Výzkumní pracovníci musí v protokolu popsat, jak se budou údaje získané z online prostředí a digitálních nástrojů zpracovávat a rovněž musí uvést, jaká jsou potenciální rizika výzkumu a jak jsou zmírněna.

Komentář ke Směrnici 22

Obecné úvahy. Široká škála zdrojů dat a technologií pro sběr, analýzu a sdílení velkého množství údajů o jednotlivcích v online prostředí významně rozšířily možnosti výzkumu, zejména pokud jde o studium osobních a skupinových charakteristik, chování a interakcí. Online prostředí zahrnuje internet, webové platformy, sociální média, služby, jako je nákup zboží, stejně jako e-mail, chat a další aplikace, ke kterým má přístup celá řada počítačů a mobilních zařízení. Kvůli vlastnostem tohoto prostředí je ochrana soukromí osob složitým úkolem.

Lidé v současné době sdílejí online informace o sobě a o lidech z bezprostředního okolí s velkým počtem dalších lidí. Tento typ sdílení vygeneroval obrovské množství dat pro analýzu jak veřejnými, tak soukromými subjekty. Výzkumníci mohou tyto informace extrahovat pomocí automatizovaných nástrojů. Tyto údaje jsou komerčním sektorem považovány za důležitý přínos pro účely profilování spotřebitele a marketingové účely.

Potřeba ochrany soukromí. Existuje spor, zda by se pro informace, které jednotlivci dobrovolně zveřejňují online, jsou tedy veřejné a komerční sektor je využívá a prodává, neměla vyžadovat jejich ochrana a souhlas s výzkumem. Uživatelé však jen zřídka adekvátně chápou, jak se jejich data ukládají a používají. A navzdory poznatkům, které mohou vyplynout z tohoto vysokého objemu dat, kvůli měnícím se sociálním normám a stírání hranic mezi veřejnými a soukromými informacemi jsou právní a etické normy nejasné. Ačkoli je možné shromažďovat informace z veřejného zdroje, výzkumní pracovníci by měli uznat, že určité osoby nemusí mít zájem o to, aby se jejich údaje získávaly pro výzkumné účely, a měli by vysvětlit normy ochrany soukromí v komunitách sdílejících informace online. Uživatelé nemusí plně chápat nebo domýšlet důsledky svých činů a mohou se cítit poškozeni, pokud se jejich informace použijí v souvislostech, ve kterých jejich použití nepředvídali.

Skutečnost, že údaje či informace již existují v online podobě, nezavazuje výzkumného pracovníka povinností respektovat soukromí a zmírňovat rizika, která by mohla vyplynout z kombinace údajů pocházejících z více zdrojů a jejich následného použití a zveřejnění. Riziko neoprávněného nebo neúmyslného vyzrazení v kombinaci s technologickými možnostmi, které zvyšují objem a povahu identifikovatelných údajů, naopak poukazují na potřebu zvýšit v tomto kontextu zabezpečení dat a ochranu soukromí. Je obzvláště důležité řešit potenciální rizika u zranitelných a jiných podobných skupin, které mohou čelit nepříznivým následkům v důsledku odhalení jejich údajů v rámci tohoto typu výzkumu.

Posouzení rizika narušení ochrany soukromí. Posouzení rizika narušení ochrany soukromí by mělo zahrnovat rozsah ohrožení soukromí, aspekty, které tuto hrozbu zhoršují, pravděpodobnost zveřejnění informací vzhledem k těmto hrozbám a rozsah, závažnost a pravděpodobnost rizik vyplývajících z jejich zveřejnění. Některá rizika v oblasti ochrany osobních údajů se mohou obtížně předvídat, protože data se shromažďují, kombinují a používají v nejrůznějších souvislostech. Například výzkum klinických postupů nebo zásahů do veřejného zdraví pomocí mobilních zařízení je stále běžnější. Pohodlí a dosah mobilních zařízení, ať už v rukou běžných jednotlivců nebo výzkumných pracovníků, umožňuje pohodlný sběr a rychlý přenos dat v různých prostředích. Výzkumní pracovníci, používající ke shromažďování dat mobilní telefony a aplikace, si musí být vědomi skutečnosti, že tato zařízení a aplikace mohou mít výrazně odlišné vlastnosti a omezení v souvislosti s ochranou soukromí.

Rizika narušení ochrany osobních údajů nejsou záležitostí pouhé přítomnosti nebo absence konkrétních datových polí, symbolů nebo klíčových slov v souboru údajů. Značné možnosti rizika v oblasti narušení soukromí vyplývají z toho, co lze o jednotlivcích odvodit z údajů jakožto celku nebo co lze zjistit, pokud jsou takové údaje propojeny s jinými dostupnými informacemi. Přístupy k ochraně soukromí při běžném používání často poskytují omezenou ochranu. Tradiční anonymizační techniky mají velká omezení a definicím založeným na jednoduchém konceptu „dohledatelnosti“ chybí dostatečná přesnost na to, aby mohly být použity jako standard. Pro jedinečnou identifikaci jednotlivce v souboru dat lze použít velmi málo datových bodů. Výzkumní pracovníci, kteří používají pouze úpravu jmen nebo jiné jasně identifikovatelné informace, mohou takto nechtěně odhalit informace, které vystavují jednotlivce rizikům narušení ochrany soukromí.

Snižování rizika týkajícího se ochrany soukromí. Zásadní je výběr a zavedení vhodných opatření ke zmírnění rizika narušení soukromí výzkumnými pracovníky. Znamená to zavedení ochrany soukromí a bezpečnostních kontrol přizpůsobených zamýšlenému použití a rizikům spojeným se sledovanými údaji. Tato opatření postupně vyžadují systematickou analýzu primárně a sekundárně použitých údajů, přičemž se berou v úvahu nejen rizika opětovné identifikace, ale také rizika jejich odvozování. Analýza by měla brát v úvahu nejen to, zda lze danou osobu přímo spojit s určitým znakem, ale také to, do jaké míry mohou odhalené nebo odvozené znaky záviset na údajích jednotlivce a na potenciální újmě, která by mu mohla vzniknout. Rovněž bere v úvahu možné využívání údajů, což zase ovlivňuje způsob zacházení s nimi, jejich správu, výstupy a kontroly konečně vhodného nastavení ochrany soukromí. Typy použití nebo analytické záměry mají význam při výběru kontrolních prvků ochrany soukromí v každé fázi, protože některé techniky mohou umožnit nebo znemožnit určité typy použití.

Výzkumní pracovníci by měli určit a řídit rizika v průběhu sběru, zpracování a šíření dat. Ohled na ochranu osobních údajů vyžaduje konzervativní přístup k šíření dat na internetu. Akademické publikace a některé instituce často vyžadují, aby výzkumní pracovníci zveřejnili své datové soubory, někdy v otevřeném datovém formátu. Zveřejnění těchto formátů je problematické pro datové soubory, které obsahují identifikátory, klíčové a sekundární znaky, protože umožňují opětovnou identifikaci subjektů propojením záznamů s pomocnými datovými soubory. Jakmile je datový soubor uvolněn online, výzkumný pracovník v tu chvíli ztrácí kontrolu nad tím, jak budou dané údaje použity, a jak se kontext použití může měnit.

Pokyny pro etické komise. Etické komise možná budou chtít nahlédnout do pravidelně aktualizovaného seznamu konkrétních opatření v oblasti ochrany soukromí a bezpečnosti, jako jsou opatření zamýšlená WHO, která by měla dostát požadavku přiměřených a vhodných záruk. Měl by existovat požadavek na všeobecné zavádění těchto záruk, přičemž do nich mohou patřit některé kategorie výzkumných činností, na které se může vztahovat výjimka z povinnosti přezkumu etickými komisemi. Etické komise by měly porozumět uplatnění kontrolních mechanismů, které jsou nastaveny různými způsoby pro různé kategorie sdílení údajů (což znamená, že v některých případech by se na veřejně sdílené údaje kladly přísnější požadavky než na údaje sdílené mezi výzkumnými pracovníky). V rámci snahy o harmonizaci různých přístupů napříč předpisy a politikou úřadů/institucí by etické komise měly zdůrazňovat potřebu poskytnout podobnou úroveň ochrany výzkumným činnostem, které představují podobná rizika pro narušení soukromí.

Směrnice 23:

Požadavky na zřízení etických komisí a na jejich posuzování protokolů

Všechny návrhy na provádění zdravotnického výzkumu zahrnujícího lidské subjekty se musí předložit etické komisi, která zjistí, zda jsou určeny k etickému posouzení a odhadne jejich etickou přijatelnost, s výjimkou případů splňujících podmínky vynětí z etického přezkumu (což může záviset na povaze výzkumu a na platných zákonech nebo předpisech). Před zahájením výzkumu musí výzkumný pracovník získat souhlas nebo povolení komise. Etická komise by měla podle potřeby provádět další kontroly, například pokud dojde k významným změnám v protokolu.

Etické komise musí přezkoumat výzkumné protokoly podle zásad stanovených v těchto Směrnících.

Etické komise musí být formálně zřízeny a musí se jim poskytnout odpovídající mandát a podpora, aby se tak zajistilo provádění včasného a kompetentního hodnocení podle jasných a transparentních postupů. Členy komise musí být odborníci z různých oborů, kteří mohou odborně posoudit navrhovaný výzkum. Členové komise musí být řádně kvalifikovaní a musí pravidelně aktualizovat své znalosti o etických aspektech výzkumu v oblasti zdraví. Etické komise musí mít mechanismy zajišťující nezávislost jejich činnosti na politických, institucionálních, profesních a obchodních vlivech.

Etické komise z různých institucí nebo zemí by měly zajistit efektivní komunikaci v případě externě sponzorovaného a multicentrického výzkumu. U externě sponzorovaného výzkumu musí etické posuzování probíhat jak v hostitelské, tak ve sponzorující instituci.

Etické komise by měly mít stanoven jasně daný postup, který umožní výzkumným pracovníkům nebo zadavatelům/sponzorům podat odvolání proti rozhodnutím etické komise.

Komentář ke Směrnici 23

Obecné úvahy. Etické komise mohou fungovat na institucionální, místní, regionální nebo národní úrovni a v některých případech na úrovni mezinárodní. Musí být zřízeny v souladu s pravidly stanovenými státním nebo jiným uznávaným orgánem. Regulační nebo jiné vládní orgány musí prosadit jednotné standardy pro komise v rámci země. Výzkumné instituce a vlády musí vyčlenit dostatečné zdroje pro proces etického posuzování. Příspěvky sponzorů studií institucím nebo vládám na podporu etického hodnocení musí být transparentní.

Za žádných okolností nesmí být nabízena ani přijímána žádná platba, jejímž účelem by měl být souhlas komise nebo schválení protokolu.

Vědecké a etické posouzení. Ačkoli v některých případech etickému posouzení předchází vědecké posouzení, etické komise musí mít vždy příležitost kombinovat vědecký a etický přezkum, aby byla zajištěna sociální hodnota výzkumu (viz Směrnice 1: *Vědecký a společenský přínos a respektování práv*). Etické posouzení musí mimo jiné zvážit: návrh studie; zajištění minimalizace rizik; přiměřenou vyváženost rizik ve vztahu k možným individuálním přínosům pro účastníky a společenskému přínosu výzkumu; bezpečnost místa provádění studie, lékařských zásahů a monitorování bezpečnosti během studie; a rovněž proveditelnost výzkumu. Vědecky nesprávný výzkum zahrnující lidi je neetický v tom smyslu, že je může bezdůvodně vystavit riziku nebo nepříjemnostem. I kdyby nehrozilo riziko

poškození, čas, který účastníci a výzkumní pracovníci stráví neproduktivními činnostmi, znamená ztrátu cenných zdrojů. Etické komise proto musí rozpoznat, zda vědecká platnost navrhovaného výzkumu je zásadní pro jeho etickou přijatelnost. Pokud chce etická komise zjistit, zda daný návrh výzkumu a jeho metody jsou vhodné, musí buď provést řádný vědecký přezkum, ověřit, zda příslušný odborný orgán určil, že daný výzkum je vědecky správný, nebo konzultovat s příslušnými odborníky. Pokud etická komise nemá odborné znalosti k posuzování vědecké úrovně nebo proveditelnosti daných studií, musí čerpat z příslušných znaleckých posudků.

Zrychlený přezkum. Zrychlený přezkum je proces, při kterém mohou být studie, které představují pouze menší než minimální riziko, včas přezkoumány a schváleny jednotlivým členem etické komise nebo určenou podskupinou celé komise. Příslušné orgány nebo etické komise mohou stanovit postup pro urychlené přezkoumání výzkumných návrhů. Tyto postupy by měly přesně stanovit následující:

- povahu žádostí, dodatků a dalších kritérií, které budou způsobilé pro zrychlený přezkum;
- minimální počet členů komise vyžadovaný při zrychleném přezkumu; a
- stav rozhodnutí (například zda podléhá potvrzení celou etickou komisí nebo ne).

Příslušné orgány nebo etické komise musí vypracovat seznam kritérií pro protokoly, které splňují podmínky pro zrychlené posouzení.

Další přezkum. Etická komise musí podle potřeby provést další přezkum již schválených studií, zejména pokud dojde k významným změnám v protokolu, které vyžadují opětovný souhlas účastníků, které ovlivní bezpečnost účastníků nebo jiné etické záležitosti, které se objeví v průběhu studie. Tento další přezkum zahrnuje zprávy o průběhu předložené výzkumnými pracovníky a možnost sledování toho, nakolik výzkumní pracovníci dodržují schválené protokoly.

Členství v etické komisi. Etická komise musí být vytvořena podle dokumentu, který stanoví způsob, jakým se jmenují, znovu jmenují a nahrazují její členové a předseda. Etické komise musí mít členy schopné kompetentního a důkladného přezkumu výzkumných návrhů. Mezi členy obvykle patří lékaři, vědci a další profesionálové, např. koordinátoři výzkumu, zdravotní sestry, právníci a etici, jakož i členové komunity nebo zástupci skupin pacientů, kteří mohou reprezentovat kulturní a morální hodnoty účastníků studie. V ideálním případě by jeden nebo více členů měl mít za sebou zkušenost účastníka studie, protože se stále více uznává, že znalosti získané osobní zkušeností účastníka výzkumu mohou obohatit profesionální porozumění nemoci a lékařské péči. Členy komise musí být muži i ženy. Pokud navrhovaná studie zahrnuje zranitelné jedince nebo skupiny, jak tomu může být ve výzkumu zahrnujícím vězně nebo negramotné osoby, měli by být zástupci příslušných podpůrných skupin zváni na schůze, kde se budou tyto protokoly posuzovat (viz Směrnice 15: *Výzkum zahrnující zranitelné osoby a skupiny*). Rovněž je žádoucí pravidelná rotace členů komise, aby se výhody plynoucí ze zkušeností vyvážily s výhodami přinášení nových perspektiv.

Členové etických komisí musí pravidelně aktualizovat své znalosti o etickém provádění výzkumu v oblasti zdraví. Pokud komise nedisponují příslušnými odbornými znalostmi umožňujícími přiměřené posouzení protokolu, musí se poradit s externími spolupracovníky disponujícími správnými dovednostmi nebo osvědčením. Komise musí o svých jednáních a rozhodnutích vést záznamy.

Střet zájmů u členů komise. Etické komise musí vydávat nezávislá etická stanoviska. Tlak na ně může přicházet z různých směrů, nejen finančních. Etické komise proto musí disponovat mechanismy zajišťujícími nezávislost jejich činnosti. Zejména se musí vyhýbat jakémukoli nepatřičnému ovlivňování a minimalizovat a vyřešit všechny případy střetu zájmů. Etické komise musí vyžadovat, aby jejich členové sdělili komisi veškeré zájmy, které mohou mít a které by mohly představovat střet zájmů nebo jinak zkreslit jejich posouzení výzkumných návrhů. Etické komise musí vyhodnotit každou studii s ohledem na jakékoli zjištěné/odhalené zájmy a zajistit, že budou přijata vhodná opatření ke zmírnění možného střetu zájmů (viz Směrnice 25: *Střet zájmů*). Etické komise mohou obdržet poplatek za přezkoumání studií. To však nemusí představovat střet zájmů (viz Směrnice 25: *Střet zájmů*).

Národní (centralizované) nebo místní posouzení. Etické komise mohou být vytvořeny pod záštitou národních nebo místních správ, národních (nebo centralizovaných) rad pro lékařský výzkum nebo jiných národních reprezentativních orgánů. Ve vysoce centralizované státní správě lze zřídit národní nebo centralizovanou komisi pro vědecký i etický přezkum výzkumných protokolů. V zemích, kde lékařský výzkum není spravován centrálně, lze etický přezkum provádět také na místní nebo regionální úrovni. To, zda je výzkum posuzován na národní nebo místní úrovni, se liší a může záviset na velikosti země a typu výzkumu. Pravomoc místní etické komise může být omezena na jedinou instituci nebo se může rozšířit na všechny instituce, v nichž se v rámci vymezené geografické oblasti nebo sítě provádí výzkum související se zdravím.

Externě sponzorovaný výzkum. Výzkum může být sponzorován externě, což znamená, že je sponzorován, financován a někdy zcela nebo částečně prováděn externí organizací ve spolupráci nebo se souhlasem příslušných orgánů hostitelské komunity. Externí sponzoři musí spolupracovat s místními partnery (viz Směrnice 8: *Spolupráce a budování kapacit pro výzkum a jeho posuzování*). Výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři, kteří plánují provádět výzkum v prostředích, kde etické komise neexistují nebo jim chybí odpovídající školení, by měli pomoci se zřízením takových komisí v souladu se svými schopnostmi ještě před zahájením výzkumu a zajistit, že tyto komise obdrží vzdělání v oblasti etiky výzkumu (viz Směrnice 8: *Spolupráce a budování kapacit pro výzkum a jeho posuzování*).

Externě sponzorovaný výzkum je nutné podrobit posouzení jak u zadavatele/sponzora, tak lokálně. Etické standardy by neměly být ani o trochu méně přísné než standardy pro výzkum prováděný v zemi zadávající/sponzorující organizace (viz také Směrnice 2: *Výzkum prováděný v prostředí s nízkými zdroji*). Místní komise musí mít plné oprávnění zamítnout studii, která je podle jejich mínění neetická.

Multicentrický výzkum. Některé výzkumné projekty jsou navrženy tak, aby se prováděly v řadě center v různých komunitách nebo zemích. Aby byla zajištěna platnost výsledků, musí být studie v každém centru provedena metodologicky shodným způsobem. Komise v jednotlivých centrech však musí mít oprávnění přizpůsobit dokument informovaného souhlasu poskytnutý zadavatelem/sponzorem nebo vedoucí institucí v multicentrickém hodnocení tak, aby byl kulturně přiměřený.

Aby se předešlo zdlouhavým postupům, měla by výzkum v rámci více center v jedné jurisdikci (státu nebo zemi) přezkoumávat pouze jedna etická komise. V těch případech multicentrického výzkumu, kdy místní komise navrhne změny původního protokolu, které považuje za nezbytné k zajištění ochrany účastníků výzkumu, musí se tyto změny oznámit výzkumné instituci nebo zadavateli/sponzorovi odpovědnému za celý výzkumný program ke

zvážení a poskytnutí prostoru na reakci. Tím by se mělo zajistit, že všechny osoby budou chráněny a že výzkum bude platný bez ohledu na místa provádění.

V ideálním případě by se měly postupy posuzování harmonizovat, což může zkrátit dobu potřebnou k posouzení a tím urychlit proces výzkumu. Za účelem harmonizace posuzovacích procesů a udržení dostatečné kvality těchto procesů musí etické komise vypracovat ukazatele kvality pro etické posouzení. Příslušné posouzení musí být citlivé na zvýšení rizika poškození nebo křivdy způsobených místním účastníkům a populacím.

Výjimky z posuzování. Některé studie mohou být od posouzení osvobozeny. Studie může být od přezkumu například osvobozena tehdy, když se analyzují veřejně dostupné údaje nebo když se údaje pro studii generují pozorováním chování veřejnosti a údaje, které by mohly identifikovat jednotlivé osoby nebo skupiny, jsou anonymizovány nebo zakódovány. Výzkum zdravotnických systémů může být od přezkumu osvobozen tehdy, pokud veřejní činitelé dostávají v rámci svých oficiálních funkcí otázky týkající se veřejných záležitostí.

Monitorování. Etické komise musí mít oprávnění sledovat probíhající studie. Výzkumný pracovník musí komisi poskytnout relevantní informace, aby bylo možné sledovat záznamy z výzkumu, zejména informace o jakýchkoli závažných nežádoucích příhodách. Po analýze údajů ze studie musí výzkumní pracovníci předložit komisi závěrečnou zprávu obsahující shrnutí nálezů a závěry studie.

Změny protokolu, odchylky, porušení a sankce. Během studie mohou nastat odchylky od původního protokolu, například změny velikosti souboru nebo změny v metodice analýzy dat. Odchylky se musí hlásit etickým komisím. V případě trvalých odchylek mohou výzkumní pracovníci sepsat dodatek protokolu. Etická komise musí rozhodnout, zda je daná odchylka oprávněná nebo ne. Porušením protokolu jsou odchylky od původního protokolu, které významně ovlivňují práva nebo zájmy účastníků výzkumu a významně ovlivňují vědeckou platnost údajů. V případě porušení protokolů by měly etické komise zajistit, aby účastníci studie byli o tom informováni a aby se přijala opatření na ochranu jejich bezpečnosti a dobrých životních podmínek.

Může se stát, že výzkumný pracovník etické komisi nepředloží protokol k posouzení před zahájením výzkumu. Takové opomenutí je jasným a závažným porušením etických norem, kromě případů, které splňují podmínky pro výjimky z posouzení, specifikované příslušnými předpisy.

Etické komise obecně nemají pravomoc ukládat výzkumným pracovníkům sankce za porušení protokolů nebo etických standardů při provádění výzkumu zahrnujícího lidské subjekty. Komise však mohou zastavit pokračování dříve schváleného protokolu, pokud zjistí porušení protokolu nebo jiné pochybení ze strany výzkumných pracovníků. Komise musí hlásit zadavateli/sponzorovi a institucionálním nebo vládním orgánům jakékoli závažné nebo pokračující nedodržování etických norem při provádění dříve schválených výzkumných projektů.

Směrnice 24:

[Veřejná odpovědnost za biomedicínský výzkum](#)

Veřejná odpovědnost je nezbytná k naplnění společenské a vědecké hodnoty biomedicínského výzkumu. Proto mají výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři, etické

komise, financující subjekty, editoři a vydavatelé povinnost dodržovat uznávanou publikační etiku pro výzkum a jeho výsledky.

Výzkumní pracovníci by měli zaregistrovat své studie ještě před jejich započítím, publikovat jejich výsledky a včas sdílet údaje, na nichž jsou tyto výsledky založeny. Měly by se zveřejňovat nebo jinak veřejně zpřístupňovat i negativní a neprůkazné stejně jako pozitivní výsledky všech studií. Jakákoli publikace nebo zpráva vyplývající z výzkumné studie by měla uvádět, která etická komise danou studii schválila.

Výzkumníci a zadavatelé/sponzoři by také měli sdílet údaje a informace o minulých výzkumech.

[Komentář ke Směrnici 24](#)

Obecné úvahy. Výzkumní pracovníci, zadavatelé/sponzoři, etické komise, dárci, editoři a vydavatelé mají povinnost zajistit veřejnou odpovědnost za zdravotnický výzkum s cílem maximalizovat přínosy z něho plynoucí, snížit rizika pro budoucí dobrovolníky z nezveřejněných případů újmy zjištěných v předchozích klinických studiích, omezit předsudky v rozhodování založeném na důkazech, zlepšit účinnost alokace zdrojů pro výzkum a vývoj a financování zdravotních zásahů a podporovat společenskou důvěru ve výzkum související se zdravím. Je v zájmu všech zlepšit efektivitu zdravotní péče a veřejného zdraví, aby se dosáhlo jejich základních cílů: pokud možno předcházet nemocem a léčit je a zmírňovat bolest a utrpení (viz Směrnice 1: *Vědecký a společenský přínos a respektování práv*). Výzkum související se zdravím hraje v tomto úsilí zásadní roli, a proto je v zájmu společnosti podporovat tento výzkum ve prospěch všech. Výzkum související se zdravím se zároveň pojí s riziky a zátěží pro účastníky a s profesionálními nebo finančními přínosy pro výzkumné pracovníky a zadavatele/sponzory. Výzkum v oblasti zdraví funguje dobře pouze v případě, že má důvěru odborníků i veřejnosti. Důvěru lze posílit zajištěním veřejné odpovědnosti za výzkum a jeho výsledky. Proto mají výzkumníci, zadavatelé/sponzoři, etické komise, editoři a vydavatelé etickou povinnost zajišťovat veřejnou odpovědnost za výzkum. To zahrnuje povinnost předem registrovat studie (například v registrech klinických studií), publikovat jejich výsledky a sdílet údaje, na nichž jsou tyto výsledky založeny. Vzhledem k tomu, že mnoho výsledků z minulého výzkumu zůstává nepublikováno, měla by se zpětná registrace v registrech stát prioritou tak, jak lékaři, pacienti, zadavatelé/sponzoři a výzkumní pracovníci požadují zveřejnění metod a výsledků.

Výzkumné registry. Nepublikované údaje mohou obsahovat důležité informace o škodách nebo vedlejších účincích, vodítka k neúspěšným studiím nebo neperspektivním postupům, které by se už neměly znovu testovat, a informace, které by ostatní výzkumníci mohli použít ke zlepšení kvality svých výzkumných nálezů. Jako první opatření směřující k veřejné odpovědnosti mají výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři povinnost zaregistrovat své studie ještě předtím, než skutečně začnou, což ostatním umožní sledovat dění a provádět šetření, pokud ze studie nevyjde zpráva.

Registrace výzkumu souvisejícího se zdravím ještě před jeho započítím umožňuje srovnání uváděných údajů s hypotézami, pro jejichž testování byl protokol původně navržen a pomáhá určit počet pokusů o hypotézu, aby bylo možné výsledky studie chápat v širších souvislostech.

Publikace a šíření výsledků výzkumu. Dalším krokem k dosažení odpovědnosti je zveřejňování a šíření výsledků studií. Výzkumní pracovníci mají povinnost zveřejnit výsledky svého výzkumu v oblasti zdraví zahrnujícího lidské bytosti a zodpovídají za úplnost a

presnost svých zpráv. Měly by se zveřejňovat nebo jinak veřejně zpřístupňovat negativní a neprůkazné jakož i pozitivní výsledky. V časopiseckých publikacích musí všechny zúčastněné strany dodržovat přijaté pokyny, jako jsou například zásady Mezinárodního výboru redaktorů lékařských časopisů (ICMJE) pro etické podávání zpráv. V publikaci se musí uvést zdroje financování, institucionální příslušnost a střety zájmů. Zprávy o výzkumu, které neodpovídají uznávaným směrnici, nesmí být přijaty k publikování. Zadavatelé/sponzoři nesmí výzkumným pracovníkům bránit ve zveřejňování nevíтанých zjištění, která omezují jejich publikační svobodu. Jakožto osoby přímo odpovědné za svou práci nesmí výzkumní pracovníci uzavírat dohody, které by nadměrně zasahovaly do jejich přístupu k údajům nebo do jejich schopnosti samostatně analyzovat údaje, připravovat rukopisy nebo je publikovat. Výzkumníci musí také sdělit výsledky své práce laické veřejnosti. V ideálním případě by vědci měli podniknout kroky k podpoře a posílení veřejné diskuse. Znalosti vyplývající z výzkumu by se měly zpřístupnit komunitám, ve kterých byl výzkum prováděn, a to buď formou zveřejnění ve vědeckých časopisech nebo jinými způsoby (viz Směrnice 2: *Výzkum prováděný v prostředích s nízkými zdroji*).

Sdílení dat. Existují pádné důvody ke sdílení údajů o výzkumu v oblasti zdraví. Zodpovědné sdílení údajů z klinických studií slouží veřejnému zájmu posílením vědeckých poznatků, které jsou základem bezpečné a efektivní klinické péče a praxe v oblasti veřejného zdraví. Sdílení také podporuje správná regulatorní rozhodnutí, vytváří nové výzkumné hypotézy a rozšiřuje vědecké znalosti získané z příspěvků účastníků klinického výzkumu, úsilí výzkumných pracovníků klinického výzkumu a zdrojů financujících klinické studie.

Sdílení dat vyžaduje pečlivé vyvážení protichůdných kritérií. Sdílení údajů ze studií představuje rizika, zátěže a výzvy a také potenciální individuální výhody pro různé zúčastněné strany. Při sdílení dat musí výzkumní pracovníci respektovat soukromí a souhlas účastníků studie. Vědečtí pracovníci chtějí dostat spravedlivou příležitost zveřejnit své analýzy a získat uznání za provedení studií a sběr dat. Jiní vědci chtějí analyzovat údaje, které by jinak nebyly zveřejněny včas a kopírovat nálezy pocházející z publikovaného článku. Zadavatelé/sponzoři chtějí ochránit své duševní vlastnictví a informace důležité z obchodního hlediska, a získat čas na kontrolu marketingových aplikací. Všechny zúčastněné strany chtějí snížit riziko neplatných analýz sdílených dat.

Je klíčové vytvořit prostředí odpovědného sdílení dat a vzájemně se posilujících pobídek pro sdílení. Financující strany a zadavatelé/sponzoři musí vyžadovat, aby výzkumní pracovníci sdíleli údaje ze studií a rovněž musí poskytovat odpovídající podporu pro sdílení. Výzkumní pracovníci a zadavatelé/sponzoři musí sdílet údaje a navrhnout a provádět budoucí studie za předpokladu, že se jejich údaje budou sdílet. Výzkumné instituce a univerzity musí podporovat výzkumné pracovníky ve sdílení údajů. Etické komise by při posuzování protokolů měly vzít v úvahu záznamy výzkumných pracovníků a zadavatelů/sponzorů o oznamování výsledků. Lékařské časopisy by měly vyžadovat, aby autoři sdíleli soubor analytických dat podporující zveřejnění výsledků studie. Organizace ochraňující zájmy pacientů by měly považovat plány sdílení údajů za kritérium pro financování grantů a šíření studií mezi jejich členy. Regulační agentury po celém světě by měly vzájemně sladit své požadavky a postup používaný pro sdílení údajů. Rizika sdílení údajů lze zmírnit kontrolou, s kým a za jakých podmínek jsou údaje sdíleny, aniž by přitom byl ohrožen vědecký přínos sdílených údajů. Organizace, které sdílejí data, by měly využívat dohody o používání dat, respektovat dodatečnou ochranu soukromí nad rámec anonymizace a zabezpečení údajů, a

jmenovat nezávislý panel, jehož členové pocházející z řad veřejnosti přezkoumávají žádosti o poskytnutí údajů. Tyto záruky nesmí nikomu nepřiměřeně bránit v přístupu k údajům.

Směrnice 25:

Střet zájmů

Primárním cílem zdravotnického výzkumu je eticky vhodnými způsoby získávat znalosti nezbytné k podpoře zdraví lidí. Výzkumní pracovníci, výzkumné instituce, zadavatelé/sponzoři, etické komise a političtí činitelé však mají jiné zájmy (například vědecké uznání nebo finanční zisk), které mohou být v rozporu s etickým prováděním výzkumu. Takové konflikty mezi primárním cílem zdravotnického výzkumu a sekundárními zájmy jsou definovány jako střety zájmů.

Střet zájmů může ovlivnit výběr výzkumných otázek a metod, nábor a udržení účastníků výzkumu, interpretaci a zveřejňování údajů a etické posouzení daného výzkumu. Je tudíž nutné vyvinout a zavést zásady a postupy pro identifikaci, zmírnění, odstranění nebo jiné formy zvládnutí takových forem střetu zájmů.

Výzkumné instituce, výzkumní pracovníci a etické komise by společně měli podniknout následující kroky:

- výzkumné instituce by měly vyvinout a zavést zásady a postupy vedoucí ke zmírnění střetu zájmů a vyškolit o těchto střetech zájmů své zaměstnance;
- výzkumní pracovníci by měli zajistit, aby materiály předložené etické komisi odhalovaly zájmy, které mohou ovlivnit výzkum;
- etické komise by měly každou studii vyhodnotit s ohledem na jakékoli odhalené zájmy a zajistit, aby se v případě střetu zájmů přijaly vhodné způsoby jejich zmírnění; a
- etické komise by měly po svých členech požadovat, aby komisi sdělovali své vlastní zájmy a v případě střetu zájmů přijali vhodné způsoby k jejich zmírnění (viz Směrnice 23: *Požadavky na zřízení etických komisí a na jejich posuzování protokolů*).

Komentář ke Směrnici 25

Obecné úvahy. Ke střetu zájmů dochází tehdy, pokud existuje podstatné riziko, že sekundární zájmy jedné nebo více stran účastnících se výzkumu nepřiměřeně ovlivní jejich posudek, a tím ohrozí nebo zpochybní primární cíl výzkumu. Příkladem je situace, kdy výzkumný pracovník může mít finanční podíl na výsledcích studie, což vytváří finanční střet zájmů. Vzhledem ke konkurenčnímu prostředí akademických výzkumných pracovníků a rostoucí komercializaci výzkumu je zvládnutí střetu zájmů zásadní pro zajištění vědecké správnosti výzkumu a ochrany práv a zájmů účastníků studie. Tento komentář nejprve vysvětluje střety zájmů a poté diskutuje o postupu při jejich řešení.

Střet zájmů. Různé strany účastníci se výzkumu mohou mít různé typy střetu zájmů.

1. **Výzkumní pracovníci.** Akademický střet zájmů může nastat tehdy, když jsou výzkumní pracovníci nebo vedoucí členové výzkumného týmu příliš zainteresováni svými vlastními myšlenkami. Například pro výzkumného pracovníka, který po celá desetiletí pracoval na experimentálním léku na HIV, může být obtížné včas zastavit studii, když prozatímní výsledky takový postup jasně doporučují. Kariéra výzkumných pracovníků navíc závisí na zveřejňování zajímavých výsledků, například při podávání

žádostí o financování nebo propagaci výzkumu. To může způsobit profesionální střet zájmů.

Někteří výzkumní pracovníci mají také osobní finanční střet zájmů. Někdy například získávají část svého platu nebo „náborový příplatek“ za získání účastníků výzkumu. Pokud tento příjem představuje spravedlivou kompenzaci za čas, který strávili nábořem, nepředstavuje to podstatný střet zájmů. Plat nebo „náborový příplatek“ může nicméně výzkumného pracovníka vést – úmyslně nebo neúmyslně – k tomu, že budou interpretovat studijní zařazovací nebo vylučovací kritéria příliš volně, a tím potenciálně vystaví účastníky nadměrným rizikům nebo ohrozí vědeckou platnost výzkumu. Tato situace je zvláště znepokojivá, když jsou účastníci závislí na výzkumném pracovníkovi, který je zároveň jejich klinickým lékařem (viz Směrnice 9: *Osoby schopné poskytnout informovaný souhlas*, část *Závislý vztah*), a když je plat klinického lékaře podstatně nižší než plat výzkumného pracovníka. Může to také vést výzkumné pracovníky k tomu, že budou vyvíjet nátlak na vhodné subjekty, aby se přihlásily do výzkumu, čímž ohrožují nebo podřívají dobrovolný souhlas účastníků. Kromě výše uvedeného může k finančnímu střetu zájmů dojít také tehdy, když výzkumní pracovníci nebo vedoucí členové výzkumného týmu (nebo jejich blízcí rodinní příslušníci) mají finanční podíl ve společnostech sponzorující výzkum, například vlastní jejich akcie.

2. **Výzkumné instituce** (univerzity, výzkumná centra nebo farmaceutické společnosti). Výzkumné instituce mohou mít jak reputační tak i finanční střet zájmů. Univerzity například spoléhají na pověst svého výzkumu, aby zvýšily svou atraktivitu, přilákaly zaměstnance, studenty nebo externí financování. Některé univerzity si také nechávají patentovat objevy svých zaměstnanců. Institucionální střety zájmů mohou také nastat tehdy, když výzkumné centrum získá podstatnou podporu (možná pokrývající celé roky financování) od jednoho nebo několika sponzorů. Farmaceutické společnosti mohou pociťovat tlak na urychlení povolení k prodeji, aby tak získaly delší období patentové ochrany, nebo se mohou pokoušet bagatelizovat vedlejší účinky nových léků, aby dosáhly vyšší míry jejich preskripce.
3. **Etické komise**. Výzkumní pracovníci jsou často členy etických komisí a v této roli může dojít ke střetu zájmů. Vědecký pracovník může například předložit k posouzení svůj vlastní studijní protokol nebo může posuzovat práci kolegů, které osobně zná nebo jejichž práci považuje za klíčovou pro úspěch své instituce. Etické komise mohou mít také své finanční zájmy v případech, kdy jejich členové pobírají platy nebo když jsou přímo financováni zadavateli/sponzory nebo pracují pro instituci, která výrazně závisí na podpoře od jednoho nebo několika zadavatelů/sponzorů.

Poplatek zaplacený etické komisi (nebo instituci, kde působí) za posouzení studie nepředstavuje podstatný střet zájmů, pokud je poplatek stanoven obecným předpisem, je přiměřený nákladům na provedení takového posouzení a nezávisí na jeho výsledku (viz Směrnice 23: *Požadavky na zřízení etických komisí a na jejich posuzování protokolů*).

Aby bylo možné vyhodnotit závažnost střetu zájmů a určit vhodná opatření pro jejich řešení, musí etické komise posoudit riziko, do jaké míry střet zájmů zadavatele/sponzora nebo výzkumného pracovníka nepřiměřeně narušuje nebo podřívá etický nebo vědecký charakter prováděné studie. To zahrnuje jak posouzení pravděpodobnosti, že by sekundární zájem mohl ohrozit práva nebo blaho účastníků nebo vědeckou platnost výzkumu, stejně jako posouzení rozsahu sekundárního zájmu ve vztahu k osobní situaci zúčastněných stran. Například začínající výzkumný pracovník pobírající skromný plat může být vystaven akademickému a

finančnímu střetu zájmů ve větší míře než uznávaný starší člen výzkumného týmu. Etické komise musí při hodnocení závažnosti střetu zájmů uplatnit svůj vlastní úsudek.

Obecným pravidlem je, že možný vážný střet zájmů nastává tehdy, když existuje významná možnost, že jednání výzkumného pracovníka vyplývající z jeho profesních, akademických nebo finančních zájmů povede k předpokládaným výsledkům studií nebo způsobí jejich účastníkům újmu či křivdu.

Střet zájmů může výzkumné pracovníky ovlivňovat také podvědomě. Například výzkumní pracovníci s finančním podílem ve studii nemají záměrně manipulovat s výsledky výzkumu. Jejich finanční zájmy mohou podvědomě ovlivnit jejich analýzu a interpretaci dat z výzkumu.

Řešení střetu zájmů. Všichni účastníci výzkumu sdílejí odpovědnost za vývoj a zavádění politiky a postupů za účelem identifikace, zmírnění, odstranění nebo jiné formy řešení střetu zájmů. Ačkoli jde o společnou odpovědnost, výzkumné instituce hrají zásadní roli při vytváření institucionální kultury, která bere vážně střety zájmů a přijímá vhodná opatření vedoucí k jejich řešení. Opatření týkající se řešení střetu zájmů musí být úměrná jejich závažnosti. Například menší střet zájmů lze vhodně řešit zveřejněním, zatímco potenciální závažný střet může být v některých případech důvodem k vyloučení výzkumného pracovníka ze studijního týmu. Politika a opatření týkající se řešení střetu zájmů musí být transparentní a je nutné je aktivně sdělovat dotčeným osobám.

Vzdělávání výzkumných pracovníků a etických komisí. Zvyšování povědomí o střetu zájmů, jakož i důležitost řešení takových střetů, je zásadní pro zefektivnění postupů a jednání.

1. **Sdělení střetu zájmů etické komisi.** Výzkumní pracovníci musí oznámit střety zájmů na své straně příslušné etické komisi nebo jiným institucionálním komisím, jejichž funkcí je hodnocení a řešení takových střetů. Výzkumní pracovníci pravděpodobně sami rozpoznají střet zájmů, pokud budou vyzváni, aby takové střety podrobně prozkoumali jako očekávanou součást přípravy popisu svých projektů pro etické posouzení. Vývoj standardizovaného formuláře sloužícího ke sdělení střetu zájmů a souvisejících vzdělávacích a vysvětlujících materiálů může napomoci tomu, aby výzkumní pracovníci porozuměli střetu zájmů a běžně pak hlásili relevantní fakta o své vlastní situaci etickým komisím, které posuzují jejich protokoly. Formuláře sloužící k ohlášení střetu zájmů by měly obsahovat definici střetu zájmů spolu s některými příklady a zároveň by měly pomáhat výzkumným pracovníkům pochopit, že střet zájmů nemusí nutně znamenat diskvalifikaci a že jej lze řešit. Když mají etické komise věrohodné důkazy o závažných případech střetu zájmů souvisejících se studii, které nejsou zveřejněny v materiálech předložených komisi, měly by nejprve kontaktovat dotyčného člena výzkumného týmu se závažným střetem zájmů a získat od něj další informace. Etické komise mohou také konzultovat tyto případy s koordinátorem pro střet zájmů v rámci své instituce.
2. **Sdělení střetu zájmů účastníkům studie.** Etické komise mohou požadovat, aby se informace o střetu zájmů sdělily potenciálním účastníkům studie v diskusi a dokumentech týkajících se informovaného souhlasu (například vlastnictví akcií). Zveřejnění musí umožnit potenciálním účastníkům posoudit závažnost střetu zájmů. Toto přesahuje popis „povahy a zdrojů financování výzkumu“, což je jedna ze součástí informovaného souhlasu (viz Příloha 2). Existují studie, které ukazují, že v případě závažného střetu zájmů funguje nejlépe zveřejnění, pokud jej provede zdravotnický

odborník nezávislý na výzkumném týmu a potenciální účastníci budou mít čas na rozmyšlenou.

3. **Zmírnění střetu zájmů.** Etické komise mohou zvážit řadu dalších opatření vedoucích ke zmírnění nebo vyřešení střetů zájmů, které jsou nad rámcem jejich sdělování potenciálním účastníkům. Například tam, kde je to vhodné, mohou etické komise požadovat, aby člen výzkumného týmu, který nemá žádnou vedoucí roli v jeho návrhu, získával informovaný souhlas od potenciálních účastníků. Etické komise mohou také vyžadovat omezení zapojení do studie v případě těch výzkumných pracovníků, kteří jsou ve vážném střetu zájmů. Výzkumný pracovník, který se nachází v zásadním střetu zájmů, může být například zapojen pouze jako spolupracovník nebo konzultant pro konkrétní úkoly, které vyžadují jeho odborné znalosti, nikoli však jako hlavní řešitel nebo spoluřešitel studie. Etické komise mohou případně požadovat nezávislé monitorování a posouzení studií, pokud je z důvodů odbornosti nezbytné plné zapojení výzkumných pracovníků, kteří se nacházejí v závažném střetu zájmů. V případech, kdy nelze závažný střet zájmů dostatečně zmírnit, mohou etické komise rozhodnout o neschválení studie. Samotné etické komise musí používat podobná opatření k identifikaci, zmírňování a vyřešení střetu zájmů svých vlastních členů. V případě potřeby mohou etické komise požadovat, aby se členové nacházející se v zásadním střetu zájmů neúčastnili jednání etické komise a jejího rozhodnutí (viz Směrnice 23: *Požadavky na zřízení etických komisí a na jejich posuzování protokolů*).

Příloha 1:

Položky, které má obsahovat protokol (nebo související dokumenty) o biomedicinském výzkumu s lidskými subjekty

(Vyberou se položky relevantní pro danou studii/projekt)

1. Název studie;
2. souhrn navrhovaného výzkumu v laickém/netechnickém jazyce;
3. jednoznačná formulace odůvodnění studie a jejího významu pro rozvoj a pro uspokojování potřeb země/populace, ve které je výzkum prováděn;
4. stanoviska výzkumných pracovníků k etickým problémům a okolnostem vzniklým v souvislosti se studií a, je-li to vhodné, navrhnout způsob, jak by se měly řešit;
5. přehled všech předchozích studií na dané téma, včetně nepublikovaných studií, které jsou výzkumným pracovníkům a zadavatelům/sponzorům známy, a informace o dříve zveřejněných výsledcích výzkumu na dané téma, včetně povahy, rozsahu a relevance studií na zvířatech a dalších předklinických a klinických studií (Směrnice 4);
6. prohlášení o tom, že budou uplatněny zásady stanovené v těchto Směrnících;
7. výčet protokolů dříve podaných k etickému posouzení a jejich výsledky;
8. stručný popis pracoviště (pracovišť), kde má být výzkum prováděn, včetně informací o přiměřenosti daného/daných zařízení pro bezpečné a vhodné provádění výzkumu a příslušných demografických a epidemiologických informací o dotyčné zemi nebo regionu;
9. jméno/název a adresa zadavatele/sponzora.
10. jména, adresy, institucionální příslušnosti, kvalifikace a zkušenosti hlavního a dalších výzkumných pracovníků (Směrnice 1);
11. cíle studie nebo pokusu a s ní(m) spojené hypotézy nebo zkoumané otázky, předpoklady a proměnné (Směrnice 1);
12. podrobný popis záměru pokusu nebo studie. V případě kontrolovaných klinických studií by měl popis obsahovat přinejmenším údaj o tom, zda zařazení do léčebných skupin bude randomizováno (včetně způsobu provedení randomizace) a zda bude studie zaslepená (jednostranně zaslepená, dvojitě zaslepená) nebo bude otevřená (Směrnice 5);
13. počet účastníků výzkumu potřebných k dosažení cíle studie a statistická metoda použitá ke stanovení tohoto počtu;
14. kritéria pro zařazení nebo vyloučení potenciálních účastníků a odůvodnění pro vyloučení jakýchkoli skupin na základě věku, pohlaví, sociálních nebo ekonomických faktorů nebo z jiných důvodů (Směrnice 3);
15. odůvodnění, proč mají být jako účastníci výzkumu zapojeny děti nebo mladistvé osoby, které nejsou schopny dát informovaný souhlas, nebo zranitelné osoby či skupiny, a popis zvláštních opatření vedoucích k minimalizaci rizik pro tyto osoby (Směrnice 15, 16 a 17);
16. postup při získávání zkoumaných osob (např. inzerce) a kroky, které je třeba učinit k ochraně soukromí a zachování mlčenlivosti při náboru (Směrnice 3);
17. popis a vysvětlení všech zákroků (způsob podávání léčby, včetně cesty podání, dávky, dávkovacího intervalu a doby léčby u použitých zkoumaných a srovnávacích přípravků);
18. plány a odůvodnění pro upuštění nebo odepření standardních terapií v průběhu výzkumu, včetně uvedení informací o jakýchkoli následných rizicích pro osoby (Směrnice 4 a 5);

19. jakákoli jiná léčba, která může být poskytována nebo povolena, případně kontraindikována během studie (Směrnice 6);
20. klinické laboratorní testy a další testy, které je potřeba provést;
21. vzory standardizovaných formulářů, které budou použity pro záznamy o jednotlivých případech, metody zaznamenávání odezvy na terapii (popis a vyhodnocení metod a frekvence měření), následné postupy a případně opatření navržená ke stanovení míry snášenlivosti léčby ze strany účastníků studie;
22. pravidla nebo kritéria, na jejichž základě je možné účastníky vyloučit ze studie nebo klinického hodnocení, nebo pozastavit provádění studie v určitém centru (u multicentrické studie) nebo studii ukončit;
23. metody zaznamenávání a hlášení nežádoucích účinků nebo reakcí a opatření ke zvládnutí komplikací (Směrnice 4 a 23);
24. známá nebo předpokládaná rizika nežádoucích reakcí, včetně rizik spojených s každým navrhovaným zákrokem a každým lékem, vakcínou nebo postupem, které se mají testovat (Směrnice 4);
25. potenciální individuální přínosy výzkumu pro účastníky a ostatní (Směrnice 4);
26. očekávané přínosy výzkumu pro obyvatelstvo, včetně nových znalostí, které by studie mohla přinést (Směrnice 1 a 4);
27. v případě výzkumu, který s sebou nese větší než minimální riziko fyzického zranění, podrobné plány na zajištění léčby takového zranění (včetně informací o pojistném krytí a způsobu financování léčby) a plánech na poskytnutí odškodnění v případě invalidity nebo smrti související s výzkumem (Směrnice 14);
28. zajištění pokračujícího přístupu k výzkumným léčebným zásahům, u kterých se prokázal značný přínos, včetně jeho případných obměn; osob zapojených do následné péče a organizace odpovědné za její financování a dobu jejího trvání (Směrnice 6);
29. u výzkumu prováděného na těhotných ženách případný plán na sledování výsledku těhotenství s ohledem jak na zdravotní stav ženy, tak na krátkodobé a dlouhodobé zdraví dítěte (Směrnice 19);
30. navržené prostředky k získání individuálního informovaného souhlasu a plánovaný postup sdělování informací potenciálním účastníkům, včetně jména a postavení osoby odpovědné za získání souhlasu (Směrnice 9);
31. není-li potenciální výzkumný subjekt schopen poskytnout informovaný souhlas, uspokojivé ujištění o tom, že se povolení získá od řádně zmocněné osoby, nebo v případě dítěte, které je dostatečně zralé na to, aby pochopilo význam a důsledky informovaného souhlasu, ale nedosáhlo zákonného věku vyžadovaného pro udělení souhlasu, uspokojivé ujištění o tom, že bude usilováno o získání vědomého svolení jako i o souhlas rodiče, zákonného zástupce nebo jiného řádně zmocněného zástupce (Směrnice 16 a 17);
32. výčet veškerých ekonomických nebo jiných pobídek nebo stimulů podněcujících potenciální účastníky k účasti ve výzkumu, například nabídky hotovostních plateb, dáreků nebo bezplatných služeb nebo možnosti bezplatného využití určitého zařízení, a veškerých finančních závazků, které obdrží účastníci studie, jako např. úhrady za lékařské služby;
33. plány, postupy a osoby, které jsou zodpovědné za sdělování informací získaných během studie jejím účastníkům (například informací o újmách nebo přínosech) nebo informací vyplývajících z jiného výzkumu na stejné téma, které by mohly ovlivnit ochotu účastníků pokračovat ve studii (Směrnice 9);
34. plány na informování účastníků o výsledcích studie;
35. ustanovení na zachování mlčenlivosti ohledně osobních údajů a respektování soukromí osob, včetně opatření, která jsou zavedena s cílem zabránit sdělení výsledků

- genetických testů subjektu nejbližším rodinným příbuzným bez souhlasu dané osoby (Směrnice 4, 11, 12 a 24);
36. informace o způsobu kódování identity osob, pokud se provádí a o tom, kde se informace budou uchovávat a ustanovení o tom, kdo, kdy, jakým způsobem a kým mohou být tyto kódy prolomeny v případě naléhavé situace (Směrnice 11 a 12);
 37. jakékoli předpokládané další využití osobních údajů nebo biologických materiálů (Směrnice 11 a 12);
 38. Popis plánů na provádění statistické analýzy studie, včetně plánů případných průběžných (*interim*) analýz, a kritérií pro předčasné ukončení studie jako celku pokud by bylo nezbytné (Směrnice 4);
 39. plány na sledování trvalé bezpečnosti léčiv nebo jiných prostředků podávaných pro účely studie nebo pokusu a je-li to vhodné, ustanovení nezávislé komise zřízené za účelem monitorování dat (monitorování dat a bezpečnosti) (Směrnice 4);
 40. seznam referencí citovaných v protokolu;
 41. zdroj a výše financování výzkumu: organizace, která výzkum sponzoruje, a podrobný výčet finančních závazků tohoto sponzora vůči výzkumné instituci, výzkumným pracovníkům, účastníkům výzkumu a případně příslušné komunitě (Směrnice 25);
 42. opatření pro řešení finančních nebo jiných střetů zájmů, které by mohly ovlivnit rozhodování výzkumných pracovníků nebo jiného výzkumného personálu: jak bude institucionální komise pro střet zájmů informována o takových střetech zájmů; jak dotyčná institucionální komise sdělí v potřebné míře tyto informace příslušné etické komisi; a jak dotyčná institucionální komise sdělí účastníkům studie tu část informací, o níž rozhodne, že se jim má předat (Směrnice 25);
 43. u výzkumu, který se má provádět v prostředích s nízkými zdroji, příspěvek, kterým zadavatel/sponzor přispěje k budování kapacit pro vědecké a etické posuzování a pro biomedicínský výzkum v hostitelské zemi, a ujištění o tom, že cíle takového budování kapacit jsou v souladu s hodnotami a očekáváním účastníků a jejich komunit (Směrnice 8);
 44. protokol o výzkumu nebo dokumenty zaslané etické komisi by měly obsahovat popis plánu následujících povinností komunity a současné zdroje přidělené na činnosti spojené se zapojením dané komunity. Tato dokumentace musí objasňovat, co bylo a bude provedeno, kdy a kým, aby se zajistilo, že komunita bude jasně zmapována a definována a může se do celého výzkumu aktivně zapojit a aby se tak zajistilo, že daný výzkum je pro komunitu relevantní a že jej akceptuje. Pokud je to možné, komunita by se měla podílet na skutečné diskusi a přípravě výzkumného protokolu a dokumentů (Směrnice 7);
 45. zejména v případě, je-li zadavatelem/sponzorem průmyslový výrobce, informace o smlouvě, která stanoví, kdo vlastní právo zveřejňovat výsledky studie, a kdo je povinen připravit návrh textu popisující výsledky a předložit jej hlavním zkoušejícím/řešitelům (Směrnice 24);
 46. v případě negativního výsledku je třeba ujištění o tom, že výsledky budou k dispozici buď formou jejich zveřejnění nebo oznámení úřadu pro registraci léčiv (Směrnice 24);
 47. plány na zveřejnění výsledků výzkumu v určitých oblastech (například epidemiologie, genetika, sociologie), které mohou představovat rizika pro zájmy komunit, společností, rodin nebo rasově či etnicky definovaných skupin a pro minimalizaci rizik pro tyto skupiny, zejména zachováním mlčenlivosti během studie i po ní a zveřejněním výsledných údajů způsobem, který respektuje zájmy všech zúčastněných (Směrnice 4); a

48. prohlášení o tom, že s jakýmkoliv pádným důkazem o falšování údajů se bude zacházet v souladu se zásadami zadavatele/sponzora, který proti takovým nepřijatelným postupům podnikne příslušná opatření.

Příloha 2:

Získávání informovaného souhlasu: nezbytné informace pro potenciální účastníky výzkumu

Předtím, než výzkumný pracovník požádá potenciálního účastníka o souhlas s účastí ve výzkumu, musí poskytnout následující informace formou rozhovoru nebo jinou formou komunikace, které daná osoba rozumí (viz také Směrnice 9):

1. účel výzkumu a jeho metody, postupy, které má výzkumný pracovník a účastník výzkumu provádět, a vysvětlení, v čem se výzkum liší od běžné lékařské péče (Směrnice 9);
2. že osoba je přizvána k účasti ve výzkumu; důvody, pro které je daná osoba považována za vhodnou a že účast je dobrovolná (Směrnice 9);
3. že daná osoba může účast odmítnout a bude moci kdykoli z výzkumu odstoupit bez sankcí nebo ztráty výhod, na které by jinak měla nárok (Směrnice 9);
4. předpokládaná doba účasti jedince (včetně počtu a trvání návštěv výzkumného centra a celkem požadovaného času) a možnost předčasného ukončení daného výzkumu nebo odmítnutí účasti v něm;
5. zda budou dané osobě za její účast na výzkumu poskytnuty peníze nebo jiné hmotné statky, a pokud ano, druh a částka, a zda bude přiměřeně kompenzován, ať už penězi nebo jiným způsobem čas strávený účastí ve výzkumu a další nepříjemnosti vyplývající z účasti ve studii (Směrnice 13);
6. že po dokončení studie budou účastníci obecně informováni o výsledcích výzkumu, pokud si to budou přát;
7. že jednotliví účastníci budou během studie nebo po jejím ukončení či po dokončení sběru biologických materiálů a zdravotních údajů seznámeni s informacemi důležitými pro záchranu života a údajích o bezprostřední klinické využitelnosti, které představují závažný zdravotní problém (viz také Směrnice 11);
8. že pokud se objeví neočekávané nálezy, budou oznámeny (Směrnice 11);
9. že účastníci mají na vyžádání právo na přístup ke svým klinicky relevantním údajům získaným během studie (s výjimkou případů, kdy etická komise schválila dočasné nebo trvalé nezveřejňování údajů – v takovém případě by měl být účastník informován o důvodech vedoucích k jejich nezveřejnění);
10. bolest a nepohodlí při experimentálních zásazích, známá rizika a možná nebezpečí pro jednotlivce (nebo ostatní) spojená s účastí na výzkumu, včetně zdravotních rizik nebo pohody přímých příbuzných účastníka (Směrnice 4);
11. případný očekávaný klinický prospěch, který by měl účastník mít na základě své účasti na výzkumu (Směrnice 4 a 9);
12. očekávané přínosy výzkumu pro komunitu nebo pro celou společnost, nebo jejich přínos pro vědecké poznání (Směrnice 1);
13. jak je uspořádán přechod k péči po ukončení výzkumu a do jaké míry se po ukončení studie budou účastníci moci podrobit prospěšným výzkumným zásahům a zda se očekává, že za ně budou platit (Směrnice 6 a 9);
14. rizika podstupování neregistrovaných zásahů v případě, kdy účastníci získají trvalý přístup k výzkumnému zásahu před jeho schválením regulační autoritou (Směrnice 6);
15. jiné aktuálně dostupné alternativní zásahy nebo léčebné postupy;

16. nové informace ze samotné studie nebo z jiných zdrojů (Směrnice 9);
17. ustanovení, která budou přijata za účelem zajištění soukromí účastníků a mlčenlivosti ohledně záznamů, umožňujících identifikovat účastníky výzkumu (Směrnice 11 a 22);
18. právní či jiná omezení schopnosti výzkumných pracovníků zachovávat mlčenlivost a možné důsledky jejího porušení (Směrnice 12 a 22);
19. zadavatelé/sponzoři výzkumu, institucionální příslušnost výzkumných pracovníků a povaha a zdroje financování výzkumu a, v případě jeho existence také jakýkoliv střet zájmů výzkumných pracovníků, výzkumných institucí a etických komisí a jak se při takových střetech bude postupovat (Směrnice 9 a 25);
20. zda výzkumný pracovník pracuje pouze jako výzkumný pracovník nebo jako výzkumný pracovník a zároveň lékař účastníka výzkumu (Směrnice 9);
21. rozsah odpovědnosti výzkumného pracovníka za poskytování potřebné zdravotní péče účastníkům během výzkumu a po jeho ukončení (Směrnice 6);
22. že léčba a rehabilitace budou v případě konkrétně specifikovaných typů poranění nebo komplikací souvisejících s výzkumem, poskytovány bezplatně; povaha a délka takové péče; název lékařské služby nebo organizace, která bude léčbu poskytovat, a zda existuje jakákoli nejistota ohledně financování takového léčebného postupu (Směrnice 14);
23. jakým způsobem a prostřednictvím jaké organizace bude účastníkovi nebo jeho rodině nebo závislým osobám vyplaceno odškodnění za zdravotní postižení nebo úmrtí v důsledku takového zranění (nebo, pokud je uvedeno, že neexistují žádné plány na poskytnutí takové náhrady) (Směrnice 14)
24. zda v zemi, ve které je potenciální účastník pozván k účasti ve výzkumu, je či není právo na náhradu škody právně zaručeno;
25. že etická komise schválila nebo objasnila protokol o výzkumu (Směrnice 23);
26. že budou informováni v případě porušení protokolu a o tom, jak bude v takovém případě chráněna jejich bezpečnost a dobré životní podmínky (Směrnice 23).

V určitých případech musí výzkumník ještě předtím, než někoho požádá o souhlas zúčastnit se výzkumu, poskytnout danému jednotlivci v jeho jazyce nebo jinou formou komunikace, které dotyčný rozumí, poskytnout následující informace:

1. u kontrolovaného výzkumu mu musí poskytnout rámcovou představu o tom, jak bude výzkum probíhat (např. randomizace, dvojité zaslepení) a zajistit, že účastníkovi se až do doby ukončení studie nesdělí, jaké ošetření mu bylo přiřazeno a že nebude porušeno zaslepení studie;
2. zda jsou zveřejněny všechny podstatné informace, a pokud ne, zda byli požádáni o souhlas se zasláním neúplných informací, a zda budou úplné informace poskytnuty před analýzou výsledků studie a účastníkům bude poskytnuta možnost stáhnout své údaje shromážděné v rámci studie (Směrnice 10);
3. zásady týkající se používání výsledků genetických testů a informací o rodinném genetickém pozadí a opatření zavedená s cílem zabránit prozrazení výsledků genetických testů účastníka jeho nejbližším rodinným příslušníkům nebo jiným subjektům (např. pojišťovnám nebo zaměstnavatelům) bez souhlasu daného účastníka (Směrnice 11);
4. možné bezprostřední nebo sekundární výzkumné využití lékařských záznamů účastníka a biologických vzorků odebraných v průběhu klinické péče;
5. v případě sběru, skladování a používání biologického materiálu a zdravotních údajů bude získán široký informovaný souhlas, který by měl specifikovat: účel biobanky, podmínky a dobu skladování; pravidla přístupu do biobanky; způsoby, kterými může dárce kontaktovat správce depozitáře biobanky a obdržet informace o budoucím využití; předvídatelná použití materiálů, ať už omezená na již plně definovanou studii

nebo rozšiřující se na řadu zcela nebo částečně nedefinovaných studií; zamýšlený cíl takového použití, ať už pouze pro základní či aplikovaný výzkum nebo rovněž pro komerční účely, a zda účastník získá peněžní nebo jiné výhody z vývoje komerčních produktů vyvinutých na základě využití jeho biologických vzorků; možnost nevyžádaných zjištění a způsob, jakým budou řešeny; záruky, které budou přijaty kvůli zachování mlčenlivosti, jakož i jejich omezení, zda se plánuje, že biologické vzorky shromážděné v průběhu výzkumu budou zničeny při jeho ukončení, a pokud ne, podrobnosti o jejich skladování (kde, jak, jak dlouho a konečné uspořádání) a možné budoucí využití a informace o tom, že účastníci mají právo rozhodnout o takovém budoucím použití, odmítnout skladování a nechat zničit materiál (Směrnice 11 a 12);

6. v případech, kdy se ženy v plodném věku účastní zdravotnického výzkumu: informace o možných rizicích v případech, kdy otěhotní během výzkumu, a to jak o rizicích pro ně samotné (včetně budoucí plodnosti), tak pro jejich těhotenství, jejich plody a budoucí potomky; garantovaný přístup k těhotenskému testu, účinným antikoncepčním metodám a bezpečnému legálnímu potratu před vystavením potenciálnímu teratogennímu nebo mutagennímu zásahu. Pokud účinná antikoncepce a/nebo bezpečný potrat nejsou k dispozici a nejsou realizovatelné ani na náhradních místech určených na provádění studie, musejí být ženám poskytnuty informace: o riziku nechtěného těhotenství; o právních důvodech pro potrat; o snížení škod způsobených nebezpečným potratem a následnými komplikacemi; a pokud těhotenství není ukončeno, o záruce za lékařské sledování jejich vlastního zdraví a zdraví kojence a dítěte a informace o tom, že je často obtížné určit příčinnou souvislost v případě abnormalit plodu nebo kojence (Směrnice 18 a 19);
7. pokud jde o těhotné a kojící ženy, rizika účasti na výzkumu v oblasti zdraví pro ně samotné, jejich těhotenství, jejich plody a budoucí potomky; co bylo učiněno pro maximalizaci potenciálních individuálních výhod a minimalizace rizik; skutečnost, že důkazy o rizicích mohou být neznámé nebo kontroverzní a že je často obtížné určit příčinnou souvislost v případech abnormalit plodu nebo kojence (Směrnice 4 a 19);
8. pokud jde o oběti katastrof, které jsou většinou pod nátlakem, rozdíl mezi výzkumem a humanitární pomocí (Směrnice 20); a
9. když se výzkum provádí v online prostředí a pomocí online nebo digitálních nástrojů, které mohou zahrnovat potenciálně zranitelné osoby, informace o kontrolách soukromí a zabezpečení, které budou použity k ochraně jejich údajů; a omezení použitých opatření a rizika, která mohou i nadále hrozit navzdory zavedeným zárukám (Směrnice 22).

Příloha 3:

Pracovní skupina CIOMS pro revizi Mezinárodních směrnic pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské subjekty z roku 2002

CHAIR

Hans van Delden

- the medical school of Utrecht University, the Netherlands
- director of education at the Julius Center for health sciences
- the chair of the International Bioethics Committee at UNESCO
- ex-president of CIOMS from 2011 to 2016

SECRETARY

Rieke van der Graaf

- the University Medical Center Utrecht at the Julius Center, Department of Medical Humanities.

MEMBERS

Anant Bhan

- Adjunct Professor at Yenepoya University, Mangalore, India
- member of the Steering Committee of the Global Forum on Bioethics in Research
- member of the Board of the International Association of Bioethics.

Eugenijus Gefenas

- professor and director of the Department of Medical History and Ethics at the Medical Faculty of Vilnius University
- director of the Lithuanian Bioethics Committee

Dirceu Greco

- professor of Infectious Diseases and Bioethics at the School of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil. He received his MD degree and this PhD from UFMG. Chief, Infectious and Parasitic Diseases Service (2009-2011), Coordinator of UFMG

David Haerry

- Secretary General of the Swiss Academic Foundation on Education in Infectious Diseases SAFE-ID

Bocar Kouyaté

- Senior Advisor to the Minister of Health, Burkina Faso
- researcher at the Centre national de recherché et de formation sur le paludisme (CNRFP), Burkina Faso

Alex London

- Professor of Philosophy and Director of The Center for Ethics and Policy at Carnegie Mellon University

Ruth Macklin

- Distinguished University Professor Emerita (Bioethics) in the Department of Epidemiology and Population Health at Albert Einstein College of Medicine in the Bronx, New York, USA

Annette Rid

- Senior Lecturer in Bioethics and Society in the Department of Global Health & Social Medicine, King's College London

Rodolfo Saracci

- MD and holder specialist degrees in internal medicine and in medical statistics
- Fellow of the UK Faculty of Public Health

Aissatou Toure

- researcher at the Pasteur Institute in Dakar

ADVISORS

Abha Saxena, WHO

- Research Policy Department of World Health Organization

Dafna Feinholz Klip, UNESCO

- Chief of the Bioethics Section, within UNESCO Social and Human Science Sector

Urban Wiesing, World Medical Association

- Professor and Chair of Medical Ethics at the University of Tuebingen. Director of the Institute of History of Medicine at the University of Tübingen

Hans-Joerg Ehni (Alternate), World Medical Association

- deputy director of the Institute for the Ethics and History of Medicine, University of Tübingen

Carel IJsselmuiden

- Council on Health Research for Development (COHRED)

OBSERVER

Ingrid Callies

- Head of Ethics and Coordinator of the Code Authority and Ethics Committee (Codeem) for the pharmaceutical industry in France at Leem, the French federation of the pharmaceutical industry (www.leem.org)

Příloha 4:

Konzultanti

	Institute/Organizace	Země	Příjmení	Křestní jméno
1		Brazílie	Neto	Sodre
2	Areteva, Nottingham	Spojené království	Corfield	Julie
3	Association of Clinical Research Professionals, Alexandria, VA	Spojené státy	Kremidas	Jim
4	Caribbean Public Health Agency Research Ethics Committee		Roopchand-Martin	Sharmella
5	Centro de Bioética, Persona y Familia	Argentina	Pucheta	Leonardo

6	CIOMS, bývalý prezident, Ženeva	Švýcarsko	Vallotton	Michel
7	CIOMS, hlavní poradce, Ženeva	Švýcarsko	Fluss	Sev
8	Comite Etico-Cientifico, Universidad de Ciencias Médicas de Costa Rica	Kostarika	Vargas	Jorge Quesada
9	Dalhousie University, Halifax	Kanada	Baylis	Françoise
			MacQuarrie	Robyn
10	Novel Tech Ethics, Dalhousie University, Halifax	Kanada	Petropanagos	Angel
11	Department of Bioethics, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland	Spojené státy	Millum	Joseph
			Wendler	David
			Grady	Christine
12	Disaster Bioethics COST Action, Research Ethics Working Group, Dublin	Irsko	O'Mathúna	Dónal
13	Division of Medical Ethics, NYU Medical School, New York	Spojené státy	Curry	David
14	Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana	Spojené státy	Van Campen	Luann
15	ESIC Medical College and Postgraduate Institute of Medical Sciences and Research (PGIMSR)	Indie	Gopichandran	Vijayaprasad
16	Economic and Social Research Council (ESRC), North West Doctoral Training Centre (NWDTC), Manchester	Spojené království	Chiumento	Anna
17	European Network of Research Ethics Committees (EUREC), Brusel	Belgie	Doppelfeld	Elmar
18	Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario	Argentina	Diaz	María del Carmen
19	Faculty of Medicine Benha University, Banha	Egypt	Elgndy	Ibrahim
20	Faculty of Pharmaceutical Medicine, Londýn	Spojené království	Cottam	Ben
21	FLACSO Argentina, Buenos Aires	Argentina	Luna	Florencia
			Mastroleo	Ignacio
			Melamed	Irene
22	GADOR SA, Buenos Aires	Argentina	Roldán	Emilio
23	Indian Council Medical Research (dříve zástupce generál. ředitele), Nové Dillí	Indie	Kumar	Nandini
24	International Society for Biological and Environmental	Kanada	Terris	Adam

	Repositories (ISBER), Vancouver			
25	Médecins Sans Frontières, Ethics Review Board, Ženeva	Švýcarsko	Schopper	Doris
26	Nagasaki University, Nagasaki	Japonsko	Koonrungsomboon	Nut
27	National Bioethics Commission on Health	Ekvádor	Pacheco-Bastidas	Víctor
28	National Institute of Radiological Sciences, Fuji Toranomom Orthopedic Hospital	Japonsko	Kurihara	Chieko
			Saio	Takeo
29	NHS Health Research Authority, Londýn	Spojené království	Collett	Clive
30	Novartis	Švýcarsko	Maman	Marianne
31	Novo Nordisk A/S, Kodaň	Dánsko	Zdravkovic	Milan
32	Núcleo de Bioética de Londrina –Londrina, Paraná	Brazílie	Diniz	Nilza
33	Nuffield Council on Bioethics	Spojené království	Whittall	Hugh
34	Pan American Health Organization, Regional Office for the Americas of the World Health Organization, Washington DC	Spojené státy	Saenz	Carla
35	Panamerican University, Mexico City	Mexiko	Casas	Maria de la Luz
36	Peruvian IRB Network, Lima	Peru	Gil	Ana
			Lescano	A. Roxana
			Mestanza	Miguel
			Quiroz	Estela
			Sevilla	Carlos
37	Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética UNESCO		Fuentes	Duilio
			Justo	Luis
			Lorenzo	Claudio
			Macías	Andrea
			Maglio	Ignacio
			Minaya	Gabriela
			Pacheco	Victor
			Penchaszadeh	Victor
			Pfeiffer	Maria Luisa
			Rocha de Cunha	Thiago
			Verges	Claude
Vidal	Susana			
38	Sama, Resource group for women and health, Nové Dillí	Indie	Sarjini	N.
39	Sense About Science/AllTrials campaign, Londýn	Spojené království	Cockerill	James
40	St. John's Research Institute, Bengalúr	Indie	Vaz	Manjulika

41	Stellenbosch University, Stellenbosch	Jihoafrická republika	Amugune	Beatrice
			Moremi	Lemphi
			Nair	Gonasagrie
			Nyanyukweni	Pandeni
			Singh	Shenuka
			Towers	Wayne
			Visage	Retha
			Wium	Anna-Marie
42	Swiss Academy of Medical Sciences (SAMS), Bern	Švýcarsko	Salathé	Michelle
43	Training and Resources in Research Ethics Evaluation (TRREE)	Švýcarsko	Sprumont	Dominique
44	Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima	Peru	Samalvides Cuba	Frine
45	Universidad Autónoma de Querétaro, Santiago de Querétaro	Mexiko	Hall	Robert
46	University of Barcelona, Barcelona	Španělsko	Ferrer Salvans	Pau
47	University of Geneva, Ženeva	Švýcarsko	Hurst	Samia
48	University of KwaZulu-Natal, Pietermaritzburg	Jihoafrická republika	Kirimuhuzya	Claude
			Ndimuangu	Hilton
			Matandika	Limbanazo
			Magolela	Melda
			Akintola	Olagoke
			Bengu	Sibusisiwe
			Raiman	Shenaaz
			Mtande	Tiwonge
49	University of Milan, Milano	Itálie	Linkevičute	Alma
50	University of Missouri, Columbia	Spojené státy	McArthur	Carole
51	University of Ottawa, Ottawa	Kanada	Williams	John
52	University of Pennsylvania, Philadelphia	Spojené státy	Ellenberg	Susan
53	University of the West Indies	Jamajka	Rampersad	Indira
			Nayak	Shivananda
54	University of Toronto, Toronto	Kanada	Bandewar	Sunita V. S.
55	U.S. Department of Health and Human Services, Washington DC	Spojené státy	Carr	Sarah
56	Washington University in St Louis, St Louis	Spojené státy	Dresser	Rebecca
57	World Health Organization, Ženeva	Švýcarsko	Van Ommeren	Mark