

Univerzita Karlova v Praze
Fakulta humanitních studií

Doktorský studijní program Filosofie
Obor: Aplikovaná etika

Podvod v klinickém hodnocení léčiv z pohledu etiky a práva

Disertační práce

Autor: MUDr. Anetta Jedličková

Školitel: prof. PhDr. RNDr. Helena Haškovcová, CSc.

Praha 2014

Čestné prohlášení

Prohlašuji tímto, že jsem disertační práci na téma Podvod v klinickém hodnocení léčiv z pohledu etiky a práva zpracovala samostatně. Veškeré prameny a informační zdroje, které jsem použila k sepsání této práce, jsou citovány a uvedeny v seznamu použité literatury. Současně dávám svolení k tomu, aby tato práce byla zpřístupněna v příslušné knihovně Univerzity Karlovy v Praze a prostřednictvím elektronické databáze vysokoškolských kvalifikačních prací v repozitáři Univerzity Karlovy a používána ke studijním účelům v souladu s autorským právem.

Práce nebyla využita k získání stejného ani jiného titulu.

V Praze dne 15. 04. 2014

MUDr. Anetta Jedličková

Poděkování

Děkuji paní prof. PhDr. RNDr. Heleně Haškovcové, CSc. za odborné vedení, individuální a vstřícný přístup, rady a pomoc při získávání odborné literatury a za cenné připomínky a usměrňování při vypracování disertační práce.

Bibliografický záznam

JEDLIČKOVÁ, Anetta. *Podvod v klinickém hodnocení léčiv z pohledu etiky a práva*. Praha: Univerzita Karlova v Praze, Fakulta humanitních studií, 2014. 202 s. Vedoucí disertační práce prof. PhDr. RNDr. Helena Haškovcová, CSc.

ANOTACE

Předmětem mé disertační práce jsou podvody v klinickém hodnocení z pohledu etiky a práva. Cílem práce bylo provést analýzu četnosti podvodů v klinickém hodnocení z daného vzorku shromážděných dat, identifikovat hlavní aktéry podvodů a provést analýzu příčin, které vedly účastníky klinických hodnocení k podvodnému jednání.

V teoretické části své disertační práce jsem vymezila pojmy klinického hodnocení, podvodného jednání, etické problematiky a relevantního právního rámce. Praktická část obsahuje výsledky analýzy dat týkající se četnosti a příčin podvodů, hlavních aktérů podvodů a koncepci doporučení, která se jeví jako podstatná pro prevenci podvodů v klinickém hodnocení.

Z analýzy dat i zúčastněného pozorování vyplývá, že v průběhu 107 auditů správné klinické praxe provedených v letech 2008–2013 ve 22 státech došlo k odhalení 14 podvodů v klinických hodnoceních, což představuje 13,1 %. Nejčastěji se podvodného jednání dopustili zkoušející, celkem ve 47,6 % ze všech pozorovaných skupin podvádějících účastníků klinického hodnocení. Hlavní příčiny, které vedly zkoušející k podvodnému jednání, tvoří nedostatek vhodných pacientů, finanční prospěch a osobnostní vlastnosti.

Na základě získaných výsledků jsem v praktické části poukázala na etické problémy podvodného jednání a právní souvislosti. Závěrem jsem upozornila na nové možnosti jak odhalit, předcházet nebo alespoň minimalizovat podvodné jednání v praxi.

Klíčová slova: klinické hodnocení léčivých přípravků, klinické hodnocení – audit, klinické hodnocení – podvod, klinické hodnocení – právní aspekty podvodu, lékařská etika, správná klinická praxe

ANNOTATION

The subject of my dissertation is fraud in clinical trials in terms of ethics and law. The aim of my research was to analyze the frequency of fraud in clinical trials of a given sample of data collected, identify the main fraudsters and to analyze the causes that led participants in clinical trials to commit fraud.

In the theoretical part of my dissertation I defined the concepts of clinical trials, deception, ethical issues and the relevant legal framework. The practical part contains the results of the data analysis of the incidence and causes of fraud, the main actors of fraud and conception of recommendations, which appears to be essential for the prevention of fraud in clinical trials.

The data analysis and participant observation show that during 107 GCP (Good Clinical Practice) audits conducted during the period of 2008–2013 in 22 countries, 14 revelations of fraud in clinical trials were identified, which represents 13.1 %. Most often fraud was committed by investigators, a total of 47.6 % of all observed groups of cheating clinical trial participants. The main causes that led investigators to commit fraud represent a lack of eligible patients, financial gain and personality traits.

Based on the results obtained during my research I highlighted in the practical part of my dissertation the ethical issues of deception and legal context. Finally, I draw attention to new ways to detect, prevent or at least minimize fraudulent practice.

Key words: clinical trials, clinical trials – audit, clinical trials – fraud, clinical trials – legal aspects of fraud, medical ethics, good clinical practice

OBSAH

ANOTACE

| | |
|--|----|
| 1 ÚVOD | 9 |
| 2 KLINICKÉ HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ | 11 |
| 2.1 VYMEZENÍ ZÁKLADNÍCH POJMŮ..... | 12 |
| 2.2 SPRÁVNÁ KLINICKÁ PRAXE (GOOD CLINICAL PRACTICE – GCP)..... | 16 |
| 2.3 KONTROLA KVALITY (QUALITY ASSURANCE/QUALITY CONTROL – QA/QC)..... | 17 |
| 2.4 MONITOROVÁNÍ KLINICKÝCH HODNOCENÍ..... | 18 |
| 2.5 GCP AUDIT..... | 19 |
| 2.6 GCP INSPEKCE..... | 23 |
| 2.6.1 GCP inspekce v České republice..... | 24 |
| 2.6.2 EU GCP inspekce..... | 25 |
| 2.6.3 FDA GCP inspekce..... | 27 |
| 2.7 POCHYBENÍ V KLINICKÉM HODNOCENÍ, GCP non-compliance..... | 33 |
| 3 PODVOD V KLINICKÉM HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ | 39 |
| 3.1 VYMEZENÍ POJMU..... | 39 |
| 3.1.1 Podvod jako etický problém..... | 39 |
| 3.1.2 Podvod z právního pohledu..... | 40 |
| 3.1.3 Podvod v klinickém hodnocení..... | 41 |
| 3.2 PODVOD A ČEST..... | 43 |
| 3.3 KDO A PROČ SE DOPOUŠTÍ PODVODU V KLINICKÉM HODNOCENÍ... .. | 45 |
| 3.3.1 Subjekt hodnocení..... | 45 |
| 3.3.2 Zkoušející..... | 46 |
| 3.3.3 Spoluzkoušející, studijní koordinátoři, všeobecné sestry..... | 49 |
| 3.3.4 Monitor..... | 49 |
| 3.3.5 Zadavatel, smluvní výzkumná organizace (CRO)..... | 50 |
| 3.3.6 Data manažer, statistik, autor závěrečné zprávy..... | 51 |
| 3.4 FREKVENCE PODVODŮ VE VÝZKUMU..... | 51 |
| 3.5 NEJČASTĚJŠÍ PODVODY V KLINICKÉM HODNOCENÍ..... | 52 |
| 3.6 DŮSLEDKY PODVODŮ V KLINICKÉM HODNOCENÍ..... | 56 |
| 3.7 ŘEŠENÍ PODVODŮ V KLINICKÉM HODNOCENÍ..... | 59 |
| 3.8 PREVENCE PODVODŮ..... | 60 |

| | |
|--|----|
| 4 ETICKÉ ASPEKTY KLINICKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ | |
| PŘÍPRAVKŮ | 63 |
| 4.1 NORIMBERSKÝ KODEX | 63 |
| 4.2 ŽENEVSKÁ DEKLARACE | 64 |
| 4.3 MEZINÁRODNÍ KODEX LÉKAŘSKÉ ETIKY | 64 |
| 4.4 HELSINSKÁ DEKLARACE | 65 |
| 4.5 BELMONTSKÁ ZPRÁVA | 67 |
| 4.6 MEZINÁRODNÍ ETICKÉ SMĚRNICE PRO BIOMEDICÍNSKÝ VÝZKUM ZAHRNÚJÍCÍ LIDSKÉ SUBJEKTY (CIOMS) | 68 |
| 4.7 ETICKÉ KOMISE | 69 |
| 4.7.1 Vznik etických komisí v Evropě | 70 |
| 4.7.2 Historie etických komisí v České republice | 71 |
| 4.7.3 Role etických komisí v současnosti | 73 |
| 4.8 PROVOZNÍ DOPORUČENÍ PRO ETICKÉ KOMISE, KTERÉ POSUZUJÍ BIOMEDICÍNSKÝ VÝZKUM | 75 |
| 4.9 APLIKOVANÁ ETIKA A ETIKA VÝZKUMU | 75 |
| 4.9.1 Vymezení pojmu etika | 76 |
| 4.9.2 Role hodnot v jednání člověka | 78 |
| 4.9.3 Etika klinického výzkumu | 81 |
| 4.9.4 Hlavní etická úskalí v klinickém hodnocení | 83 |
| 5 PRÁVNÍ NORMY VZTAHUJÍCÍ SE KE KLINICKÉMU HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ | 86 |
| 5.1 PRÁVNÍ NORMY USA A EVROPSKÉ UNIE | 86 |
| 5.1.1 2001/20/EC - Clinical Trial Directive (Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES) | 87 |
| 5.1.2 2005/28/EC - GCP Directive (Směrnice Komise 2005/28/ES) | 88 |
| 5.1.3 Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Úmluva o lidských právech a biomedicíně) | 88 |
| 5.1.4 ICH Guideline for Good Clinical Practice E6 (Směrnice správné klinické praxe ICH E6) | 90 |
| 5.2 PRÁVNÍ NORMY V ČESKÉ REPUBLICE | 90 |
| 5.2.1 Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů | 90 |

| | |
|--|------------|
| 5.2.2 Vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků..... | 91 |
| 5.2.3 Pokyny Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL)..... | 91 |
| 5.3 Vztah etiky a práva..... | 93 |
| 6 PRAKTICKÁ ČÁST..... | 96 |
| 6.1 ÚVOD..... | 96 |
| 6.2 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE..... | 96 |
| 6.3 METODY VÝZKUMU..... | 97 |
| 6.3.1 Vzorek dat..... | 97 |
| 6.3.2 Zdroj dat..... | 97 |
| 6.3.3 Metodika výzkumu..... | 99 |
| 6.3.4 Sběr dat..... | 101 |
| 6.3.5 Analýza a zpracování dat..... | 102 |
| 6.4 VÝSLEDKY VÝZKUMU..... | 103 |
| 6.4.1 Analýza četnosti podvodů v klinických hodnoceních..... | 103 |
| 6.4.2 Kdo se dopouští podvodu v klinickém hodnocení nejčastěji?..... | 111 |
| 6.4.3 Analýza příčin podvodného jednání u zkoušejících..... | 120 |
| 6.4.4 Analýza příčin podvodného jednání u spoluzkoušejících..... | 130 |
| 6.4.5 Analýza příčin podvodného jednání u studijních koordinátorů a všeobecných sester..... | 140 |
| 6.4.6 Analýza příčin podvodného jednání u monitorů klinických hodnocení..... | 150 |
| 6.4.7 Vliv dostupnosti lékařské péče na podvodné jednání v klinickém hodnocení..... | 161 |
| 6.4.8 Celkové shrnutí výsledků..... | 162 |
| 6.4.9 Slabé stránky výzkumu a „slepé“ cesty..... | 163 |
| 6.5 DOPORUČENÍ PRO KONKRÉTNÍ SKUPINY ODPOVĚDNÝCH OSOB ČI SKUPIN..... | 164 |
| 7 DISKUSE..... | 183 |
| ZÁVĚR..... | 189 |
| SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY..... | 194 |

1 ÚVOD

Klinické hodnocení léčivých přípravků neodmyslitelně patří k současné medicíně. Výzkum a vývoj léčivých přípravků přináší nové možnosti léčby a tento trend je podporován nejen lékaři, ale zejména farmaceutickými firmami, jež se podílejí na vývoji nových léků ve značné míře. Léčivé přípravky, které úspěšně prošly klinickými hodnoceními a jsou zaregistrovány národními kontrolními úřady (Regulatory Authorities – RA, regulační autorita), např. v České republice Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL), přinášejí nejen nové terapeutické možnosti pro lékaře a jejich pacienty, avšak také nezanedbatelné zisky farmaceutickým firmám.

Jako naléhavé téma procesu vývoje nových léčivých přípravků před námi zcela logicky vyvstala také otázka kontroly jeho kvality. Legislativa Evropské unie (EU), jakož i národní legislativy členských států, ukládají zadavatelům klinického hodnocení léčivých přípravků povinnost kontroly kvality jeho provádění. Přesto se lze setkat s jednáním, a to nikoli ojediněle, kdy se kontrola neprovádí na dostačující úrovni, případně, že se některé nechtěné výsledky provedené kontroly obratně zakrývají. V předložené disertační práci se budu zabývat mimo jiné také důvody, které k takovému jednání vedou.

Nelze ani odhadnout, jak závažná rizika hrozí nejen subjektům klinického hodnocení (subjekt klinického hodnocení je účastník, který je testovaným léčivým přípravkem v klinickém hodnocení léčen), ale také nezanedbatelné skupině pacientů v případě, že je takový léčivý přípravek, který prošel zmanipulovaným procesem svého vývoje, následně zaregistrován pro použití do běžné terapeutické praxe.

Ve své praxi klinického auditora se opakovaně setkávám s neobvyklými či nesprávnými praktikami některých účastníků klinického hodnocení, které nejenže jsou protiprávní, ale zejména jsou eticky neslučitelné s morálními zásadami společnosti. Tématu podvodu v klinickém hodnocení se věnuji mnoho let a aktivně se při své práci či přednáškách dotazuji různých účastníků klinických hodnocení na zkušenosti s podvody v jejich práci. Je zarážející a alarmující, jak je tato zkušenost častá. Problematiku podvodu v klinickém hodnocení z pohledu etiky a práva jsem si proto zvolila jako základní téma své výzkumné práce.

Předložená disertační práce má jednak teoretickou, jednak praktickou část. Obsahem teoretické části je vymezení základních pojmů vztahujících se ke klinickému

hodnocení, definování pojmu podvod v klinickém hodnocení, charakteristika jeho příčin a důsledků, připomenutí historického vývoje etických předpisů ve výzkumu, přiblížení etické problematiky související s výzkumem zahrnujícím lidské subjekty, výčet právních norem vztahujících se k dané problematice a pojednání o vztahu etiky a práva.

Obsahem praktické části jsou výsledky vlastního výzkumného šetření, jehož hlavním cílem bylo provést analýzu četnosti podvodů v klinickém hodnocení z daného vzorku shromážděných dat, identifikovat hlavní aktéry podvodů a provést analýzu příčin, které vedly účastníky klinických hodnocení k podvodnému jednání. V praktické části jsem se rovněž snažila detekovat stávající problémy, a to zejména s důrazem na etickou stránku věci. Jistě bude nutné dílčí témata dále rozpracovat a některá z nich podle naléhavosti a důležitosti také navrhuji jako východiska pro další výzkum. I na základě získaných, a v této chvíli dílčích, výsledků je možné vypracovat určitá doporučení pro konkrétní skupiny odpovědných osob či skupin, které se na klinickém hodnocení léčivých přípravků podílejí, což jsem také učinila. Závěrem jsem upozornila na nové možnosti jak odhalit, předcházet nebo alespoň minimalizovat podvodné jednání v praxi.

Chtěla bych v úvodu své práce zdůraznit, že si nesmírně vážím práce těch výzkumníků, lékařů a dalších účastníků klinického výzkumu, kteří se této nezbytné činnosti věnují poctivě, svědomitě a pečlivě. Naštěstí je takových pracovníků mnohem více než těch, kteří renomé klinického výzkumu a vývoje poškozují svým nepoctivým jednáním. To ovšem neznamená, že je vhodné přehlížet nebo zastírat podvody. Ti, kteří se jich dopouštějí, totiž snižují prestiž nejen poctivých výzkumníků, ale vrhají špatné světlo na celý klinický výzkum. Pokud se o některých podvodech dovídá z médií i laická veřejnost, lze předpokládat, že při nevyvážených mediálních prezentacích, které o dobře provedeném klinickém výzkumu mlčí, ubude i těch, kteří jsou ochotni se klinických výzkumů účastnit.

2 KLINICKÉ HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Pokrok v medicíně byl v celé její historii vázán na výzkum a vývoj nových diagnostických a terapeutických možností. Klinická hodnocení léčivých přípravků představují v lékařském výzkumu klíčovou oblast, bez nichž si výzkum nelze představit.

V dosud projednávaném (leden 2014) novém návrhu nařízení Evropského parlamentu a Rady o klinických hodnoceních léčivých přípravků je uvedeno, že v EU je každý rok požádáno o přibližně 4 400 klinických hodnocení, z nichž přibližně 60 % zadávají farmaceutické firmy a 40 % další zúčastněné strany, například zástupci akademické obce. Přibližně 24 % všech klinických hodnocení tvoří mnohonárodní klinická hodnocení, která jsou prováděna nejméně ve dvou členských státech, a ve kterých je zařazeno přibližně 67 % všech subjektů hodnocení zapojených do klinického hodnocení v EU.⁵⁶

Z uvedených údajů jednoznačně vyplývá naléhavá potřeba zajistit, aby se data sbírala ve všech klinických centrech za stejných podmínek, aby byla srovnatelná, spolehlivá, věrohodná a validní. Z těchto důvodů je nesmírně důležitá nejen koordinovaná spolupráce a kontrola mezi jednotlivými členskými státy, ale také stanovení etických pravidel a právních norem, které jsou závazné pro všechny členské země EU.

V České republice bylo v roce 2012 podáno celkem 414 žádostí o povolení/ohlášení klinického hodnocení, z nichž 14 klinických hodnocení bylo předloženo nekomerčními subjekty (akademický výzkum).⁹⁵

V současnosti probíhá v České republice podle databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv ve všech indikačních skupinách celkem 1 161 klinických hodnocení (údaj je platný ke dni 29. 1. 2014). Uvedený počet zahrnuje všechna probíhající klinická hodnocení schválená od účinnosti zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), tj. od 31. 12. 2007 a nezahrnuje bioekvivalenční studie a klinická hodnocení, v nichž dochází k prvnímu podání léčivé látky člověku.

2.1 Vymezení základních pojmů

Požadavky pro provádění klinického hodnocení léčivých přípravků v České republice jsou přesně stanoveny v zákoně č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) a ve vyhlášce č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků.

Další významnou část norem vztahujících se ke klinickému hodnocení tvoří pokyny pro klinická hodnocení, známé po zkratku KLH, které jsou podzákonnou normou Státního ústavu pro kontrolu léčiv (i když je uvedena zkratka běžně používána jako ekvivalent pro uvedené pokyny, nenašla jsem ani v odborných materiálech její plné znění a je patrně odvozená z Klinického Hodnocení Léčiv).

Všechny pojmy, s kterými se je možné v mé disertační práci setkat, uvádím v této části tak, jak jsou ve výše uvedených právních normách charakterizovány. V praxi se u některých pojmů používají anglické ekvivalenty častěji než v českém jazyce, uvádím proto rovněž jejich anglickou verzi.

Klinickým hodnocením humánních léčivých přípravků se podle zákona č. 378/2007 rozumí „systematické testování jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků v jednom nebo několika místech v České republice, popřípadě dalších členských státech Evropské unie prováděné na subjektech hodnocení za účelem

1. zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické účinky,
2. stanovit nežádoucí účinky,
3. studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování jednoho nebo několika hodnocených léčivých“.

(Zákon č. 378/2007 Sb. § 51, odst. 2 písmeno a)

V dosud projednávaném novém návrhu nařízení Evropského parlamentu a Rady o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků se rozlišují pojmy klinická studie a klinické hodnocení, které jsou v současnosti laickou a někdy i odbornou veřejností volně zaměňovány, přestože je v naší legislativě používán pouze termín klinické hodnocení. Podle nového návrhu nařízení představují klinická hodnocení podskupinu klinických studií, při kterých hodnocené léčivé přípravky nejsou registrovány nebo nejsou používány v souladu s podmínkami registrace nebo léčebná strategie subjektu hodnocení nespadá do běžné klinické praxe.⁵⁶

Hodnoceným léčivým přípravkem „je léková forma léčivé látky nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (placebo), které se testují nebo používají pro srovnání v klinickém hodnocení; hodnoceným léčivým přípravkem může být i již registrovaný léčivý přípravek, pokud se používá nebo zhotovuje (včetně změn složení lékové formy nebo obalu) způsobem, který se liší od registrované podoby léčivého přípravku, nebo pokud se používá pro neregistrovanou indikaci nebo za účelem získání dalších informací o registrované variantě léčivého přípravku“.

(Zákon č. 378/2007 Sb. § 51, odst. 2 písmeno c)

Subjektem hodnocení je „fyzická osoba, která se účastní klinického hodnocení, buď jako příjemce hodnoceného léčivého přípravku, nebo jako člen srovnávací nebo kontrolní skupiny, kterému není hodnocený léčivý přípravek podáván“.

(Zákon č. 378/2007 Sb. § 51, odst. 2 písmeno g)

Informovaný souhlas je vyjádření projevu vůle člověka, který je vyzván nebo se sám přihlásí k účasti v klinickém hodnocení. „Jedná se o proces, ve kterém subjekt hodnocení dobrovolně potvrzuje svou ochotu podílet se na konkrétním klinickém hodnocení poté, co byl informován o všech aspektech klinického hodnocení, které jsou důležité pro rozhodnutí subjektu zúčastnit se studie.“

(Zákon č. 378/2007 Sb. § 51, odst. 2 písmeno h)

Subjekt hodnocení musí být informován ústně, musí však obdržet také písemné informace (poučení subjektu hodnocení), které bylo předem schváleno národním kontrolním úřadem (v České republice SÚKL) a příslušnou etickou komisí. Dále mu musí být zodpovězeny všechny jeho otázky a musí mít dostatek času na to, aby své rozhodnutí řádně zvážil. Udělení informovaného souhlasu je nutné následně dokumentovat formou písemného, podepsaného a datovaného formuláře informovaného souhlasu, který musí vlastnoručně podepsat a datovat subjekt hodnocení nebo jeho zákonný zástupce (pokud není subjekt hodnocení způsobilý informovaný souhlas udělit) a lékař, který o klinickém hodnocení informoval.

(KLH-10 verze 1, 1.28)

Náležitosti, které musí obsahovat poučení subjektu hodnocení a informovaného souhlasu jsou uvedeny ve vyhlášce č. 226/2008 Sb. § 8 a v její příloze č. 2.

V připomínkách k dosud projednávanému novému návrhu Nařízení Evropského parlamentu a Rady o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků je v souladu s Helsinskou deklarací nově uvedeno, že subjekt hodnocení musí projevit svoji ochotu podílet se na klinickém hodnocení nikoli pouze dobrovolně, ale také svobodně.⁵⁷

Zkoušející (Clinical Investigator) je „lékař, který odpovídá za průběh klinického hodnocení v daném místě hodnocení klinického hodnocení v místě jeho realizace“.

(Zákon č. 378/2007 Sb. § 52, odst. 2)

„Provádí-li na pracovišti klinické hodnocení celý tým, je zkoušejícím odpovědný vedoucí týmu a je možné jej označit jako hlavního zkoušejícího.“

(KLH-10 verze 1, 1.34)

Spoluzkoušející je „každý člen týmu klinického hodnocení, který je zkoušejícím určen a na kterého (hlavní) zkoušející dohlíží v místě provádění klinického hodnocení při vykonávání klíčových úkonů týkajících se klinického hodnocení a/nebo při provádění důležitých rozhodnutí ve vztahu ke studii (např. neatestovaní lékaři, stážisté a vědečtí pracovníci)“.

(KLH-10 verze 1, 1.56)

Zadavatelem (Sponsor) klinického hodnocení je „fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování klinického hodnocení“.

(Zákon č. 378/2007 Sb. § 51, odst. 2 písmeno d)

Smluvní výzkumnou organizací (Contract Research Organization – CRO) je „fyzická nebo právnická osoba ve smluvním vztahu k zadavateli, která zajišťuje plnění jedné nebo více činností nebo funkcí zadavatele vztahujících se ke klinickému hodnocení“.

(Vyhláška č. 226/2008 Sb. § 1, odst. 2 písmeno f)

Protokolem klinického hodnocení je „dokument, který popisuje cíl, plán, metodologii, statistické rozvahy a organizaci klinického hodnocení, a to včetně jeho případných následných verzí a dodatků“.

(Zákon č. 378/2007 Sb. § 51, odst. 2 písmeno f)

Zdrojové údaje (Source data) jsou „všechny informace v původních záznamech a ověřených kopiích původních záznamů o klinických nálezech, pozorováních či jiných činnostech v klinickém hodnocení, které jsou nezbytné pro rekonstrukci a hodnocení studie. Zdrojové údaje jsou obsaženy ve zdrojových dokumentech (původní záznamy nebo ověřené kopie)“.

(KLH-10 verze 1, 1.51)

Zdrojové dokumenty (Source documents) jsou „původní dokumenty, údaje a záznamy (např. zprávy z hospitalizace, včetně teplotních tabulek, úřední záznamy, záznamy o laboratorních vyšetřeních, epikrízy, deníky subjektů hodnocení, formuláře hodnotících škál či formuláře dotazníků, záznamy o výdeji léků z lékárny, údaje získané z automatických přístrojů, ověřené kopie nebo přepisy, mikrofiše, fotografické negativy, mikrofilmy, magnetická média, RTG snímky, chorobopisy subjektů hodnocení a záznamy uchovávané v lékárnách, laboratořích a medicínsko-technických odděleních, které se podílejí na klinickém hodnocení“.

(KLH-10 verze 1, 1.52)

Zdrojové dokumenty tvoří nejdůležitější část kontroly kvality provádění klinických hodnocení, bez nichž není možné ověřit a potvrdit validitu, integritu a důvěryhodnost dat.

Záznamy subjektu hodnocení (Case Report Form – CRF) jsou „dokumenty v listinné, obrazové nebo elektronické podobě určené k zaznamenávání všech informací, které jsou podle protokolu klinického hodnocení předávány zadavateli o každém subjektu hodnocení“.

Porovnávání údajů uvedených v záznamech subjektů hodnocení a zdrojových dokumentů tvoří hlavní náplň práce monitora klinických hodnocení.

(Vyhláška č. 226/2008 Sb. §1, odst. 2 písmeno e)

2.2 Správná klinická praxe (Good Clinical Practice – GCP)

Pod pojmem správná klinická praxe rozumíme „soubor mezinárodně uznávaných etických a vědeckých požadavků na jakost, které musí být dodržovány při navrhování, provádění, zaznamenávání a předkládání zpráv o klinických hodnoceních s účastí lidských subjektů. Dodržování této správné praxe zaručuje ochranu práv, bezpečnosti a věrohodnost výsledků klinického hodnocení“.

(Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES, čl. 1, odst. 2)

Směrnice správné klinické praxe ICH E6³², byla vydána Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH) v roce 1996.

Zásady správné klinické praxe jsou pro Českou republiku součástí právního řádu a shrnuje je pokyn Státního úřadu pro kontrolu léčiv KLH-10 verze 1 následovně (doslovně převzatý výtah textu):

1. Klinická hodnocení by měla být prováděna v souladu s etickými principy, které vycházejí z Helsinské deklarace, a které jsou v souladu se správnou klinickou praxí a s právními předpisy.
2. Před tím, než je klinické hodnocení zahájeno, je nutno zvážit předvídatelná rizika a nevýhody v porovnání s očekávaným prospěchem pro jednotlivé subjekty hodnocení a pro společnost. Studie může být zahájena a prováděna jen tehdy, ospravedlňuje-li očekávaný prospěch dané riziko.
3. Práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení jsou nejdůležitějšími hledisky a měly by převažovat nad zájmy vědy a společnosti.
4. Dostupné neklinické a klinické informace o hodnoceném přípravku by měly být dostatečné pro opodstatnění navrhovaného klinického hodnocení.
5. Klinická hodnocení by měla být vědecky spolehlivá a popsána formou přesného a podrobného protokolu.
6. Klinické hodnocení by mělo být prováděno v souladu s protokolem, který byl předložen a odsouhlasen/doporučen etickou komisí před zahájením klinického hodnocení.
7. Za poskytovanou lékařskou péči a lékařská rozhodnutí týkající se subjektů hodnocení by měl být vždy odpovědný kvalifikovaný lékař.

8. Každá osoba podílející se na provádění klinického hodnocení by měla být kvalifikována svým vzděláním, praxí a zkušenostmi pro provádění příslušných úkolů.
9. Od každého subjektu by měl být před účastí v klinickém hodnocení získán dobrovolný informovaný souhlas.
10. Všechny informace o klinickém hodnocení by měly být zaznamenávány, zpracovávány a uchovávány tak, aby bylo umožněno jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování.
11. Důvěrnost záznamů, které by mohly identifikovat subjekty hodnocení, by měla být chráněna, při respektování soukromí a zásad důvěrnosti ve shodě s právními předpisy.
12. Výroba, manipulace a skladování hodnocených léčiv by měly být v souladu s příslušnými směnicemi správné výrobní praxe (Good manufacturing practice – GMP). Použití hodnocených léčiv by mělo být v souladu se schváleným protokolem.
13. Měly by být zavedeny postupy jistění jakosti ve vztahu ke všem aspektům klinického hodnocení.³⁹

2.3 Kontrola kvality (Quality Assurance/Quality Control – QA/QC)

K zajištění validity a integrity dat z klinického hodnocení je důležitá pravidelná kontrola při jejich získávání. Legislativa ukládá zadavateli klinického hodnocení povinnost „zajistit zavedení a udržování systémů zabezpečování a řízení jakosti a používání písemně zpracovaných standardních pracovních postupů zaručujících, že klinické hodnocení, včetně provádění s ním souvisejících laboratorních zkoušek a zacházení s údaji, bude prováděno a údaje budou získávány, dokumentovány, zpracovávány, vyhodnocovány a hlášeny v souladu s protokolem, zásadami správné klinické praxe a jinými právními předpisy, aby byla zajištěna jejich věrohodnost a správnost. V případě, že se provádění klinického hodnocení účastní smluvní výzkumná organizace nebo jiný subjekt, mají tyto zaveden systém zabezpečování a řízení jakosti obdobně jako zadavatel“.

(Vyhláška č. 226/2008 Sb. § 12, odst. 1)

Zabezpečování jakosti – Quality Assurance (QA) „jsou všechny plánované a systematické postupy, které mají zajistit, že klinické hodnocení je prováděno a údaje z klinického hodnocení získávány, zaznamenávány a hlášeny v souladu se správnou klinickou praxí a právními předpisy“.

(KLH-10 verze 1, 1.46)

Řízení jakosti – Quality Control (QC) jsou „pracovní postupy a činnosti zajišťující v rámci systému zabezpečování jakosti ověření, že byly splněny požadavky kladené na jakost všech činností vztahujících se ke klinickému hodnocení“.

(KLH-10 verze 1, 1.47)

Hlavním důvodem k provádění pravidelné kontroly klinických hodnocení je ověřit:

- Zajišťování bezpečnosti a ochrany práv subjektů hodnocení
- Kvalitu, integritu a validitu dat
- Řádný průběh klinického hodnocení a jeho soulad s legislativními požadavky, správnou klinickou praxí a studijní dokumentací
- Vhodnost a organizaci klinického centra, zařízení a personálu v návaznosti na konkrétní klinické hodnocení

Mezi další důvody provádění kontroly kvality patří identifikace systémových chyb a nesprávných procesů, identifikace chyb osob, které se systémem pracují a v neposlední řadě také odhalení podvodů nebo pokusů o podvod.^{45, s. 83}

2.4 Monitorování klinických hodnocení

Nejčastější způsob kontroly průběhu klinického hodnocení je monitorování, jehož pravidelné zajištění je povinností zadavatele.

KLH-10 verze 1 definuje monitorování jako „dohled nad průběhem klinického hodnocení včetně zajištění, že je prováděno, zaznamenáváno a hlášeno v souladu s protokolem, standardními pracovními postupy, správnou klinickou praxí a právními

předpisy³⁹. Tento dohled zajišťuje monitor, který kontroluje nejen správnost zaznamenávaných údajů, ale také práva a bezpečnost pacientů zařazených do klinického hodnocení a zajišťuje kontakt mezi zadavatelem klinického hodnocení a zkoušejícím.³⁹

Četnost, rozsah a způsob monitorování zajišťuje zadavatel, který v příslušných standardních operačních postupech určuje obecné pokyny pro monitory. V manuálu pro monitory (Monitoring Manual) jsou dále specifikovány konkrétní pokyny pro určité klinické hodnocení. Povinnosti monitora klinických hodnocení jsou podrobně popsány ve vyhlášce č. 226/2008 Sb. § 25 a ve Směrnici správné klinické praxe ICH E6 v kapitole 5.18.

Důsledná a kvalitní práce monitora je v průběhu klinického hodnocení velmi důležitá. Monitor při svých pravidelných návštěvách musí nejen zajistit a ověřit, zda je klinické hodnocení řádně prováděno podle předpisů, správné klinické praxe a protokolu klinického hodnocení a údaje správně zaznamenávány. Musí především detekovat diskrepance, odchylky a nesprávné postupy či údaje, musí je také včas a vhodně zaznamenat, poradit s jejich odstraněním, případně studijnímu týmu opětovně poskytnout přiměřený trénink. Závažné problémy musí včas ohlásit nadřízeným a diskutovat nejlepší řešení vzniklé situace. V klinickém centru má dále povinnost zpětně zkontrolovat, zda všechny navržené a provedené korekce byly uskutečněny správně. Mezi neméně důležité povinnosti monitora patří pravidelná kontrola materiálu, který je používán v průběhu klinického hodnocení, kontrola doby použitelnosti hodnoceného léčivého přípravku, jeho řádného uchování dle instrukcí zadavatele a kontrola zacházení s hodnoceným léčivem. Podrobně o monitorování klinického hodnocení pojednává publikace Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení.^{45, s. 49-74}

2.5 GCP AUDIT

Kromě pravidelných monitorovacích návštěv a předem naplánovaných interních kontrolních činností zadavatele, je součástí systémů zabezpečování a řízení jakosti rovněž nezávislý GCP audit. „Za audit se považuje systematické a na zadavateli nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení,

jež má určit, zda byly realizovány činnosti vztahující se ke klinickému hodnocení a zda byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny údaje podle protokolu, standardních pracovních postupů zadavatele, správné klinické praxe a souvisejících právních předpisů.“

(Vyhláška č. 226/2008 Sb. § 22, odst. 1)

GCP audit může probíhat v kterékoli fázi klinického vývoje léčivého přípravku a u kteréhokoli účastníka výzkumu, např. u zadavatele, smluvní výzkumné organizace, dodavatele služeb či zkoušejícího, a to v procesu přípravy klinického hodnocení, v jeho průběhu, ale také po ukončení klinického hodnocení během doby archivování dokumentů. V období přípravy klinického hodnocení se provádí kontrola studijní dokumentace, organizují se systémové audity všech plánovaných účastníků a identifikují se systémové chyby. V průběhu klinického hodnocení jsou nejčastější GCP audity v klinických centrech, tzv. »On-site« audity, které detailněji popisují níže a jejichž výsledky jsem se zabývala ve svém výzkumu. V současné době se klade velký důraz taktéž farmakovigilanční audity, které jsou zaměřené na bezpečnost subjektů hodnocení a detailní kontrolu všech dostupných informací o rizicích léčivých přípravků. Dále probíhají audity studijní dokumentace zadavatele, smluvní výzkumné organizace a audity dodavatelů služeb, například centrální biochemické a hematologické laboratoře, poskytovatele a správce elektronické databáze apod. Ve fázi zpracování dat se kontroluje databáze dat, postup statistického zpracování dat, počítačový systém a jeho zabezpečení a závěrečná zpráva.

Podle kauzality se audity dělí na rutinní audity, které jsou předem naplánovány, dále nařízené audity (angl. »For Cause« neboli directed audit), které probíhají při podezření z non-compliance či podvodu, a předinspekční audity před hlášenou inspekcí regulační autority k ověření připravenosti na inspekci.^{45, s. 80-81}

Auditor se při vlastní kontrole v klinickém centru zaměřuje na povinnosti a odpovědnosti jednotlivých účastníků výzkumného týmu, na jejich kvalifikaci, zkušenosti a trénink a ověřuje, zda je delegování dílčích činností na jednotlivé členy týmu odpovídající. Dále se auditor zaměřuje na záznamy o subjektech hodnocení, např. zda jsou informované souhlasy datovány a podepsány subjektem hodnocení a náležitě delegovanou osobou, na způsob získávání informovaných souhlasů a jeho řádné zdokumentování ve zdrojové dokumentaci subjektů hodnocení. Klade se důraz na to, zda byl subjekt hodnocení o klinickém hodnocení náležitě poučen. Helena Haškovcová, iniciátorka vzniku lékařské etiky jako samostatné lékařské disciplíny

u nás, zdůrazňuje rozdíl v obsahu pojmů »informovat a poučit« a upozorňuje, „že informovaný pacient ještě nemusí být poučený“.^{28, s. 34} V této souvislosti uvádí Marta Munzarová, významná reprezentantka lékařské etiky, příklad studie, která se zabývala rozsahem pochopení informovaného souhlasu v klinických hodnoceních. Prokázalo se v ní, že „ačkoliv se většina nemocných domnívala, že všemu porozuměli, skutečnost byla podstatně odlišná“.^{54, s. 48}

Auditor během auditu také prověří záznamy o náboru, zařazení a identifikaci subjektů hodnocení. Velká pozornost je věnována kontrole zařazovacích a vylučovacích kritérií a dodržování protokolu klinického hodnocení. Důležitou částí auditu je kontrola záznamů nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod, záznamů o všech změnách souběžných onemocnění, o změnách dávkování doplňkové a průvodní léčby. Prověří se taktéž významné odchylky laboratorních hodnot, případně záznamy o úmrtí. V průběhu auditu je ověřován soulad údajů zaznamenaných v záznamových listech subjektů hodnocení, které jsou dnes již z velké části v elektronické podobě, s údaji uvedenými ve zdrojové dokumentaci a probíhá kontrola správnosti, úplnosti a aktuálnosti zaznamenávaných údajů. Dále auditor prověřuje zacházení s hodnoceným léčivým přípravkem a kontroluje, zda jsou podmínky uchovávání a přístup k hodnocenému léčivu v souladu s pokyny zadavatele a zda jsou výdej a navrácení léčivého přípravku náležitým způsobem kontrolovány a dokumentovány. Auditor také prověřuje, zda jsou v klinickém centru k dispozici zařízení a přístroje nutné pro dané klinické hodnocení, zda jsou kalibrované a splňují podmínky pro bezpečné a řádné provádění klinického hodnocení a zda probíhají jejich pravidelné revize. V průběhu auditů je taktéž kontrolována aktuálnost a úplnost studijní dokumentace, její uložení a přístup k ní. V neposlední řadě auditor ověřuje zacházení s biologickým materiálem (odběr, označování, uskladňování a transport vzorků) a prověřuje se také systém elektronického zacházení s údaji a stupeň jejich zabezpečení (ochrana před neoprávněným přístupem k údajům, dokumentování jejich změn a zálohování dat).³⁵

Audit v klinickém centru je ukončen závěrečnou diskusí auditora a auditovaných osob o poznatcích získaných během auditu, o nalezených chybách, nesrovnalostech, odchylkách, opomenutích či nečitelnostech zápisů v kontrolovaných dokumentech.^{45, s. 82-83}

Po ukončení GCP auditu vypracuje auditor zprávu o auditu, ve které jsou uvedeny informace o průběhu, rozsahu a cílech auditu, o standardech vůči kterým byl

audit proveden a podstatnou část tvoří detailní vyhodnocení zjištěných nálezů. „Nezbytnou součástí zprávy o auditu je rovněž posouzení souladu se správnou klinickou praxí. Zpráva o auditu se archivuje s důvěrnými dokumenty a rutinně se nepředkládá regulační autoritě. Po každém auditu se vystaví certifikát o auditu, který obdrží zadavatel auditu, a jenž je uložen společně se studijní dokumentací v klinickém centru.“³⁵

Dle závažnosti nálezu a jeho vlivu na kvalitu provádění klinického hodnocení dělíme nálezy do tří kategorií, které jsou velmi podobně klasifikovány také při posuzování pozorovaných nálezů v průběhu EU GCP inspekci (tabulka č. 1).

Tabulka 1: Klasifikace nálezů při auditech^{45, s. 84}

| I. Nezávažné nálezy (Minor Audit Findings) | II. Závažné nálezy (Major Audit Findings) | III. Kritické nálezy (Critical Audit Findings) |
|---|---|---|
| Jedná se o nezávažné odchylky od protokolu, právních norem, standardních operačních postupů (SOP) a správné klinické praxe, které neovlivní kvalitu klinického hodnocení a neohrozí bezpečnost subjektů hodnocení. | Jedná se o závažné odchylky od protokolu, právních norem, SOP a správné klinické praxe, které bezprostředně neovlivňují kvalitu klinického hodnocení, tj. validitu dat, a neohrožují bezpečnost subjektů hodnocení, avšak mohly by v případě, že by nebyla provedena jejich korekce. | Jedná se o závažné odchylky od protokolu, právních norem, SOP a správné klinické praxe, které by mohly ovlivnit validitu dat a ohrožují bezpečnost subjektů hodnocení. Jejich korekce již většinou není možná. |

Při posuzování závažnosti pozorovaných nálezů a zařazení do příslušné kategorie musí auditor individuálně zvážit všechny okolnosti a možné souvislosti každého nálezu, posoudit jeho vliv jak na bezpečnost subjektů hodnocení, tak na validitu dat a vyhodnotit také odstranitelnost i počet jednotlivých nálezů.^{45, s. 84}

Četnost GCP auditů zajišťuje zadavatel a vychází z předem připraveného plánu auditů (rutinní audity) a potřeby (nařízené audity). Z mých zkušeností vyplývá, že se nejen četnost, ale také důraz na kvalitu auditů u rozličných zadavatelů velmi liší. Žádné údaje, které by statisticky vyhodnocovaly počet auditů v České republice, případně v EU, v závislosti na jednotlivých zadavatelích nebo počtu klinických hodnocení nejsou k dispozici. Rovněž nejsou k dispozici žádné statistické údaje týkající se nálezů získaných v průběhu GCP auditů. V předložené disertační práci

vycházím z těchto důvodů pouze z dat podložených svými osobními zkušenostmi nezávislého klinického auditora.

Provedení GCP auditu neznamena, že se nedostatečně připravené nebo nesprávně či neeticky prováděné klinické hodnocení automaticky promění na kvalitní a věrohodné. Odhalením problémových oblastí a následnými odstraněním nedostatků však představuje účinný prostředek ověření a zajištění souladu s legislativními požadavky, se zásadami správné klinické praxe a s protokolem klinického hodnocení.^{45, s. 94}

2.6 GCP INSPEKCE

Podle Směrnice 2001/20/ES je GCP inspekci „činnost příslušného orgánu daného členského státu, kterou provádí jmenovaní inspektoři v místech dotčených prováděním klinického hodnocení, zejména v místě či místech hodnocení, v místě výroby hodnoceného léčivého přípravku, v jakékoliv laboratoři používané pro analýzy při klinickém hodnocení a/nebo v prostorách zadavatele, za účelem ověření souladu s ustanoveními pro správnou klinickou praxi“.

(Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES, čl. 15, odst. 1)

Jedná se o „činnost kontrolních úřadů spočívající v provádění úředních kontrol dokumentů, zařízení, záznamů a dalších zdrojů, o kterých úřad soudí, že se vztahují ke klinickému hodnocení. Tato činnost může být realizována v místě klinického hodnocení, v zařízeních zadavatele a/nebo smluvní výzkumné organizace nebo v jiných zařízeních, která kontrolní úřad považuje za vhodné“.

(KLH-10 verze 1, 1.29)

Legislativa EU klade na dozorčí činnosti nad dodržováním správné klinické praxe značný důraz a inspekční procedury jsou v rámci EU harmonizovány za účelem vzájemného uznávání výsledků inspekce v rámci členských států. Inspekční postupy jsou popsány v článku 23 Směrnice 2005/28/ES. V článku 30 odst. 2 Směrnice 2005/28/ES je dále uvedeno, že „zpráva o inspekci je přístupná pouze zadavateli, přičemž musí být zajištěna ochrana důvěrných aspektů. Zpráva o inspekci může být dále k dispozici ostatním členským státům, etické komisi a agentuře, a to na jejich odůvodněnou žádost“.⁷⁹ Nálezy identifikované při EU GCP inspekci nejsou tedy

veřejně přístupné, na rozdíl od nálezů identifikovaných při FDA GCP inspekcích, které jsou zveřejněny na stránkách FDA (U.S. Food and Drug administration – regulační autorita v USA).

GCP inspekce se dělí na inspekce rutinní, které jsou ohlášeny předem, a inspekce na podnět, které mohou být uskutečněny kdykoli a u kteréhokoli účastníka klinického hodnocení bez ohlášení. Jsou prováděny inspektory FDA, dále inspektory EMA (European Medicines Agency – evropská regulační autorita) nebo inspektory národní regulační autority daného členského státu. Rozvíjí se také spolupráce mezi FDA a EMA, známá pod názvem „The Pilot EMA - FDA GCP Initiative^{74c}“, která má cíl harmonizovat inspekční postupy GCP inspektorů v USA a Evropské unii.

2.6.1 GCP inspekce v České republice

GCP inspektoři SÚKL provedli v roce 2012 podle zveřejněné výroční zprávy⁹⁵ celkem 26 inspekci správné klinické praxe, z toho 17 inspekci se týkalo etických komisí a dalších devět inspekci správné klinické praxe je ve výroční zprávě označeno jako »ostatní«. Ve zprávě je dále uvedeno, že ani v jednom případě nedošlo k porušení zákona. Podle sdělení odpovědných pracovníků SÚKL bylo 23 GCP inspekci z celkového počtu 26 ukončeno v roce 2012, z nichž sedm (7) bylo provedeno a ukončeno u zkoušejících.

V roce 2011 bylo provedeno inspektory SÚKL celkem 29 GCP inspekci a také u žádné z nich nedošlo k porušení zákona. V roce 2010 bylo provedeno celkem 25 GCP inspekci, z toho ve čtyřech případech došlo k porušení zákona.

Výroční zpráva SÚKL obsahuje pouze minimum informací týkajících se provedených GCP inspekci, což je v kontrastu s výročními zprávami, které zveřejnila regulační autorita USA či evropská regulační autorita.

Osobně považuji počet GCP inspekci prováděných inspektory SÚKL za velmi nízký. Vezmeme-li v úvahu celkové množství klinických hodnocení probíhajících v České republice (jak již bylo uvedeno v úvodu kapitoly, podle databáze SÚKL probíhá ke dni 29. 1. 2014 celkem 1 161 klinických hodnocení schválených v období od 31. 12. 2007), pouze sedm (7) GCP inspekci z celkového počtu 23, které byly v roce 2012 ukončeny, bylo provedeno v místě hodnocení u zkoušejících, což činí

přibližně 30,43 % z celkového počtu GCP inspekcí a 0,6 % z celkového počtu klinických hodnocení probíhajících v České republice.

2.6.2 EU GCP inspekce

Z výroční zprávy EMA za rok 2012 vyplývá, že EMA provedla v roce 2012 celkem 71 GCP inspekcí, z toho 26 na území Evropy. V regionu Asie a Blízkého východu bylo provedeno celkem 11 EU GCP inspekcí a v Africe pouze jedna (1).

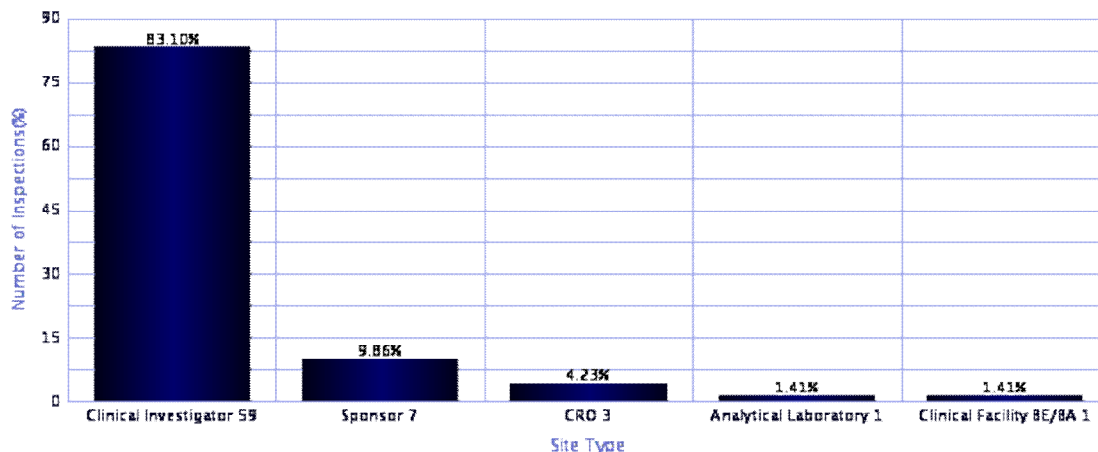
Celkem 59 GCP inspekcí (83,1 %) bylo provedeno u zkoušejících.⁵

Je zarážející, že v regionech Asie a Afriky, kde se klinická hodnocení dnes provádějí stále častěji, bylo provedeno poměrně málo EU GCP inspekcí. Protože nelze získat přesný počet všech probíhajících klinických hodnocení v těchto regionech, je nemožné objektivně posoudit a srovnat s jinými regiony, zda je jejich počet adekvátní pro zajištění účinného dohledu. A. Bhatt však upozorňuje, že většina klinických center v rozvojových zemích se s klinickým výzkumem teprve seznamuje, a studijní tým proto potřebuje důkladný trénink v oblasti právních norem, etických požadavků, procesu informovaného souhlasu a nezbytnosti dodržování protokolu klinického hodnocení. Dále uvádí, že klinická centra v Indii mají obvykle vysoký počet zařazených pacientů, a kladou proto menší důraz na vedení dokumentace.⁹

V této souvislosti se počet provedených EU GCP inspekcí u zkoušejících v Asii a Africe jeví jako nedostačující a dohled nad klinickými hodnoceními jako neadekvátní.

Na rozdíl od skrovných informací, které zveřejnil SÚKL, EMA poskytla detailní sdělení, jehož součástí jsou také nálezy pozorované v průběhu EMA GCP inspekcí. Protože jsou výsledky pozoruhodné, uvádím jejich grafické znázornění (graf č. 1–2).

Graf 1: Počet EU GCP inspekcí provedených v roce 2012 v místech dotčených prováděním klinického hodnocení. Nejvíce GCP inspekcí bylo provedeno u zkoušejících (83,1 %), nejméně v analytických laboratořích (1,41 %) a dalších klinických zařízeních (1,41 %)⁵

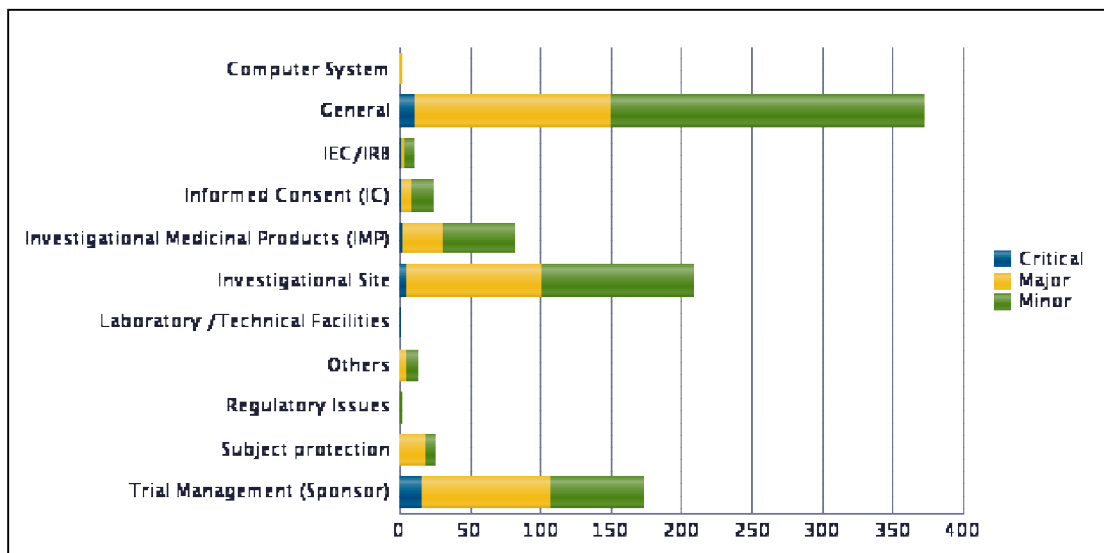


Při srovnání počtu GCP inspekcí provedených u zkoušejících inspektory SÚKL v České republice (30,43 %) a inspektory EMA (83,1 %) je zřejmé, že na kontrolu provádění klinických hodnocení u zkoušejících kladou inspektoři EMA podstatně větší důraz než inspektoři SÚKL.

Ve výroční zprávě EMA je také uvedeno, že národní regulační autority členských států provedli v roce 2012 celkem 295 GCP inspekcí na území členských států EU.⁵ Jak jsem uvedla v kapitole 2.6.1, v České republice bylo z toho provedeno celkem 26 GCP inspekcí. Z toho plyne, že celkový počet GCP inspekcí v České republice, který považuji za nízký, je nadprůměrný v rámci členských států EU a nabízí se tedy otázka, zda je celkový počet GCP inspekcí provedených národními regulačními autoritami členských států dostačující.

EMA zveřejnila ve výroční zprávě také počet pozorovaných nálezů během GCP inspekcí, které byly rozděleny podle závažnosti do obvyklých kategorií uvedených a charakterizovaných v kapitole 2.5. Více informací obsahuje graf č. 2.

Graf 2: Počet nálezů v jednotlivých oblastech při EU GCP inspekcích rozdělených podle závažnosti do tří hlavních kategorií na kritické nálezy (Critical), závažné nálezy (Major) a nezávažné nálezy (Minor). Nejvíce kritických nálezů bylo pozorováno u zadavatelů (Sponsor), nejvíce závažných a nezávažných nálezů se týkalo obecných záležitostí (General).⁵

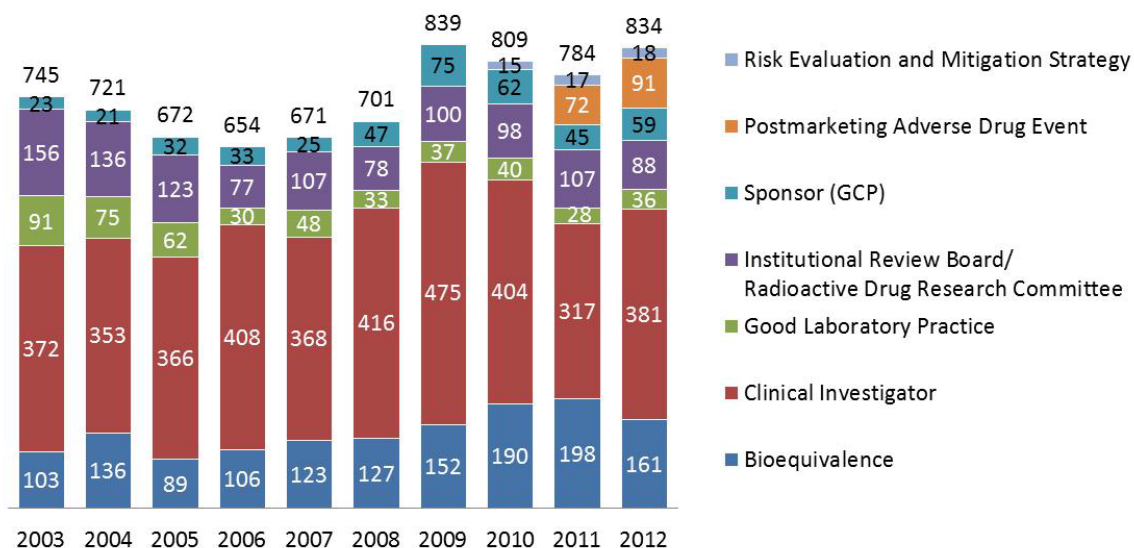


Ve výroční zprávě je dále uvedeno, že celkem 37 nálezů (4 %) bylo hodnoceno jako kritické nálezy (Critical), 392 nálezů (43 %) jako závažné nálezy (Major) a 498 (53 %) nálezů bylo vyhodnoceno jako nezávažné nálezy (Minor).⁵ Nejvíce se tedy vyskytují nálezy nezávažné a závažné.

2.6.3 FDA GCP inspekce

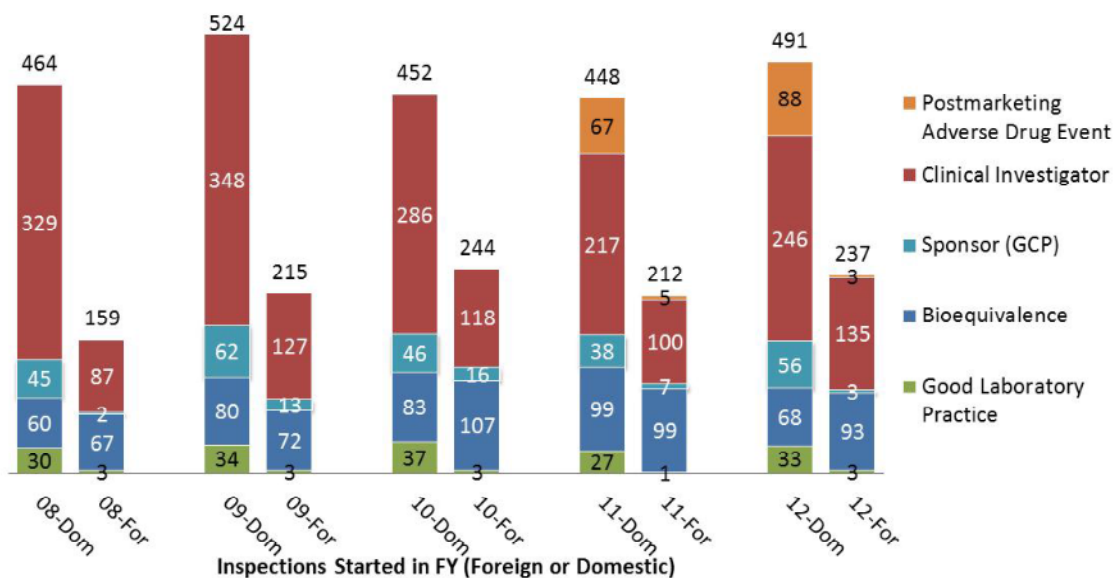
Ze zprávy FDA (Office of Scientific Investigations – OSI) vyplývá, že v roce 2012 bylo provedeno celkem 834 FDA GCP inspekcí, z toho 381 (přibližně 45,6 %) u zkoušejících⁶¹ (graf č. 3).

Graf 3: Přehled FDA GCP inspekcí v letech 2003-2012 podle OSI. Nejvíce GCP inspekcí bylo provedeno v letech 2009 (839) a 2012 (834). V celém sledovaném období bylo nejvíce GCP inspekcí provedeno každoročně u zkoušejících (Clinical Investigator). V posledních dvou letech se začaly provádět také GCP inspekce týkající se postmarketingových nežádoucích příhod léčiv (Postmarketing Adverse Drug Event).⁶¹



Z celkového počtu 381 GCP inspekcí provedených u zkoušejících bylo 246 (65 %) inspekcí provedeno v USA a 135 inspekcí v jiných zemích, což znamená, že přibližně každá třetí FDA GCP inspekce směřuje mimo území USA a tento trend má vzestupný charakter⁶¹ (graf č. 4).

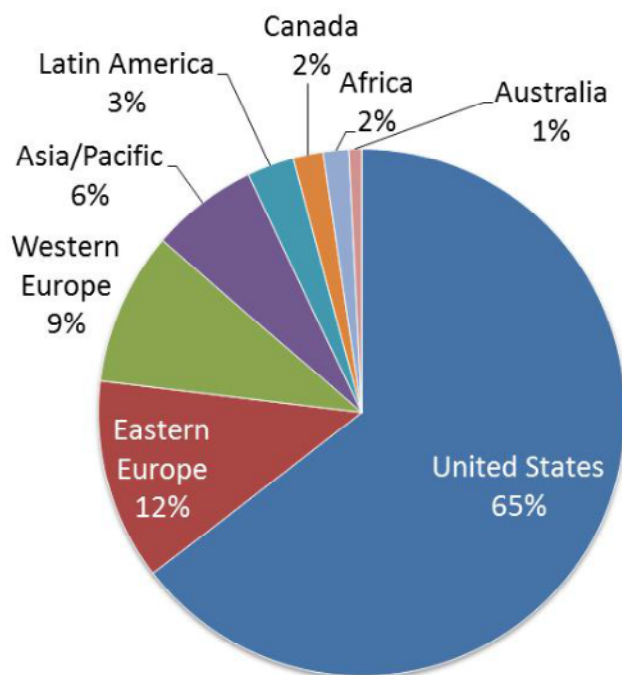
Graf 4: Přehled FDA GCP inspekcí v USA (označených v grafu jako »Dom«) a v zahraničí (označených jako »For«) podle OSI v období 2008-2012. Z grafu je zřejmé, že FDA postupně navyšuje počet GCP inspekcí provedených u zkoušejících v zahraničí (v roce 2008 byl jejich počet 87, v roce 2012 již 135).⁶¹



Jak již bylo uvedeno, FDA inspektoři provádějí GCP inspekce nejen na území USA, ale ve všech zemích, ve kterých probíhají klinická hodnocení léčivých přípravků, které jsou zaregistrovány, případně se jejich registrace plánuje, na území USA. Nejvíce FDA GCP inspekcí bylo provedeno v USA (65 %), další kontinenty jsou zastoupeny v různé míře, jak je uvedeno v grafu č. 5.⁶¹

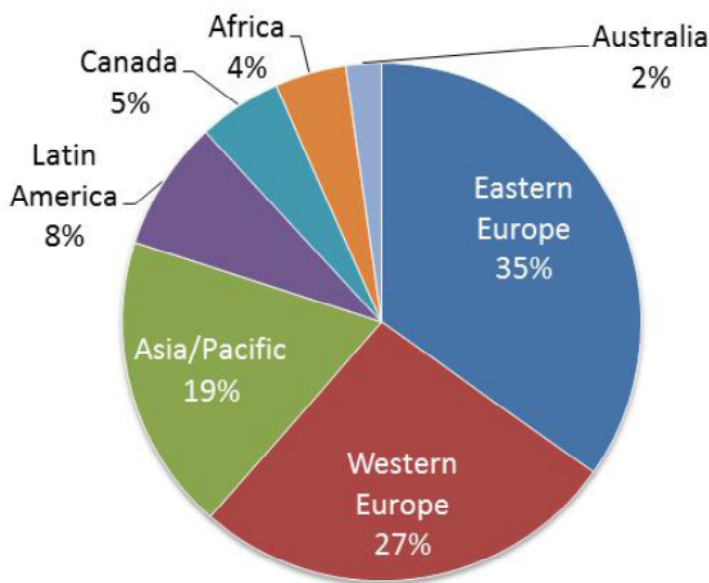
Pozoruhodné je zjištění, že poměrně malé procento FDA GCP inspekcí je prováděno v Asii (6 %) a v Africe (2 %). Nepodařilo se mi zjistit, zda je hlavní důvod vysvětlitelný například tím, že hodnocená léčiva používaná v klinických hodnoceních, která probíhají v těchto, dnes pro klinický výzkum velmi vyhledávaných oblastech, nepatří do skupiny léčiv zaregistrovaných či plánovaných k registraci v USA. Další důvod, který se nabízí, je, že počet probíhajících klinických hodnocení je ve srovnání s jinými regiony skutečně tak nízký, že si nevyžadují častější dohled FDA inspektorů. Je však každopádně diskutabilní, zda taktéž v uvedených oblastech probíhá pravidelný, adekvátní a účinný dohled nad klinickým výzkumem, který by byl zcela srovnatelný s USA a Evropou.

Graf 5: FDA GCP inspekce provedené v roce 2012 u zkoušejících, rozdělené podle lokality, z celkového počtu 381 GCP inspekci. Poměrně překvapivé je ve srovnání s počtem FDA GCP inspekci v USA (65 %) nízké procento FDA GCP inspekci v Kanadě (2 %). Zarážející je rovněž nízký počet FDA GCP inspekci v oblastech, do kterých v současnosti z různých důvodů směřuje klinický výzkum, jako je Asie (6 %) a Afrika (2 %).⁶¹



V následujícím grafu č. 6 je uvedena pouze četnost FDA GCP inspekci, které byly provedeny v zahraničí. Je zřejmé, že ze všech zahraničních GCP inspekci se FDA inspektoři nejvíce zaměřili na klinická centra v Evropě (62 %), z toho 35 % bylo provedeno v zemích Východní Evropy. Region Východní Evropy představuje pro zadavatele stále významnější oblast pro provádění klinických hodnocení zejména z ekonomických důvodů a je pozitivní, že nad jejich průběhem probíhá pravidelný dohled.

Graf 6: FDA GCP inspekce provedené u zkoušejících v zahraničí z celkového počtu 135 zahraničních FDA GCP inspekci v roce 2012. Poměrně nízký počet GCP inspekci v Asii a v Africe, pozorovaný v grafu č. 5, je potvrzen také v tomto grafu.⁶¹



FDA GCP inspektoři se během inspekce zaměřují především na kontrolu zajišťování ochrany práv, bezpečnosti a zdraví subjektů hodnocení a ověřují přesnost a spolehlivost dat. Při své práci používají manuál, který popisuje postupy pro provádění inspekci: „*Information Sheet Guidance For IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors FDA Inspections of Clinical Investigators*“ a který stanovuje kontrolu následujících oblastí:

- Kontrola činností a dokumentace osob s přímou odpovědností za různé činnosti uvedené v protokolu (zařazovací a vylučovací kritéria, informovaný souhlas, data o nežádoucích příhodách)
- Kontrola souhlasného stanoviska etické komise
- Kontrola dodržování protokolu a zaznamenávání všech odchylek od protokolu
- Kontrola správnosti podepsaných informovaných souhlasů a způsob jeho získávání
- Kontrola delegování činností a dohled zkoušejícího v průběhu klinického hodnocení

- Kontrola specifických vyšetření a jejich realizace
- Kontrola způsobu získávání a zaznamenávání dat
- Kontrola hodnoceného přípravku, včetně dopočitatelnosti, záznamů o jeho dodání
- Kontrola prohlášení zkoušejícího, které se týká finančního střetu zájmu
- Kontrola příslušné dokumentace o komunikaci monitora se zkoušejícím
- Kontrola kvality a četnosti monitorování klinického hodnocení
- Kontrola nápravných opatření v návaznosti na případnou předchozí FDA inspekci a korespondence regulační autority, zadavatele a/nebo monitora³³

Při porovnání dostupných údajů z roku 2012 týkajících se GCP inspekci prováděných v USA, EU a České republice je zřejmé, že ze všech provedených GCP inspekci největší důraz na inspekce v klinických centrech u zkoušejících klade evropská regulační autorita (EMA). Z celkového počtu 71 GCP inspekci provedla EMA u zkoušejících 59 inspekci, což činí 83,1 %.

FDA z celkového počtu 834 GCP inspekci provedla 381 inspekci u zkoušejících, což činí přibližně 45,6 %.

V České republice pouze sedm (7) GCP inspekci z celkového počtu 23 ukončených inspekci správné klinické praxe bylo provedeno v místě hodnocení u zkoušejících, což činí přibližně 30,43 %.

Z porovnání údajů plyne, že jednoznačně se na inspekce v klinických centrech klade nejmenší důraz v České republice.

Rovněž absolutní počet GCP inspekci u zkoušejících provedených zejména evropskou regulační autoritou (59 GCP inspekci, z toho pouze 29 GCP inspekci bylo provedeno v Evropě) musí nutně evokovat otázku, zda je jejich počet dostačující k tomu, aby byly inspekce považovány za účinný dohled při zajištění kvality a bezpečnosti léčivých přípravků a efektivní metodu prevence podvodných postupů.

2.7 Pochybení v klinickém hodnocení, GCP non-compliance

S rizikem pochybení se potýkáme ve všech oblastech lidské činnosti, včetně zdravotnictví. Každý lékař se ve své praxi neustále setkává se situacemi, v nichž musí najít řešení, které je pro pacienta v danou chvíli optimální. Lékaři v rámci léčebné péče musí o správné terapii rozhodovat často ještě před stanovením diagnózy, a to představuje významné riziko, že ve svém rozhodnutí pochybí. Pozorujeme celou řadu dalších faktorů, které riziko pochybení ve zdravotnictví zvyšují.

Problematikou pochybení ve zdravotnictví se zabývali ve své práci Pochybení a omyly v lékařské praxi B. Seifert a J. Vojtíšková, ve které rozlišují „chyby procesní, které vznikají z nedostatků v procesu poskytování péče (administrativní chyby, např. záměna výsledků, dále nedostatky v komunikaci, v personálních záležitostech), a chyby, vyplývající z nedostatků ve znalostech a dovednostech (např. chyby při diagnostických a terapeutických výkonech, v interpretaci nálezů, indikaci léků)“⁷⁶. Ve své práci dále upozorňují na „časté chyby v komunikaci, a to mezi zdravotníkem a pacientem, lékařem a sestrou, i v komunikaci mezioborové a taktéž na situace, ve kterých lékař nebo zdravotník může představovat riziko pro pacienta, např. pokud nemá odpovídající kvalifikaci, je nemocný, unavený, přepracovaný. Nezanedbatelnou roli mají také osobnostní vlastnosti lékaře; kromě odborné a organizační kompetence, empatie a schopnosti navázat vztah s pacientem i schopnost být kritický sám k sobě, poučit se z vlastních chyb nebo riziko chyb připustit“⁷⁶.

Nebezpečí pochybení při poskytování zdravotní péče a jeho následky vedly v roce 2004 ke vzniku Světové aliance pro bezpečí pacientů (World Alliance for Patient Safety¹⁰⁰). Jejím cílem je stanovení doporučených bezpečných postupů při poskytování zdravotní péče na mezinárodní úrovni, zavedení systému zaznamenávání a vyhodnocování pochybení a jejich vzájemné sdílení.

James Reason, teoretik, který se problematikou pochybení zabývá, rozlišuje dva způsoby vzniku pochybení. Prvním je aktivní selhání, při kterém jedinec poruší předpisy nebo provede chybný úkon. Pochybení způsobená jednotlivcem, jsou častá, jejich následky však nebývají rozsáhlé. Přestože množství příčin, které k nim vedou, není významné, prevence je obtížná, protože nelze předpokládat, který jedinec a v jaké situaci selže. Druhým způsobem vzniku pochybení je

latentní selhání, při kterém dochází k pochybením důsledkem nesprávně fungujících organizačních systémů. Pochybení způsobená selháním systému organizace jsou vzácnější, jejich důsledky však bývají značné. Vede k nim celá řada příčin, ale existují proti nim účinné způsoby prevence.⁷³

Za pochybení pro účely své práce považují jak chyby, tak omyly v klinickém hodnocení. V literatuře se setkáme s různými charakteristikami pojmu chyba. Například v ČSN je chyba definována jako rozdíl mezi zjištěnou hodnotou a skutečnou hodnotou měřené veličiny, přičemž za skutečnou hodnotu se považuje hodnota, která se zjistí při měření bez chyb. V klinickém hodnocení můžeme tedy pokládat za chybu jakoukoli odchylku provedené činnosti či jejího výsledku od očekávaného konání či výsledku, ke kterému bychom dospěli bez chyby. Ve zdravotnictví představuje chyba nezamýšlenou odchylku od standardního způsobu poskytování zdravotní péče.

Omyl je v Masarykově slovníku naučném definován následovně: „Má-li prohlašující za to, že obsah jeho prohlášení má jiný smysl než ten, jež prohlášení má podle objektivního výkladu, mýlí se o jeho obsahu.“^{62, s. 358} Helena Haškovcová, která se problematikou omylů v lékařské etice zabývá ve své knize Lékařská etika, uvádí, že: „K omylu dochází tehdy, když obsah má jiný smysl než výklad.“^{26, s. 249} Omyl v klinickém hodnocení představuje například každé nesprávné pochopení instrukcí uvedených v protokolu klinického hodnocení či různých manuálech, které jsou součástí studijní dokumentace.

V klinických hodnoceních, navzdory kontrolním mechanismům, které byly uvedeny v kapitolách 2.3 a 2.4, se pochybení, jako přirozená součást každé lidské činnosti, v různé míře vyskytují také. Nejčastější důvody, které jsou příčinou pochybení, jsem z pozorování během své praxe rozdělila na obecné a osobní, do kterých patří také důvody způsobené osobnostními rysy jedince.

Obecné důvody:

- Nedostatečná znalost principů GCP a legislativy vztahující se ke klinickému hodnocení
- Chybná interpretace a nepochopení pravidel GCP
- Nedostatečná komunikace
- Nedostatečná znalost jednotlivých procesů

- Nedostatečná znalost angličtiny
- Nezkušenost
- Neadekvátní delegování činností
- Nedostatek lidských zdrojů a času
- Nadměrná pracovní zátěž
- Nedostatek informací o možných trestních následcích
- Nedostatečné vedení klinického hodnocení ze strany zadavatele (například chybějící efektivní QA/QC systém či selhání systému)

Důvody osobní, včetně důvodů způsobených osobnostními rysy jedince:

- Různá individuální hladina vnímání rizika
- Snížené kognitivní funkce (například krátkodobá paměť a pozornost)
- Únava, stres
- Nedbalost, lhostejnost, nezodpovědnost
- Pýcha nebo vědomí důležitosti či neomylnosti
- Arogance
- Nedostatek motivace
- Střet zájmů
- Neochota dalšího vzdělávání
- Negativní vztah k administrativě
- Nerealistická očekávání
- Spokojenost s průměrnou prací a výsledky^{45, s. 121, modifikováno}

V tabulce č. 2 jsou uvedeny nejčastější nálezy pochybení pozorovaných v průběhu monitorovacích návštěv jedné ze smluvních výzkumných organizací v České republice.

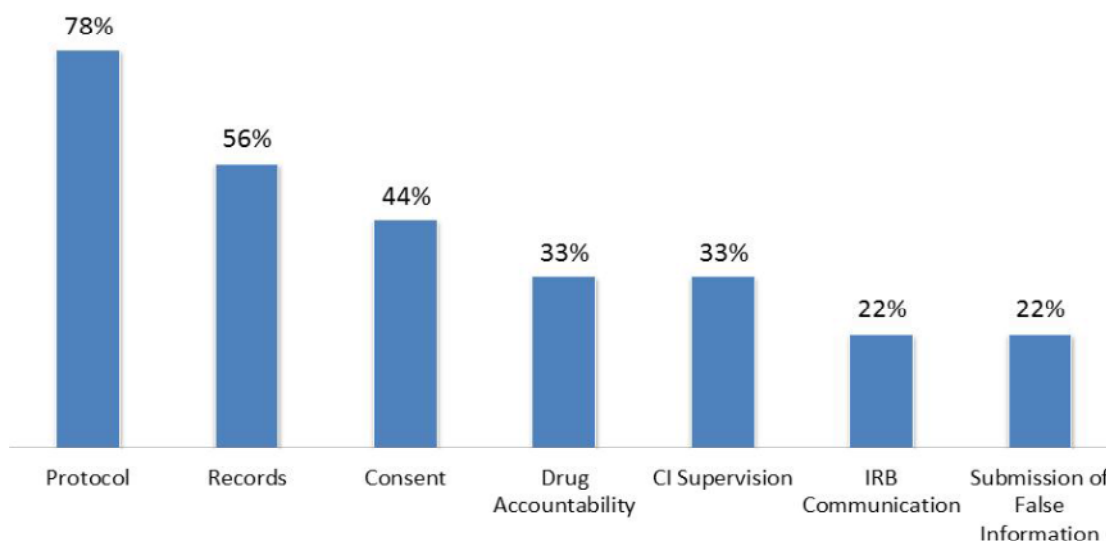
Tabulka 2: Nálezy pochybení z monitorovacích návštěv. Nejvýznamnější počet pochybení byl pozorován ve skupině »nesrovnalosti údajů uvedených v záznamech subjektů hodnocení a ve zdrojové dokumentaci« (55 %) ^{45, s. 73}

| Tabulka 2: Nálezy z monitorovacích návštěv provedených v České republice v letech 2007-2008 (100 návštěv) | |
|--|------|
| Diskrepance mezi zdrojovou dokumentací a CRF | 55 % |
| Nedostatky v obecné dokumentaci hodnocení v centru (Investigator's File) | 23 % |
| Chyby ve vydávání a dopočitatelnosti hodnoceného léčivého přípravku | 14 % |
| Nedostatky v centrálních systémech klinického hodnocení (randomizační systémy, centrální laboratoř apod.) | 13 % |
| Chyby v zacházení s laboratorními vzorky, příp. chybějící laboratorní certifikáty či dokumentace kontroly výsledků zkoušejícím | 13 % |
| Odchylky od protokolu | 11 % |
| Nedostatky v procesu informovaného souhlasu | 9 % |
| Nesplněné požadavky na zkoušející tým (chybějící tréninky, nehlášené změny ve složení týmu apod.) | 7 % |
| Nedostatky ve skladování hodnoceného přípravku | 4 % |
| Chyby ve vedení zdrojové dokumentace | 3 % |
| Nesoulad se vstupními a vylučovacími kritérii | 2 % |

Z porovnání počtu pozorovaných nálezů během monitorovacích návštěv (tabulka č. 2) a FDA GCP inspekcí (graf č. 7) je evidentní, že ve skupině »nesrovnalosti údajů uvedených v záznamech subjektů hodnocení a ve zdrojové dokumentaci« je jejich incidence velmi podobná: 55 % při monitorovacích návštěvách a 56 % při FDA GCP inspekcích. Naopak, významný rozdíl byl pozorován v kategorii »nedodržení protokolu«, a to 11 % při monitorovacích návštěvách proti 78 % během FDA GCP inspekcí. Výrazný rozdíl se vyskytuje rovněž ve skupině »nedostatky v procesu informovaného souhlasu«, které tvořily 9 % v průběhu monitorovacích návštěv a 44 % při FDA GCP inspekcích. Vzhledem k tomu, že všechna data, která jsou přezkoumávána během GCP inspekcí, byla předtím kontrolována monitory během jejich návštěv v klinickém centru, je patrné, že tak závažné problémové oblasti, jaké představují nedodržení protokolu a nedostatky v procesu informovaného souhlasu, zůstávají při monitorovacích návštěvách nedetekovaná.

Pochybeními pozorovanými během GCP auditů se podrobněji zabývám v praktické části své disertační práce.

Graf 7: Frekvence FDA GCP nálezů pozorovaných během FDA GCP inspekcí u zkoušejících v roce 2012. Nejvýznamnější počet pozorovaných nálezů byl ve skupině »nedodržení protokolu« (78 %), dále ve skupině »nesrovnalostí záznamů« (56 %) a podstatnou skupinu představují také »nedostatky v informovaných souhlasech« (44 %).⁶¹



V závěru této kapitoly chci vyjádřit své vlastní vnímání pochybení, s kterými mám během své praxe klinického GCP auditora bohaté zkušenosti. Jak již bylo poznamenáno, pochybení se vyskytuje v každém systému, během každé lidské činnosti a klinická hodnocení nejsou výjimkou. Dalo by se obecně říci, že osobně vnímám chyby pozitivně. Nikoli snad proto, že jako auditor trpím profesionální deformací a mám z chyb radost. Hlavním důvodem je skutečnost, že z celé řady pochybení je obvykle patrné, že je klinické hodnocení reálné, nikoli prováděné pouze „virtuálně“. Většina pochybení patří do kategorie nezávažných (Minor) nálezů, jsou opravitelná, neohrožují bezpečnost subjektů hodnocení ani neovlivňují kvalitu dat. Některé chyby se obvykle opraví již během GCP auditu a nejsou ve zprávě z auditu ani uváděny jako nálezy, pokud to není nutné z preventivních důvodů. Hodnotím velmi pozitivně, když chybující otevřeně přizná, že udělal chyby a nesnaží se je maskovat, přičemž se obvykle produkuje řada dalších chyb. V některých případech však, naleznou-li značné množství chyb nebo jsou-li závažnějšího charakteru, je pak evidentní, že je problém v takovém případě také v kvalitě monitorování a vyhodnotím nedostatečné monitorování jako nálezy pozorovaný při auditu.

Za některých okolností ovšem vnímám také chyby negativně. Jako jeden z možných příkladů uvedu situaci, kdy hlavní zkoušející z nedostatků času deleguje všechny činnosti na svůj tým a na průběh klinického hodnocení nemá adekvátní dohled. V některých případech neprobíhá dokonce žádný dohled hlavního zkoušejícího a při všech mých dotazech mě zkoušející odkazuje na delegované osoby. V takových případech se velmi často stává, že spoluzkoušející a studijní koordinátoři nejsou dostatečně trénováni a/nebo motivováni a klinické hodnocení provádějí nekvalitně s mnohými chybami, případně provádějí činnosti, které by měl provádět pouze zkoušející. Takový přístup hlavního zkoušejícího lze považovat za hrubé porušení svých povinností.

Za pochybení v klinickém hodnocení považujeme nechtěné události, ke kterým dochází neúmyslným jednáním v průběhu provádění klinického hodnocení. Jedná se o různá přehlédnutí, nedopatření, přehmaty, opomenutí a omyly rozličných účastníků studijního týmu, jejichž důsledkem vznikají více či méně závažné chyby. Nebezpečí pochybení spočívá v riziku ohrožení subjektu hodnocení a ovlivnění validity dat, proto je nutné pokládat prevenci chyb za podstatnou součást procesu kontroly kvality, při kterém je potřeba chyby nejen zaznamenat, ale také analyzovat a zavést včas příslušná korektivní opatření.

3 PODVOD V KLINICKÉM HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Zásadní rozdíl mezi podvodem a pochybením je dobře rozpoznatelný při posuzování úmyslu konkrétního jednání aktéra.

Na rozdíl od neúmyslného jednání při pochybeních, za podvodem a pokusem o podvod v klinickém hodnocení je vždy nutné hledat úmysl a záměr. Jedná se totiž o takové jednání jedince, za kterým stojí jeho svobodná vůle a úmyslné rozhodnutí jednat jinak než poctivě se záměrem sdělit nepravdivou informaci.

3.1 VYMEZENÍ POJMU

3.1.1 Podvod jako etický problém

Rozlišit mezi pojmy klam, lež a podvod není snadné. Pocitově vnímáme, že se nejedná o synonyma, avšak vymezit přesnou hranici, ve které se již lež stává podvodem a naopak, je v některých situacích obtížné. V historii se filosofové zabývali spíše termínem lež, avšak z jejich textů lze předpokládat, že ve svých úvahách si těsnou provázanost lži a podvodu uvědomovali. Možná proto, že se vztahem těchto dvou fenoménů ani nezabývali.

Augustinus Aurelius v pojednání O lži a jiné úvahy uvádí, že lže ten, kdo vypovídá o něčem jiném, než o čem je přesvědčen. „Nelže totiž každý, kdo hovoří nepravdu, jestliže věří nebo se domnívá, že je pravdivé to, co říká.“^{6, s. 10} Lhář podle Aurelia „buď ví nebo se domnívá, že věc je pravdivá a nepředkládá ji, nebo místo ní předkládá tu, o které ví nebo se domnívá, že je nepravdivá“.^{6, s. 10-11} Aurelius se zamýšlí nad rozličnými úmysly, které vedou ke sdělení něčeho jiného, než o čem je vypovídající přesvědčen a upozorňuje, že je „rozdíl mezi tím, kdo lže a lhářem. Neboť tím, kdo lže, je také ten, kdo lže nerad, lhář však miluje lhaní a duchem dlí v rozkoši lhaní“.^{6, s. 31}

V Masarykově slovníku naučném je lež charakterizována jako „vědomá, záměrná změna pravdivé skutečnosti ve výpověď nebo chování klamně“.^{47, s. 441}

J. Skoblík uvádí, že pokud lež „odporuje jenom pravdivosti, není hodnocena jako vážné porušení mravního řádu. Pokud však odporuje spravedlnosti nebo jiným ctnostem a pokud se nejedná o věc malého významu, je závažným proviněním.“^{77, s. 245}

Současný teoretik J. E. Mahon ve své práci *The Definition of Lying and Deception* upozorňuje na čtyři nutné podmínky lhaní: podmínku učinění prohlášení, podmínku nepravdivosti prohlášení, podmínku adresáta, kterému je prohlášení učiněno a podmínku záměru oklamat adresáta, aby adresát uvěřil, že nepravdivé prohlášení je pravdivé. V návaznosti na uvedené čtyři podmínky lhat podle J. E. Mahona znamená sdělit druhému informaci, o které sdělující ví, že je nepravdivá, s úmyslem, aby s informací druhý nakládal způsobem, jako kdyby ji sdělující za pravdivou považoval.⁴⁹

Podvod J. E. Mahon charakterizuje velmi podobně. Jedná se o úmyslné jednání, na jehož základě je způsobeno, že druhá osoba uvěří nepravdě, přičemž si je jedinec, který takové jednání úmyslně způsobil, plně vědom nepravdivosti či falešnosti svého jednání.⁴⁹

Další definice podvodu doplňují k úmyslnému jednání prezentovat falešná fakta taktéž způsobení majtkové škody či naopak, získání obohacení pro podvádějícího.

Masarykův slovník naučný definuje podvod následovně: „Podvod je trestný čin, kterého se dopouští, kdo jiného lstivým jednáním uvede v omyl nebo jeho omylu využije, čímž má někdo utrpěti škodu na svém majetku nebo právech.“^{69, s. 793}

Je patrné, že všechny uvedené definice lži a podvodu jsou vzájemně svou podstatou velmi podobné a zdůrazňují zejména úmyslné jednání při sdělování nepravdivé informace.

3.1.2 Podvod z právního pohledu

Podvod je v českém právním řádu uveden společně s dalšími trestnými činy proti majetku v trestním zákoníku č. 40/2009 Sb., Část druhá, Hlava V.

Podle § 209 se podvodu dopustí ten, „kdo sebe nebo jiného obohatí tím, že uvede někoho v omyl, využije něčího omylu nebo zamlčí podstatné skutečnosti, a způsobí tak na cizím majetku škodu nikoli nepatrnou“.⁹²

Následující § 210 – § 212 se zabývají specifickými druhy podvodu, jako jsou pojistný, úvěrový či dotační podvod. Všechny popisy skutkové podstaty podvodů však mají společný základ. Postihují jednání, při kterém se jedná zejména o uvedení nepravdivých nebo hrubě zkreslených údajů nebo zamlčení podstatných údajů, dále úmysl opatřit sobě nebo jinému prospěch a použití prostředků na jiný než určený účel.⁹²

3.1.3 Podvod v klinickém hodnocení

Pod pojmem podvod v klinickém hodnocení rozumíme takové jednání kteréhokoli účastníka klinického výzkumu, ke kterému dospěl svobodným rozhodnutím úmyslně realizovat, zaznamenat, analyzovat či hlásit příslušné údaje, data, události či činnosti související s klinickým hodnocením jinak než pravdivě.

Nejčastější podvody vyskytující se v klinických hodnoceních lze rozdělit do tří skupin. Všechny mají společný základ, kterým je úmyslné jednání.

První skupinu, která je svými důsledky nejzávažnější, představuje:

1. Úmyslné porušení předpisů

Jedná se o úmyslné porušení závazných právních norem, požadavků studijní dokumentace, například protokolu klinického hodnocení, různých manuálů, dále standardních operačních postupů a v neposlední řadě také zásad správné klinické praxe.

Příklady první skupiny podvodů v klinickém hodnocení jsou uvedeny v tabulce č. 3.

| |
|--|
| Tabulka 3: Úmyslné porušení právních norem, protokolu, standardních operačních postupů a správné klinické praxe ^{45, s. 127, modifikováno} |
| <ul style="list-style-type: none">• Úmyslné zahájení klinického hodnocení před schválením příslušných orgánů (SÚKL, etické komise)• Úmyslné zahájení klinického hodnocení bez pojištění• Úmyslné zahájení klinického hodnocení před podepsáním příslušných smluv• Úmyslné zařazení subjektu klinického hodnocení, který nespĺňuje zařazovací kritéria• Úmyslné zařazení subjektu klinického hodnocení bez získání podepsaného informovaného souhlasu• Úmyslné zamlčení střetu zájmů |

Druhou skupinu podvodů v klinickém hodnocení, která je nejčastější, tvoří:

2. Úmyslné prezentování nepravdivých údajů

Jedná se o všechna úmyslně nepravdivě vytvořená, upravená a pozměněná data například ve zdrojových dokumentech, dále v záznamech subjektů hodnocení, které jsou určeny pro zadavatele k dalšímu zpracování apod.

Příklady druhé skupiny podvodů v klinickém hodnocení jsou uvedeny v tabulce č. 4.

| |
|--|
| Tabulka 4: Úmyslné prezentování nepravdivých údajů ^{45, s. 127, modifikováno} |
| <ul style="list-style-type: none">• Úmyslné vytvoření nepravdivých údajů a výsledků• Úmyslná úprava a změna zdrojových údajů, prezentovaných dat a výsledků• Úmyslné použití dat jiných subjektů hodnocení či autorů (plagiátorství) |

Třetí skupinu podvodů v klinickém hodnocení prezentuje:

3. Úmyslné zamlčování a nezaznamenávání skutečných údajů a událostí

Jedná se o rozličné úmyslné manipulace s daty či skutečnostmi podle potřeby, která se v danou chvíli jeví jako očekávána, požadována a důležitá.

Příklady třetí skupiny podvodů v klinickém hodnocení jsou uvedeny v tabulce č. 5.

| |
|---|
| Tabulka 5: Úmyslné zamlčení či nezaznamenávání skutečných údajů a událostí ^{45, s. 127} modifikováno |
| <ul style="list-style-type: none">• Úmyslné ignorování údajů, výsledků a událostí• Úmyslné a vědomé porušení jejich autentičnosti• Záměrná manipulace s časovým zřetězením událostí• Úmyslné nezaznamenání nežádoucích příhod• Úmyslné nepublikování negativních výsledků |

3.2 PODVOD A ČEST

Zamyšlení nad mocí vlivu, který přiměje lidskou bytost podvést jinou lidskou bytost, nás nutně musí přivést k pojmu čest. Podle Jana Sokola znamenala čest v minulosti především vnější projev uznání, veřejné vyjádření úcty a společenské prokazování poct. Dále Jan Sokol uvádí, že se jednalo o „souhrn úcty a respektu, prokazované veřejně jinými jako uznání stavu, postavení, případně zásluh“^{81, s. 177}. Protože jde o vnější projev uznání, „lze čest vyžadovat a vymáhat, případně, je-li ohrožena nebo poškozena, také bránit“^{81, s. 177}.

Postupným vývojem společnosti se čest stává záležitostí taktéž vnitřního vnímání a hodnocení, avšak vnější projev jí zůstává. Proto nejen nepoctivé jednání člověka, ale také pomluva, může čest, na rozdíl od svědomí, společensky poškodit.^{81, s. 178} Jan Sokol dále uvádí, že „v současném pojetí je tedy čest sice cosi vnitřního, o co musí člověk pečovat sám, nicméně vzniká, roste i upadá v důsledku zvenčí pozorovatelných a hodnotitelných vztahů. Čestný člověk je pak ten, kdo si tyto okolnosti uvědomuje, bere je vážně a jedná podle toho: komu je čest alespoň jedním ze životních cílů či hodnot.“^{81, s. 178}

Z uvedeného vyplývá, že člověk, který jedná nečestně a dopustí se svým jednáním podvodu, nebere dopad svého jednání vážně a čest nepokládá za hodnotu. Nejenže o svou čest nepečuje, ale také postrádá „vnitřní dispozici (mravní návyk) konat dobro“^{77, s. 111}. Jedná se o ctnosti jako jedinečné schopnosti člověka spontánně se rozhodnout v dané situaci co nejlépe a jednat tak zcela přirozeně a samozřejmě.^{81, s. 180}

Podle T. Akvinského ctnost upevňuje a řídí směr a pohotovost našeho jednání. „Díky tomu jsme schopni jednat i v mnoha různých a proměnlivých situacích víceméně podobně a mířit vždy k dobru, ať se ukazuje nebo projevuje jakkoli.“^{63, s. 9}

Jan Sokol upozorňuje, že: „Ctnostnému jednání nejde jen o udržení základní úrovně slušnosti, nutné pro lidské spolužití, nýbrž o čest a svědomí, o dobré a ještě lepší jednání, které oslovuje a přitahuje, strhává k napodobení.“^{81, s. 181}

Ctnost tak chápeme jako péči o čest a nelze se dopustit podvodného jednání, je-li o ni správně pečováno. Jedinec, který jedná podvodně, přichází kromě cti taktéž o úctu jiných.

Proč se člověk dobrovolně rozhodne jednat nečestným způsobem, který ho připraví o čest a úctu, je otázkou. Motivace, která vede jedince k podvodnému jednání, musí být jistě silnější než hodnota cti. Jan Patočka uvádí, že „motivace činu klade otázku vztahu mezi smyslem a účelností. Motivem činu je totiž v podstatě účel, sledovaný činitelem, dále pohnutka, z níž účel vyplývá.“^{65, s. 62}

V návaznosti na výše uvedené se naléhavě nabízí celá řada otázek: Jaký účel je sledován podvodným jednáním jedince? Osobní prospěch? A co je smyslem osobního prospěchu? Jakou má hodnotu? Jan Patočka ve svém díle Péče o duši poukazuje na „poměr mezi smyslem a hodnotou.“^{65, s. 63}

Je evidentní, že ve společnosti není něco v pořádku, když je pro některé lékaře osobní vědecká prestiž či finanční prospěch větší vnitřní hodnotou než čest a úcta okolí. V závěru Hippokratovy přísahy je zdůrazněno, že když se lékař proti přísaze provinil, přišel o svou pověst. Jak je to dnes? Ztratily snad čest a úcta svou hodnotu ve společnosti, a proto na nich jedincům nezáleží? Jak může léčit lékař, který přišel o čest a úctu okolí, svých kolegů nebo pacientů? Laici, tedy pacienti, kteří vstupují do klinického hodnocení, lékařům věří a nepředpokládají nečestné jednání. Zkoušející zase ví, že odhalit podvod je obtížné dokonce i ze strany jeho kolegů, proto se zřejmě neobává odhalení. Vyvstává celá řada dalších otázek, které se uvedené problematiky týkají, a mohou souviset se sdíleným systémem mravních hodnot ve společnosti, morálkou jednotlivců i jejich etickým vnímáním, o nichž pojednává kapitola 4. Společnost se v jistém slova smyslu stává imunní vůči podvodům všeho druhu. I když je v mravní rovině odsuzuje, v praxi však vnímá, že se postihy „velkých“ podvodníků často neuskutečňují a mnohé bedlivě sledované kauzy mizí do ztracena. To vše působí jako „jed/intoxikace“ a nepochybně i erozi cti.

3.3 KDO A PROČ SE DOPOUŠTÍ PODVODU V KLINICKÉM HODNOCENÍ

Většina odborníků se shoduje v tom, že nejčastější příčinou podvodů v klinickém výzkumu jsou prestižní a finanční důvody.^{30, 51}

Podvodů v klinickém hodnocení léčivých přípravků se mohou dopouštět všichni účastníci. V klinickém centru může podvádět kterýkoli člen studijního týmu: zkoušející, spoluzkoušející, studijní koordinátoři, studijní sestry nebo všeobecné sestry podílející se na klinickém hodnocení. Podvodu se může dopouštět také subjekt hodnocení. Podvod lze detekovat taktéž na straně zadavatele či smluvní výzkumné organizace, u monitora a v neposlední řadě také při zpracování údajů a výsledků klinického hodnocení, např. u data manažera, statistika či autora závěrečné zprávy.^{45, s. 127}

Na tomto místě uvádím některé příklady získané během své praxe, jakým způsobem se mohou výše uvedení účastníci klinického hodnocení dopustit podvodu a související důvody, které je k podvodnému jednání vedou.

3.3.1 Subjekt hodnocení

Při podpisu informovaného souhlasu a zařazení do klinického hodnocení se subjekt hodnocení sice upřímně rozhodne správným způsobem participovat na klinickém hodnocení, v průběhu léčby však změni svůj postoj. O svém rozhodnutí ovšem neinformuje zkoušejícího a zdánlivě pokračuje ve své účasti v klinickém hodnocení. Důvodů pro úmyslnou změnu svého jednání může mít subjekt hodnocení několik. Jedním z nich může být výskyt nežádoucích příhod či účinků hodnoceného léčiva, dalším důvodem může být léčba s žádným efektem, případně s menším, než subjekt hodnocení očekával. Nezanedbatelným důvodem bývá taktéž nezodpovědnost subjektu hodnocení, často umocněná nedostatkem času či vůle předepsané hodnocené léčivo užívat nebo aplikovat přesně podle instrukcí. S nezodpovědností souvisí rovněž neochota pravidelně a správně zaznamenávat požadované údaje, které s léčbou souvisí, do patientských deníčků.

V některých situacích se subjekt hodnocení již při podpisu informovaného

souhlasu rozhodne, že jeho účast v klinickém hodnocení bude pouze „virtuální“. K takovému úmyslnému jednání ho mohou vést následující důvody:

V průběhu procesu informovaného souhlasu se na základě získaných informací domnívá, že hodnocené léčivo by mohlo být vhodné pro jiné osoby v jeho okolí, které danými potížemi trpí.

Není neobvyklé, že k úmyslnému podvodnému jednání vede subjekt hodnocení často snaha zavděčit se ošetřujícími lékaři, který ho o klinickém hodnocení před podepsáním informovaného souhlasu informuje, mnohdy se značným zanícením, které pacient zřetelně vnímá. Odsud je jen krůček ke strachu odmítnout účast v klinickém hodnocení, což představuje další z důvodů úmyslného nečestného jednání subjektů hodnocení. Na sporné aspekty při svobodě rozhodování pacienta upozorňuje například Marta Munzarová ve své publikaci Lékařský výzkum a etika a poukazuje na fakt, že „pacient se mnohdy cítí závislým na lékařově vůli“.^{54, s. 46}

3.3.2 Zkoušející

Častokrát se v klinických hodnoceních setkáváme s podvodem, kterého se dopouští zkoušející. Je celá řada důvodů, jež lékaře, kteří by měli především pomáhat nemocným, vedou k podvodu při provádění klinických hodnocení léčiv. Připomeňme některé důvody, s kterými se lze setkat nejčastěji.

- **Nedostatek vhodných pacientů pro klinické hodnocení**

Při zahájení klinického hodnocení, nebo dokonce ještě před ním, zkoušející zadavateli obvykle potvrzuje počet subjektů hodnocení, které do klinického hodnocení zařadí. V některých případech se k potvrzenému počtu zařazených subjektů hodnocení zkoušející taktéž smluvně zavazuje. Zkoušející mají tendence v době příprav klinického hodnocení odhad počtů vhodných pacientů nereálně navyšovat, snad aby zdůraznili svoji důležitost v oboru. V průběhu klinického hodnocení však zjistí, že nejsou schopni potvrzený počet zařazených subjektů hodnocení dodržet. Nepoctivý zkoušející se rozhodne, že buď zařadí do klinického hodnocení některé pacienty opakovaně, avšak s jinou identitou, nebo si dokonce subjekty hodnocení zcela

vymyslí. Nikoli výjimečně se lze setkat také s tím, že jsou stejní pacienti zařazeni do více klinických hodnocení současně ve shodnou dobu.

- **Nátlak zadavatele**

Zadavatel do provádění klinického hodnocení investuje nemalé finanční prostředky a musí přesně naplánovat, jak dlouho bude dané klinické hodnocení probíhat a za jak dlouhou dobu bude zařazen dostatečný a statistikem požadovaný počet subjektů hodnocení. Neplní-li manažer pověřený daným klinickým hodnocením plánované termíny, je vystaven nátlaku nejen on, ale také celý tým zadavatele. Výsledkem je, že monitor a někdy také jiní zástupci zadavatele vyvíjejí v souladu s instrukcemi, které obdrželi, nátlak na zkoušejícího, aby zařadil více a více subjektů hodnocení, případně také v nereálném časovém rozmezí. Zkoušející tak často získává dojem, že selhal a jeho snaha vyjít zadavateli vstříc a vše napravit vede velmi často k rozhodnutí podvodného jednání.

Jako jiný příklad nátlaku zadavatele na zkoušejícího lze uvést manipulaci s některými výsledky, nejčastěji po zařazení nevhodného pacienta, o kterého by vyřazením z klinického hodnocení zkoušející či zadavatel přišli.

- **Zaneprázdněný zkoušející, nedostatek času**

Dalším důvodem, který vede zkoušejícího k podvodnému jednání, je nedostatek času. V našich podmínkách je zkoušejícím ve většině případů lékař, který má především své pracovní povinnosti lékaře, tedy zejména stanovovat diagnózu a léčit pacienty v běžné klinické praxi. Klinické hodnocení provádí jako souběžnou činnost ke své rutinní práci. Někteří zkoušející si včas neuvědomí, jak je provádění klinického hodnocení časově náročné. Nejedná se pouze o analogickou diagnostiku a terapii, jakou si vyžaduje běžná klinická praxe, zejména administrativní zátěž je při provádění klinických hodnocení nesrovnatelně náročnější. Nadměrné pracovní vytížení a nedostatek času jsou faktory, které ovlivňují jednání zkoušejících velmi často a vždy je jejich důsledkem snížená kvalita provádění klinického hodnocení. V lepším případě je výsledkem „pouze“ značné množství chyb, které však mnohdy přivedou zkoušejícího k rozhodnutí zamaskovat je či jinak zmanipulovat, protože jejich řádná oprava by byla časově náročnější. V horších případech jsou všechna prezentovaná data produktem podvodného jednání. Zkoušející by tedy měl předem

zvážit, zda mu čas, který má k dispozici skutečně stačí na všechny povinné činnosti i na vybrané klinické hodnocení.

Rozhodování pod časovým tlakem způsobuje únavu a stres, které se také mohou podílet při rozhodnutí zkoušejícího jednat podvodně.

Proč provádějí zkoušející klinická hodnocení, když nemají dostatek času, je otázkou, ke které hledám a prezentuji možné odpovědi v následující části textu.

Jeden z důvodů může mít spojitost se skupinou příčin, které se týkají osobnostních rysů zkoušejícího.

- **Nezodpovědný zkoušející**

Předně je nutné upozornit na jev rozšířený napříč všemi státy a kontinenty, který představuje hon za vědeckým uznáním. Podvodná jednání, za kterými stojí právě tento důvod, jsou veřejnosti prezentována nejčastěji. Z nedávno publikovaných známých případů připomeňme lékaře indického původu Dipaka K. Dase, který opakovaně publikoval výsledky svého „výzkumu“ o prospěšnosti resveratrolu obsaženém v červeném víně.⁹³ Z dříve publikovaných je známá kauza jihokorejského vědce Woo Suk Hwanga a jeho podvodný výzkum kmenových buněk.²⁹

Je nutné připomenout, že způsob získávání grantů, při jejichž schvalování tvoří publikační činnost uchazeče jeden z důležitých aspektů, představuje další částou příčinu nezodpovědného publikování.

Jako další důvod, který vede zkoušející k podvodnému jednání, se nabízí finanční prospěch. V některých případech se jedná až o nezvládnutelné zalíbení ve finančním ohodnocení za provádění klinického hodnocení, které je leckdy velmi zajímavé až lákavé. V každém případě by ale mělo platit, že zkoušející si i vysokou odměnu za provedení klinického hodnocení musí zasloužit vysoce kvalitní prací. V této souvislosti je nutné upozornit na důležitou roli motivu, který vede zkoušejícího získat finanční prospěch podvodným jednáním. Jednotlivé případy je třeba posuzovat individuálně a rozlišovat, zda zkoušející jedná pod vlivem mezních situací či mezní nouze, nebo je veden pouhým zalíbením v mamonu. Jak uvádí T. Špidlík, „mravní hodnota skutku závisí především na úmyslu“.^{88, s. 13} Neméně důležité je také posouzení důvodu, který přivedl zkoušejícího například do stavu hmotní nouze. Podvodné jednání nelze tolerovat v žádném případě, avšak objektivní posouzení úmyslu může ovlivnit přísnost postihu a výši sankce.

Připomeňme také další důvody, které patří do kategorie osobnostních vlastností, a které jsou podobné s důvody uvedenými v souvislosti s pochybením v kapitole 2.7, například zamlčení konfliktu zájmů, nedbalost, lhostejnost, arogance apod.

3.3.3 Spoluzkoušející, studijní koordinátoři a všeobecné sestry

Každý člen studijního týmu je při provádění klinického hodnocení zodpovědný za dílčí činnosti, ke kterým byl hlavním zkoušejícím delegován. Z rozličných důvodů je možné se setkat s podvodným jednáním u různých členů studijního týmu, nezávisle na tom, zda o takovém jednání je hlavní zkoušející informován či nikoli. Častým důvodem, který k nepoctivému jednání vede, je nedostatek motivace. Vyskytuje se zejména u spoluzkoušejících, kterým bylo provádění klinického hodnocení hlavním zkoušejícím přiděleno z pozice nadřízeného, o danou medicínskou problematiku profesní zájem nejeví a mnohdy nejsou za své aktivity při provádění klinického hodnocení vůbec ohodnoceni.

Dalším důvodem je snaha předvést se před hlavním zkoušejícím, kterou lze pozorovat u mladých, začínajících spoluzkoušejících a taktéž u všeobecných sester.

U této skupiny se lze také často setkat se snahou ulehčit hlavnímu zkoušejícímu při jeho nadměrném pracovním vytížení nával práce. Následně při provádění činností, které jim nepřísluší, nebo na které nebyli patřičně zaškoleni, vytvářejí rozličné zmanipulované údaje. Uvedenou snahu lze často pozorovat zejména u všeobecných sester.

Strach z nadřízeného při nesplnění svěřených úkolů, maskování chyb a celá řada osobnostních vlastností mohou být také důvodem k podvodnému jednání.

3.3.4 Monitor

Monitor se dopouští podvodného jednání většinou z důvodů způsobených osobnostními rysy. Obvykle za tím stojí nezodpovědnost, nedostatečná příprava na monitorovací návštěvy či nedůslednost v jejich průběhu, ale taktéž nedostačující

frekvence monitorovacích návštěv. Následující snaha monitora uvést vše do pořádku je zdrojem rozličných podvodných jednání.

Mnohdy se stává, že je monitor příliš důvěřivý a spoléhá na informace získané během monitorovacích návštěv, aniž by je fyzicky prověřil. Zkoušející mu kupříkladu sdělí, že nedostatky odstraní a chyby opraví, monitor tudíž nepovažuje za potřebné uvést nedostatky v monitorovací zprávě. Nedojde-li k opravě a problém přetrvává delší dobu, monitor se ocitne ve složité situaci, kterou se rozhodne řešit podvodným jednáním, například manipulací s údaji, aby svou chybu zamaskoval.

Dalším příkladem mohou být situace, při kterých se monitor nechá zmanipulovat zkoušejícím a vtáhnout do způsobů jeho nepoctivého jednání. Následně oba společně rekonstruují události a vytvářejí smyšlená data, která jsou všeobecně očekávaná či předpokládaná, z obavy, že dojde k odhalení nedodržení souladu s protokolem klinického hodnocení či předpisy.

Setkat se lze také s případy, kdy monitor vykonává činnosti, které jsou v kompetenci studijního týmu, například vyplňuje záznamy o náboru, zařazení a identifikaci subjektů hodnocení, záznamy o dopočitatelnosti hodnoceného léčiva apod., s úmyslem ulehčit si následnou kontrolu záznamů vyhotovených studijním týmem.

Podvodnému jednání monitora mnohdy napomáhá nepřiměřený tlak ze strany nadřízených.

3.3.5 Zadavatel, smluvní výzkumná organizace (CRO)

Zadavatel investuje do klinického výzkumu nemalou finanční sumu. Počítá s tím, že vložená investice přinese po úspěšném absolvování všech fází požadovaného procesu významný zisk. Naopak, neúspěšný klinický výzkum způsobuje závažné ztráty. Jakékoli ohrožení úspěšnosti procesu v průběhu klinického hodnocení proto vyvolává značné obavy a zodpovědní zástupci zadavatele, potažmo CRO, mnohdy reagují v takových situacích nepoctivým jednáním. Jedná se například o časový skluz či nepřijatelné výsledky, které přimějí zadavatele upravit údaje ke všeobecné spokojenosti.

3.3.6 Data manažer, statistik, autor závěrečné zprávy

Při zpracovávání výsledků z klinického hodnocení se také setkáváme s podvodným jednáním. Pracovník zodpovědný za vkládání dat do databáze systému se při své práci často potýká s různými problémy, například program neakceptuje vkládané hodnoty nebo systém vytváří množství automatických dotazů, které jsou někdy nelogické a navíc se úporně opakují, odpovědi zkoušejících na některé dotazy vygenerované systémem jsou nevyčerpávající apod. Nezodpovědný data manažer si svým nepoctivým jednáním některé údaje upraví tak, aby si práci ulehčil.

Statistik se k podvodnému jednání dostane většinou pod nátlakem zadavatele, který považuje výsledky za nepřijatelné. Následkem nátlaku může dojít k selekci dat použitých k vyhodnocení, zamlčení či upravení některých nevyhovujících dat nebo k zúžené analýze či účelové interpretaci jen některých, vyhovujících dat.

Se zpracováním výsledků a jejich prezentací úzce souvisí podvodné jednání autorů závěrečné zprávy, které bývá také způsobeno nátlakem zadavatele. Vede k tomu neochota publikovat negativní výsledky z klinických hodnocení a výsledkem je zveřejnění částečných údajů nebo úprava údajů nevyhovujících.

3.4 FREKVENCE PODVODŮ VE VÝZKUMU

Je obtížné jednoznačně určit, kdo z účastníků klinického hodnocení podvádí nejčastěji. Nelze také odhadnout, jak časté jsou podvody v klinických hodnoceních. Skutečně známé jsou pouze podvody zveřejněné na stránkách FDA, představují však jen zlomek všech podvodů vyskytujících se v klinických hodnoceních.

Výsledky EU GCP inspekci ani výsledky auditů prováděných farmaceutickými firmami se nezveřejňují, a proto lze jen stěží přesně určit četnost podvodů v klinických hodnoceních, které jsou nejčastěji detekované právě během auditů.³⁵ Mediálně publikované případy představují pouze zanedbatelnou část všech podvodů.

Frekvencí výskytu podvodného jednání ve výzkumu obecně se zabývalo několik průzkumů. Jak uvádí D. Fanelli, rozdíly v jejich výsledcích jsou z velké části způsobeny rozdílnou metodologií. Provedl proto meta-analýzu dostupných průzkumů, ve které jich bylo zahrnuto celkem 18. Z výsledků analýzy vyplývá, že 1,97 %

výzkumníků se přiznalo k osobnímu vytvoření, zfalšování nebo pozměnění dat nebo výsledků závažným způsobem alespoň v jednom případě a až 33,7 % vědců se přiznalo k jiným sporným výzkumným praktikám a postupům. V průzkumech, které se týkaly podvodného jednání kolegů, byly výsledky závažnější. Z odpovědí výzkumníků vyplývá, že až 14,12 % jejich kolegů padělalo data závažným způsobem a dokonce 72 % kolegů dotazovaných vědců se dopustilo jiných pochybných výzkumných postupů. D. Fanelli na základě svých výzkumů upozorňuje, že podvod je v klinickém, farmakologickém a lékařském výzkumu rozšířenější než v jiných odvětvích a poukazuje na možný vliv finančních zájmů farmaceutických společností na výzkum v těchto oblastech.¹⁸

Problematikou propojenosti farmaceutického průmyslu s klinickým výzkumem a následným ovlivňováním výsledků výzkumu ve prospěch komerčních sponzorů se zabývají ve své práci také M. Doucet a S. Simondo.¹⁵

D. Fanelli konstatuje, že je pravděpodobné, že skutečná frekvence podvodů ve výzkumu může být daleko vyšší než uvedená procenta, ke kterým se výzkumníci anonymně dobrovolně přiznali.¹⁸

3.5 NEJČASTĚJŠÍ PODVODY V KLINICKÉM HODNOCENÍ

Pokaždé, když se informace o podvodném jednání v klinickém výzkumu v odborné literatuře objeví, začne část odborné veřejnosti o problematice podvodného jednání více či méně diskutovat nebo alespoň přemýšlet. V kapitole 4.5 je uveden příklad H. Beechera, který popsal ve svém článku uveřejněném v *New England Journal of Medicine* v roce 1966 celkem 22 neetických případů výzkumů⁸.

K dalším zahraničním autorům, kteří poukazovali na neetické jednání v klinickém výzkumu, patří například J. Katz.³⁸ B. Goldacre^{20, 21} je známý nedávno vydanými publikacemi *Prolhaná věda a Zkorumpovaná farmacie*.

Z našich autorů je nutné připomenout Prokopa Mála, který ve své knize *Cestou za poznáním lékařské vědy* vydané již v roce 1979 uvedl četné případy podvodného jednání účastníků klinického výzkumu v zahraničí.^{51, s. 324-325}

Z rešeršního šetření vyplývá, že se dnes v odborném tisku objevuje celá řada článků s problematikou podvodného jednání v klinickém výzkumu, které se většinou

týkají prezentování nepůvodních výsledků výzkumu a odhalení plagiátů. Opakovaně se v nich zdůrazňuje úloha a odpovědnost editorů při kontrole nejen hodnoty a interpretace předložených údajů, ale celého procesu provádění výzkumů.¹⁰

Na odpovědnost recenzentů při posuzování prací a úskalí recenzní činnosti upozorňuje ve svém článku O podvodech v lékařském výzkumu také V. Hušák.³⁰

J. N. Jureidini a L. B. McHenry ve svém článku *Conflicted Medical Journals and the Failure of Trust* (Rozpory v lékařských časopisech a selhání důvěry) poukazují na konkrétní případ, ve kterém redaktoři nejenže nedokázali uplatnit kritický úsudek při přijetí článku, ale také, když se prokázalo, že článek prezentoval zkreslená data, odmítli buď sdělit tuto informaci odborné lékařské veřejnosti, nebo stáhnout publikovaný článek.³⁶

Další kategorii podvodů v klinickém výzkumu, které jsou publikovány v odborném tisku, tvoří podvody ve výzkumu nových terapeutických postupů, kterých se dopouští lékaři ve své klinické praxi. Nebezpečí publikování nových a účinnějších postupů představuje zejména široké ovlivňování běžné klinické praxe v daném oboru. Příkladem je článek *Perioperative Mischief: The Price of Academic Misconduct* (Perioperační potíže: Trest za akademický podvod) autorů V. Chopra a K. A. Eagle, kteří poukazují na příklad významného výzkumníka D. Poldermans, který výrazně ovlivnil klinickou praxi v aplikování perioperačních beta - blokátorů a statinů při nekardiochirurgických operacích a poukazují na vystavení pacientů možným škodlivým účinkům této terapie.³¹

Je pochopitelné, že se výzkumníci snaží výsledky své vědecké práce prezentovat odborné veřejnosti, zvláště když se jedná o působivé výsledky účinné léčby. Nelze však tolerovat publikování výsledků nepravdivých, získaných jakýmkoli nečestným způsobem, ani výsledků nedostatečně ověřených, které mohou ohrozit a poškodit nemalou populaci pacientů. Je evidentní, že u nepoctivých výzkumníků je zvýšení jejich profesní prestiže nesrovnatelně důležitější než blaho a zdraví pacienta.

Mezi nejčastější podvody v klinických centrech u zkoušejících nebo dalších členů studijního týmu, které jsem ze zkušeností získaných během GCP auditů rozdělila z praktického hlediska do tří skupin, patří:

1. Podvody týkající se dat

Do této skupiny patří všechny smyšlené a nově vytvořené, upravené, pozměněné a zamlčené údaje či výsledky. Například:

- Výsledky lékařského vyšetření upravené podle požadavků protokolu klinického hodnocení, případně některé požadované vyšetření neprovedené vůbec, avšak výsledky jsou zaznamenány.
- Rozličné manipulace s EKG záznamy, například změna identifikačních údajů, kopírování záznamu a jeho použití pro další subjekt hodnocení nebo rozdělení záznamu pro více subjektů hodnocení.
- Pozměnění naměřených hodnot krevního tlaku, změny času jeho měření, nedodržení protokolem požadovaného počtu měření nebo intervalů mezi jednotlivými měřeními.
- Biologický materiál, například výtěry či krevní odběry, jsou použity pro více subjektů hodnocení.
- Nezaznamenávání nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod či jejich záměrná úprava.

2. Podvody týkající se subjektů hodnocení

Tato skupina podvodů v klinickém hodnocení zahrnuje všechny manipulace vztahující se k identitě subjektů hodnocení, k jejich zařazení do klinického hodnocení, dále k informovaným souhlasům a patientským deníčkům. Například:

- Vytvoření protokolem požadované anamnézy tak, aby bylo možné zařadit pacienta podle zařazovacích kritérií do klinického hodnocení.
- Zamlčení některých onemocnění, která by podle vylučovacích kritérií neumožnila zařazení pacienta do klinického hodnocení.
- Vedení duplicitní zdrojové dokumentace, přičemž skutečná dokumentace slouží pro účely běžné lékařské péče a nepravá zdrojová dokumentace se smyšlenými či upravenými údaji je určena pouze pro účely klinického hodnocení.
- Zařazení neexistujícího subjektu hodnocení.
- Opakované zařazení pacienta do téhož klinického hodnocení.
- Zařazení jednoho pacienta do více klinických hodnocení současně ve shodnou dobu.
- Změny či vytvoření údajů v informovaném souhlasu týkající se podpisu subjektu hodnocení a/nebo data podepsání.

- Přepsání či doplnění údajů, které vyplnil subjekt hodnocení do patientského deníčku.
- Vytvoření všech údajů v patientském deníčku místo pacienta.
- Rozličné manipulace s vizuálně-analogovými škálami dotazníků určených pro subjekty hodnocení.

3. Podvody týkající se hodnoceného léčivého přípravku

Do této skupiny podvodů patří všechny vytvořené, upravené či zamlčené údaje související s hodnoceným léčivem a podvodná jednání týkající se zacházení s hodnoceným léčivem. Například:

- Nezaznamenávání změn v užívání hodnoceného léčiva.
- Zamlčení souběžné léčby přípravkem, který je v protokolu klinického hodnocení uveden jako nedovolený léčivý přípravek.
- Upravené údaje v evidenci hodnoceného léčiva tak, aby byla terapie hodnoceným léčivým přípravkem v souladu s požadavky protokolu klinického hodnocení.
- Nevhodné uložení hodnoceného léčiva a nepřiměřené monitorování teploty v místě uložení s následně upravenými či vytvořenými údaji.
- Neadekvátní zacházení s vráceným hodnoceným léčivem, případně jeho další využití.

Všechny uvedené příklady se vyznačují úmyslným, neboli vědomě chtěným jednáním, s jasným záměrem prezentovat nepravdivá data. Spojuje je také nedodržení požadavků protokolu klinického hodnocení, etických předpisů, právních norem, případně standardních operačních postupů. Některé konkrétní případy vážící se k jednotlivým kategoriím budou prezentovány v praktické části této disertační práce.

3.6 DŮSLEDKY PODVODŮ V KLINICKÉM HODNOCENÍ

Specifikovat všechny důsledky, které podvody v klinickém výzkumu mohou způsobit, je obtížné. Mohou mít v různém rozsahu negativní dopad na každého účastníka výzkumu. Nejzávažnější je bezesporu riziko ohrožení a poškození zdraví pacienta.

Podvody mohou představovat lavinu, která strhává další výzkum nesprávným směrem, a způsobují nenahraditelné finanční ztráty.

V neposlední řadě má podvod ve větší či menší míře dopad rovněž na podvádějícího.

Příklady důsledků podvodu v klinickém hodnocení mohou být následující:

1. Důsledky podvodů pro subjekty hodnocení

- Vystavení subjektů hodnocení riziku ohrožení a poškození zdraví, výsledkem čehož mohou být dlouhodobá pracovní neschopnost, trvalé následky, invalidita, ohrožení života či úmrtí.
- Po případném zaregistrování léčiva se spornými daty z klinického hodnocení je ohrožena bezpečnost početné skupiny pacientů léčených v běžné klinické praxi.
- Ztráta důvěry pacientů v klinický výzkum a neochota participovat v dalších klinických hodnoceních.

2. Důsledky podvodů pro zadavatele

- Ohrožení validity dat
- Výsledky z klinického hodnocení nelze použít v následném procesu klinického výzkumu
- Pozastavení nebo ukončení klinického hodnocení ve všech klinických centrech
- Finanční ztráty
- Finanční sankce ze strany regulačních autorit
- Poškození jména společnosti

3. Důsledky podvodů pro CRO

- CRO musí obvykle nahradit vzniklé škody zadavateli
- Finanční ztráty

- Zrušení spolupráce se zadavatelem
- Trestní stíhání
- Finanční sankce ze strany regulačních autorit a zadavatele
- Poškození jména společnosti

4. Důsledky podvodů pro falzifikátora

- Ztráta cti a úcty ve společnosti
- Postihy pracovněprávní ze strany zaměstnavatele
- Disciplinární opatření vyplývající z disciplinární odpovědnosti ze strany profesních komor
- Postihy ze strany orgánů státní správy v rámci správní odpovědnosti zdravotnického zařízení
- Postihy trestněprávní z důvodu podvodu, ublížení na zdraví apod.
- Finanční sankce ze strany regulačních autorit a zadavatele^{45, s. 122-124, modifikováno}

Na náležité potrestání podvodného jednání se dbalo již v minulosti. V Masarykově slovníku naučném je v souvislosti s potrestáním podvodu uvedeno: „Jinak se stává podvod zločinem, přesahuje-li způsobená nebo zamýšlená škoda 200 Kč. Zločin podvodu se trestá žalářem (i těžkým), někdy i doživotím.“^{69, s. 793}

Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech stanovuje sankce za správní delikty pro osoby účastnící se klinických hodnocení v rozmezí 50 000 – 3 000 000 Kč v následujících paragrafech:

§ 107 odst. 1 a) – e) a § 108 odst. 9 a) – e).

Zákaz činnosti, a to až na dobu 2 let, stanovují následující paragrafy:

§ 107 odst. 2 a § 108 odst. 10.

Správní delikty týkající se zadavatele jsou stanoveny v § 105 odst. 6 a) – o).

Správní delikty týkající se zkoušejícího jako podnikající fyzické osoby jsou stanoveny v § 106 odst. 4 a) – c).

Správní delikty týkající se zkoušejícího jako fyzické osoby jsou stanoveny § 108 odst. 6 a) – d).¹⁰²

Každé podvodné jednání v klinickém hodnocení je porušením správné klinické praxe. Z výčtu sankcí uvedených v zákoně o léčivech je proto na tomto místě upozorněno na sankce za její porušení:

Podle §103 odst. 5 d) a následně § 107 odst. 1 d) je stanovena sankce pro právnickou nebo podnikající fyzickou osobu podílející se na klinickém hodnocení, která nedodrží pravidla správné klinické praxe, ve výši do 1 000 000 Kč.

Stejná výše sankce do 1 000 000 Kč je stanovena také pro každou fyzickou osobu podílející se na klinickém hodnocení, která nedodrží pravidla správné klinické praxe, v paragrafech § 108 odst. 2 d) a následně § 108 odst. 9 d).¹⁰²

Podle § 209 trestného zákoníku č. 40/2009 Sb. bude viník za podvod potrestán podle závažnosti činu odnětím svobody až na osm let, zákazem činnosti nebo propadnutím věci nebo jiné majetkové hodnoty. Trestná je také příprava podvodu.⁹²

5. Důsledky podvodů pro společnost

Podvod v klinickém hodnocení představuje nepochybně otázku celospolečenského významu.

Opakující se podvody v klinickém výzkumu oslabují důvěru lidí nejen ve výzkumná a zdravotnická zařízení, ve kterých výzkum probíhá, ale také ve vědce, výzkumníky a lékaře, kteří výzkum provádějí, a v neposlední řadě taktéž ve státní instituce, které podvodnému jednání nedokážou účinně zabránit. Společnost, ve které dochází k jakýmkoli podvodům, by se měla snažit ochránit své členy. Na ochranu používá kontrolní mechanismy, které spotřebovávají nemalé finanční prostředky. Preventivní opatření, například školení odpovědných osob, a v neposlední řadě také nápravná opatření, stojí společnost rovněž značné výdaje.

Případné poškození zdraví způsobené podvodným jednáním v klinickém výzkumu představuje nepochybně další významný celospolečenský problém se závažnými následky nejen pro konkrétní pacienty. Závažné je ohrožení důvěry laické společnosti k lékařům a dalším zdravotníkům.

3.7 ŘEŠENÍ PODVODŮ V KLINICKÉM HODNOCENÍ

Efektivně se vypořádat s podvodem by měl být hlavní cíl všech zúčastněných. Znamená to jednoznačně podvod odmítnout, podvodníka potrestat a zavést také účinná preventivní opatření. V praxi to však vypadá zcela jinak.

V případě zkoušejících, kteří se dopustili podvodného jednání, s nimi zadavatel většinou ukončí spolupráci. Není to však pravidlem a nikoli ojediněle se stává, že podvádějící zkoušející má nejčastěji v obchodním oddělení farmaceutické firmy »ochránce«, který přesvědčí spolupracovníky, že se jedná o klíčového odborníka na trhu, který předepisuje nezanedbatelné množství léčivých přípravků dané farmaceutické společnosti a ukončení spolupráce by znamenalo finanční ztráty z prodeje léčiv.

Dalším způsobem při řešení podvodu v klinickém hodnocení, ke kterému dochází často, avšak rovněž nikoli ve všech případech podvodného jednání, je vyřazení falšovaných dat z analýzy.

Nejméně se uskutečňují sankce plynoucí z nedodržení smluv či právních předpisů. Většina farmaceutických firem se v zájmu zachování reputace snaží podvod v klinickém hodnocení ututlat. Navíc, závěry z vnitřních kontrol a GCP auditů nejsou zveřejňovány. Zdravotnická zařízení, ve kterých jsou pracovníci dopouštějící se podvodu zaměstnání, považují podvodná jednání za osobní selhání konkrétního pracovníka a kromě sporadických kárných napomenutí jsou podvody ve zdravotnických zařízeních většinou ponechány bez dalšího povšimnutí či řešení. Spolupracovníci nepoctivých výzkumníků, kteří si podvodné jednání svých kolegů uvědomují, však také většinou mlčí. Svědčí o tom meta-analýza provedena D. Fanelli, na kterou je upozorněno v kapitole 3.4 v souvislosti s četností podvodů.¹⁸ Regulační autority, které mají zákonem stanovený dohled nad klinickým výzkumem, se tak ve většině případů o podvodech ani nedozvědí a nepoctiví jedinci zůstávají nepotrestáni.

Postoj k podvodnému jednání a postupy při jeho postihování se v různých státech liší. V USA dochází k odhalení, prokázání a potrestání podvodů v klinických hodnoceních nejčastěji. Při závažném porušení předpisů zkoušejícím, FDA obvykle zahajuje diskvalifikační řízení. Na stránkách FDA je zveřejněna databáze obsahující aktuální stav jednotlivých diskvalifikačních řízení a seznam diskvalifikovaných

zkoušejících.¹¹ Připomeňme známou kauzu KETEK v souvislosti s léčivým přípravkem telithromycin, při které došlo nejen k podvodu zkoušející, ale zároveň k závažným pochybením zadavatele a regulační autority, což mělo za následek těžké poškození zdraví pacientů a několik případů úmrtí. Zkoušející K. Campbell byla odsouzena na 57 měsíců vězení, dále k sankci ve výši 557 251 \$ a k úhradě škody zadavateli ve výši 925 774 \$. Zároveň byla FDA diskvalifikována.^{58, 59}

Rozdílné postupy při postihování podvodného jednání ve výzkumu ve Velké Británii, Dánsku a Francii popsal ve svém článku O podvodech v lékařském výzkumu V. Hušák, ve kterém mimo jiné uvedl, že ve Francii toho času neexistovaly žádné instituce, které by se věnovaly vyšetřováním podvodů v lékařském výzkumu.³⁰ Je však potřebné dodat, že mezitím došlo ve Francii v roce 1999 k založení Výboru pro integritu ve vědě, který se problematikou podvodů zabývá, a je tedy patrné a pozitivní, že v této oblasti dochází k postupnému vývoji.

Nynější působení institucí zodpovědných za posuzování podvodů v klinickém výzkumu v různých zemích popisuje ve svém článku A. Gupta.²³

Současný stav řešení podvodů v klinických hodnoceních rozhodně nelze považovat za vyhovující. Pokud nebude společnost náležitě trestat viníky, budou se podvodná jednání vyskytovat stále častěji. Ohrožena je nejen důvěra v klinický výzkum a vývoj léčivých přípravků, ale kvůli oprávněným pochybnostem o jejich bezpečnosti a účinnosti, především zdraví pacientů.

Trest je však jen vnější forma odsouzení zla a je diskutabilní, zda někteří jedinci pocítují v návaznosti na své selhání také vinu. Protože právě vlastní náhled na všechny důsledky svého jednání a jeho náležité posouzení jsou z etického hlediska významné. Otázkami a povahou trestu a viny se více ve svém díle O stvoření: výběr otázek z Teologické sumy zabývá Tomáš Akvinský.^{1, s. 66-67}

3.8 PREVENCE PODVODŮ

Způsoby, které by účinně zabránily podvodnému jednání, se v odborných kruzích opakovaně diskutují. Připomeňme základní z nich:

Odborná veřejnost se s výsledky výzkumných činností nejčastěji obeznámí prostřednictvím odborného tisku. Jak již bylo uvedeno v kapitole 3.5, nejčastěji se

podvodné jednání v odborných publikacích odhalí právě při prezentování nepůvodních výsledků výzkumů a plagiátů. A. Marusic upozorňuje, že při prevenci publikování podvodů ve výzkumu je velká odpovědnost na redaktorech odborných publikací, protože právě oni jsou odpovědní za integritu záznamů, které zveřejňují. Podporu jim mohou poskytnout Praktické pokyny pro vydavatele časopisu (The Best Practice Guidelines for Journal Editors) Výboru pro publikační etiku (Committee on Publication Ethics – COPE), který se zabývá aktuálními etickými problémy vydavatelů odborných publikací. Výbor taktéž vyvinul a vydal účinné algoritmy, podle kterých mají redaktoři postupovat při své práci.⁵³

Všechny organizace, které jsou do klinického výzkumu zapojeny, mají mít vypracované standardní operační postupy (SOP), podle kterých se práce každého člena týmu musí řídit. Všechny pracovní pokyny, aby byly funkční a přínosné, musí být jasné, výstižné, aktuální, pochopitelné, proveditelné, konzistentní s etickými požadavky a právními normami a především správně aplikovány.

Dalším důležitým článkem v prevenci podvodů v klinických hodnoceních jsou časté monitorovací návštěvy a pečlivá kontrola všech dat.

Neméně důležitou částí je zavedení efektivního systému zabezpečování a řízení jakosti – QA/QC, který zajistí kontrolu dodržování právních norem, zásad správné klinické praxe, etických principů, standardních operačních postupů, protokolu klinického hodnocení a další studijní dokumentace.

Novým způsobem včasného odhalení podvodného jednání a jeho prevence v našich podmínkách je tzv. »whistleblowers« (informátoři). Jedná se o aktivní nahlášení podvodného jednání kýmkoli, kdo je o něm informován. Zkušenosti ze zahraničí ukazují, že se jedná o velmi účinný způsob odhalení podvodu a v odborných kruzích probíhá diskuse o účinném způsobu ochrany informátorů po nahlášení podvodného jednání v klinickém výzkumu.⁴

FDA doporučuje pro zvýšení kvality klinických hodnocení následující čtyři kroky, o kterých podrobněji pojednává A. Bhatt:

1. Řekněte, co děláte („Say what you do“)
2. Dělejte to, co říkáte („Do what you say“)
3. Dokažte to („Prove it“)
4. Zlepšete to („Improve it“)⁹

Řádné a pravidelné dodržování všech uvedených způsobů prevence tvoří nutnou podmínku zvyšování věrohodnosti publikovaných výsledků výzkumu, kvality

provádění klinických hodnocení a má nezanedbatelný vliv na snížení frekvence podvodných jednání ve výzkumu a vývoji léčivých přípravků. Předcházení podvodů a jeho včasné odhalování patří k důležitým úkolům všech, jak účastníků klinického hodnocení, tak společnosti. Je proto nutné na problematiku podvodů v klinických hodnoceních upozorňovat a diskutovat ji na všech úrovních. Neméně důležité je zvyšování úrovně etického jednání účastníků klinického výzkumu jejich systematickým vedením.³⁵

4 ETICKÉ ASPEKTY KLINICKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Kromě Hippokratovy přísahy, ve které je obsažen jednoznačný slib lékaře vykonávat všechny lékařské úkony ve prospěch nemocného, chyběly až do poloviny 20. století právní normy a etické standardy, které by definovaly principy klinického výzkumu zahrnujícího lidské subjekty. V historii se dá vystopovat celá řada vědeckých experimentů a lékařských výzkumů, které se prováděly bez jakýchkoli pravidel a kontroly. Jako příklad připomenu neetické experimenty, které se uskutečňovaly během 2. světové války v zajateckých a koncentračních táborech, a jež následně, a zejména v souvislosti s Norimberským procesem, přiměly odborníky k nutnosti o etice výzkumu nejen diskutovat a viníky potrestat, ale také zavést závaznou regulaci výzkumů zahrnujících lidské subjekty a nastolit mezinárodně platná pravidla, kterými by se průběh biomedicínského výzkumu řídil.

V následujících podkapitolách je shrnut historický vývoj etických kodexů souvisejících s klinickým výzkumem tak, jak byly postupně přijímány a uváděny do praxe.

4.1 NORIMBERSKÝ KODEX

Základní pravidla týkající se etiky klinického výzkumu poprvé ustanovil Norimberský kodex, jenž vznikl v návaznosti na Norimberský proces v roce 1947. Byl v něm stanoven dobrovolný souhlas účastníka klinického výzkumu jako jeden ze základních požadavků účasti ve výzkumu, včetně specifikace podmínek, za kterých může být souhlas udělen. V Norimberském kodexu je zdůrazněna osobní povinnost a odpovědnost výzkumníka při udělení dobrovolného souhlasu účastníka klinického výzkumu. Dále byly v kodexu stanoveny požadavky na kvalifikaci výzkumníků a na povinnost minimalizovat riziko a zdravotní postižení účastníků klinického výzkumu. V Norimberském kodexu je také zdůrazněna možnost účastníka svoji účast v klinickém výzkumu kdykoliv svobodně ukončit a také povinnost výzkumníka ukončit výzkum v kterékoli fázi, jestliže má důvodné podezření se domnívat, že další pokračování výzkumu by mohlo způsobit ublížení na zdraví, postižení nebo smrt účastníka klinického výzkumu⁹⁰. Norimberský kodex, ve kterém byly poprvé

specifikovány etické požadavky na ochranu účastníků klinického výzkumu, patří po právu k historicky nejdůležitějším etickým kodexům, souvisejících s výzkumem.

4.2 ŽENEVSKÁ DEKLARACE

Ženevská deklarace byla přijata Valným shromážděním Světové lékařské asociace (World Medical Association – WMA) v roce 1948 jako revize Hippokratovy přísahy a byla považována za její novelizaci v souladu s vývojem doby. Dokument je známý jako Ženevský lékařský slib a byl dále revidován v letech 1968, 1983, 1994, 2005 a 2006. Jedním z důvodů mnoha revizí byla diskuse nad formulací a interpretací problematiky respektování lidského života v souvislosti s lékařskou etikou. Ženevská deklarace neobsahuje žádné ustanovení, které by se konkrétně zabývalo klinickým výzkumem, ale z dalších formulací Ženevského lékařského slibu je zřejmé, že důraz se klade zejména na ochranu lidského života a nejvýznamnější kritérium, na které má lékař při své praxi dbát, představuje zdraví pacientů (v dřívějších verzích deklarace také život pacientů). V uvedeném slibu je také uvedeno, že ani nátlak a vyhrožování nedonutí lékaře k tomu, aby své lékařské znalosti obrátil proti člověku⁹⁷. Uvedená ustanovení se dají bezpochyby aplikovat také na klinický výzkum.

4.3 MEZINÁRODNÍ KODEX LÉKAŘSKÉ ETIKY

Mezinárodní kodex lékařské etiky (World Medical Association International Code of Medical Ethics) byl přijat WMA v roce 1949 a dále revidován v letech 1968, 1983 a 2006. Stanovil tři oblasti povinností lékaře – všeobecné etické povinnosti lékaře, povinnosti lékaře vůči pacientům a povinnosti vůči kolegům. V souvislosti s tématem disertační práce, je důležité zdůraznit, že všeobecné povinnosti lékaře stanovené v Mezinárodním kodexu lékařské etiky obsahují ustanovení, které lékaře zavazuje oznámit příslušným institucím počinání lékařů, kteří jednají neeticky, nebo se podílejí na podvodu.⁹⁹

Je zářející, že navzdory poválečnému úsilí v letech 1947 - 1949 klást na etiku ve výzkumu důraz a po ustanovení základních etických pravidel klinického

výzkumu, probíhaly další eticky sporné výzkumy ještě ve druhé polovině 20. století (např. Tuskegee Syphilis study, ve které se během 40 let sledoval přirozený průběh onemocnění lues bez léčby u chudých Afro-Američanů⁹¹, dále experimenty s virem hepatitidy u mentálně postižených dětí ve Willowbrook⁹⁶ a jiné). Připomeňme, že v roce 1947, kdy vznikl Norimberský kodex, byl Penicilin potvrzen jako účinná léčba lues, a přesto pokračovala Tuskegee Syphilis study až do roku 1972.

Je zřejmé, že pouhé stanovení etických pravidel bez zakotvení v příslušné legislativě nestačí. K diskusi se nabízí otázka, zda morálka a etické jednání člověka u některých jedinců fungují pouze v případě, kdy jsou právně vymahatelné.

Jan Sokol uvádí, že „právo, které vymezuje oblast dovoleného, a etika, která hledá to nejlepší, jsou zřetelně odlišné oblasti, které se však velmi dobře doplňují a do jisté míry dokonce předpokládají. Právo přičítá odpovědnost zvenčí důkazním řízením a hrozí vnějšími sankcemi, kdežto v etice jde jen o vlastní posouzení a přičítání odpovědnosti, což jakékoli sankce vylučuje. Etice jde o to, aby na svoji vinu nahlédl člověk sám“.^{81, s. 191} Není-li schopen sebereflexe, není schopen etického jednání ve smyslu hledání nejlepšího možného a v takových situacích je potřeba, aby se mravní jednání zajistilo právně vymahatelným rámcem. O vzájemném prolínání etiky a práva pojednává kapitola 5.3.

4.4 HELSINSKÁ DEKLARACE

Helsinské deklaráce, přijata v roce 1964 na 18. zasedání Světové lékařské asociace (World Medical Association – WMA) v Helsinkách, stanovila etické principy, pravidla a cíle biomedicínského výzkumu. Helsinská deklaráce byla opakovaně revidována a doplňována následovně: Tokio 1975, Benátky 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996, Edinburgh 2000, Washington 2002, Tokio 2004, Soul 2008 a poslední revize proběhla v říjnu 2013 v Brazílii (Fortaleza)⁹⁸. Ve všech verzích Helsinské deklaráce přijatých po roce 1996 představoval závažný důvod k intenzivním diskusím na mezinárodní úrovni sporný Článek 29 (více uvedeno v tabulce č. 6), který popisuje použití placeba v klinickém hodnocení. Z tohoto důvodu nejsou změny Helsinské deklaráce navržené po roce 1996 související s použitím placeba v lékařském výzkumu všeobecně přijímány.

Přestože je v poslední verzi z roku 2013 výslovně uvedeno, že současná verze je jediná oficiální, že všechny předchozí verze byly nahrazeny a neměly by být použity nebo citovány s výjimkou účelů historických¹³, je podle vyjádření SÚKL a právníků zabývajících se problematikou klinických hodnocení v České republice i v zahraničí považována za jedinou závaznou verzi Helsinská deklarace z roku 1996, a to v souladu s platnou legislativou České republiky a EU. V zákoně č. 378/2007 Sb., o léčivech v § 51 odst. 1 je totiž uvedeno: „Klinická hodnocení humánních léčivých přípravků musí být prováděna v souladu s etickými zásadami stanovenými předpisy Společenství 59)¹⁰², přičemž odkaz 59) je Článek 3 směrnice Komise 2005/28/ES, ve kterém je uvedeno: „Klinická hodnocení musí být prováděna v souladu s Helsinskou deklarací o etických zásadách pro lékařský výzkum za účasti lidských subjektů přijatou valným shromážděním Světové lékařské asociace v roce 1996.“⁷⁹ Směrnice tedy jednoznačně odkazuje na verzi z roku 1996, ačkoli byla vydána v době, kdy již byla Helsinská deklarace po roce 1996 opakovaně novelizována. Jelikož se nová revize Helsinské deklarace z roku 2013 nepromítá do závazných právních předpisů, jedná se pouze o deklaraci, která se musí výslovným odkazem implementovat do právního řádu, jinak má výlučně deklaratorní charakter a není způsobilá zakládat, měnit či rušit práva a povinnosti stanovené právním předpisem.

Tabulka 6: Helsinská deklarace, Článek 29¹⁰¹

| Článek 29 – verze z roku 2000 (Edinburg): | Článek 29 – doplněno poznámkou v roce 2002 (Washington): |
|--|---|
| Přínos, rizika, zátěž pro pacienta a účinnost nových metod by měly být porovnávány s nejlepšími současnými preventivními, diagnostickými či léčebnými metodami. To však nevylučuje použití placebo nebo neléčení ve výzkumných projektech tam, kde žádné ověřené preventivní, diagnostické či léčebné metody neexistují. | Studie kontrolovaná placebem může být eticky přijatelná, i když existuje dostupná vyzkoušená léčba, pokud: <ul style="list-style-type: none">- ze závažných a vědecky opodstatněných důvodů je použití nutné za účelem zhodnocení účinnosti nebo bezpečnosti profylaktické, diagnostické či terapeutické metody; nebo- je zkoumána metoda pro méně závažný stav a pacienti dostávající placebo nebudou vystaveni žádnému dodatečnému riziku nebo vážnému či nezvratnému poškození. |

V poslední verzi z roku 2013 popisuje spornou problematiku použití placebo Článek 33.

Helsinská deklarace je určena především pro lékaře zabývajících se výzkumem za účasti lidských subjektů, avšak WMA vyzývá v deklaraci všechny účastníky, kteří se podílejí na lékařském výzkumu, aby přijali zásady, které jsou v Helsinské deklaraci ustanoveny⁹⁸.

4.5 BELMONTSKÁ ZPRÁVA

Henry Beecher popsal ve svém významném článku *Ethics and Clinical Research*, (Etika a klinický výzkum) publikovaném v *New England Journal of Medicine* již v roce 1966, 22 neetických případů výzkumů⁸. Jak uvádí J. Harkness a spolupracovníci, článek H. Beechera vedl k rozsáhlým debatám odborníků i veřejnosti a hrál významnou roli při implementaci etických pravidel

biomedicínského výzkumu do legislativy. Postupně také narůstal tlak na zavedení etického dohledu nad biomedicínským výzkumem²⁴.

V USA vznikla v roce 1974 podepsáním zákona National Research Act⁷² Národní komise pro ochranu lidských subjektů účastnících se biomedicínského a behaviorálního výzkumu (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research), která si kladla za cíl určit etická pravidla pro biomedicínský výzkum a stanovit pravidelný dohled nad výzkumem a jeho regulaci. Poprvé tím vznikl závazný legislativní požadavek na fungování systému etického dohledu a vymezil se pojem Institutional Review Boards – IRB (etické komise v USA). V roce 1979 vydává komise významný dokument – Belmontskou zprávu (The Belmont Report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research), který kromě vytýčení tří základních etických principů (respekt k osobám, princip dobřečinění – beneficence a princip spravedlnosti), řeší taktéž problematiku informovaného souhlasu, etické posuzování biomedicínského výzkumu, včetně nutnosti posuzování poměru rizika a přínosu daného výzkumu, a výběr vhodných subjektů hodnocení⁸⁹.

4.6 MEZINÁRODNÍ ETICKÉ SMĚRNICE PRO BIOMEDICÍNSKÝ VÝZKUM ZAHRNUJÍCÍ LIDSKÉ SUBJEKTY (CIOMS)

Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské subjekty (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects¹²) byly přijaty Radou pro mezinárodní organizaci lékařských věd (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) ve spolupráci se Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization – WHO) v roce 1993 v Ženevě a revidovány v roce 2002.

Směrnice navazují na zásady Helsinské deklarace a vycházejí ze základních etických zásad: respekt k osobám, princip dobřečinění – beneficence a princip spravedlnosti. Dále se směrnice zabývají problematikou informovaného souhlasu, ochranou zranitelných skupin, odškodněním účastníků, výběrem kontrolní skupiny a povinností zadavatele poskytovat lékařskou péči během a po ukončení studie.

Milan Kment uvádí, že pro lékařskou veřejnost v České republice byla směrnice přeložena a bezplatně distribuována na podnět Jaroslava Šetky, předsedy první Centrální etické komise, jako publikace s názvem Pravidla pro klinických výzkum (1995), která se stala základem návodu pro provádění klinických hodnocení u nás.⁴¹

Jedná se o soubor 21 směrnic zabývajících se etickou odůvodnitelností a vědeckou oprávněností výzkumu. V jejich komentářích je zdůrazněno, že etické komise musí posuzovat vědecké i etické aspekty klinických hodnocení, protože neopodstatněné a vědecky nesprávné výzkumy představují riziko pro účastníky výzkumu a jsou považovány za neetické.

S ohledem na časovou posloupnost uváděných dokumentů by teď mělo následovat pojednání o Úmluvě na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny (Konvence o biomedicíně), která byla přijata členskými státy Rady Evropy dne 4. dubna 1997 v Oviadu. Protože se jedná o právně závaznou mezinárodní normu, zařadila jsem příslušné pojednání do kapitoly 5 (konkrétně 5.1.3), ve které se zabývám právními normami.

4.7 ETICKÉ KOMISE

Etické komise dnes zastávají důležitou a nenahraditelnou roli v procesu posuzování etické stránky klinických hodnocení. V legislativě České republiky je vymezen pojem etické komise následovně:

„Etickou komisí je nezávislý orgán tvořený odborníky z oblasti zdravotnictví a osobami bez vzdělání z oblasti lékařství, jejichž povinností je chránit práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení a zajistit tuto ochranu i vyjádřením svého stanoviska k protokolu klinického hodnocení, vhodnosti zkoušejících i zařízení, k metodám a dokumentům používaným pro informaci subjektů hodnocení a získání jejich informovaného souhlasu.“

(Zákon č. 378/2007 Sb. § 53, odst. 1)

Dále pojednává legislativa EU a České republiky podrobně o ustavení, složení a činnosti etických komisí.

4.7.1 Vznik etických komisí v Evropě

Historie vzniků etických komisí (Institutional Review Boards – IRB) v USA je uvedena v kapitole 4.5 v souvislosti se vznikem Národní komise pro ochranu lidských subjektů účastnících se biomedicínského a behaviorálního výzkumu v roce 1974. V Evropě se problematika etických komisí dostala do popředí v souvislosti s první revizí Helsinské deklarace přijaté v Tokiu v roce 1975, kde je v článku 1.2 poprvé stanovena koncepce dohledu nezávislymi komisemi. V revizi bylo uvedeno, že jedním z nejvýznamnějších úkolů je posoudit rizika při zavádění nových diagnostických a terapeutických metod a oprávněnost klinických hodnocení. Na základě tohoto doporučení začaly postupně v řadě zemí západní Evropy vznikat etické komise, které posuzovaly vědeckou a etickou kvalitu navrhovaných výzkumů. Helena Haškovcová ve své knize Lékařská etika uvádí, že ve Velké Británii pracovaly místní etické komise od roku 1978, „ve Francii vznikla první, tzv. Národní etická komise v roce 1983 a byla podřízená pouze přímým pravomocím prezidenta republiky, čímž byla zvýrazněna její neresortní působnost a plná nezávislost na ministerstvu zdravotnictví a orgánech státní zdravotní správy. Etické komise vznikaly následně také v Německu, Rakousku a skandinávských zemích. Přestože jejich forma a právní postavení bylo rozdílné, cíl však byl stejný, a to posuzování aktuálních etických problémů ve výzkumné oblasti (expertní činnost etických komisí) a v klinické praxi (poradenský charakter etických komisí).“^{26, s. 54-55}

Jak uvádí J. Šimek, L. Zamykalová a M. Mesanyová, „prestižní medicínské časopisy začaly podmiňovat publikaci výsledků výzkumu souhlasem místní etické komise s projektem studie“.⁸⁷ Požadovaný předpoklad k publikování měl nepochybně pozitivní vliv na ustanovování dalších etických komisí. Požadavek dohledu etických komisí nad výzkumem byl postupně ve všech členských státech Evropy implementován do jejich národních legislativ. V souvislosti s procesy standardizace vznikala potřeba a snaha vzájemně sjednotit, případně harmonizovat právní a etické procedury spojené s klinickým výzkumem, včetně fungování etických komisí.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001, o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků zavázala členské státy EU, aby do 1. května 2003 vydaly v souladu se směrnicí nezbytné zákony a administrativní ustanovení, které vstoupí v platnost nejpozději od 1. května 2004. Výsledkem tohoto legislativního úsilí v současné době existují etické komise ve všech státech EU a tvoří významnou součást regulace etické stránky výzkumů prováděných za účasti lidských jedinců.

Podle dosud projednávaného nového návrhu nařízení Evropského parlamentu a Rady o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES zkušenosti však ukazují, že harmonizovaného přístupu k regulaci klinických hodnocení bylo dosaženo pouze částečně.⁵⁶

Nabízí se k diskusi otázka, zda a do jaké míry je možné posuzování etické problematiky harmonizovat a standardizovat. Do jaké míry jsou různé kultury schopny či ochotny identické a zcela srovnatelné normy přijmout a naplňovat v závislosti na rozdílném vnímání etických zásad, které je přirozeně ovlivněno jejich historickým vývojem. Jedná se nepochybně o možný střet rozdílných kultur, hodnot, v některých případech i norem. Podrobněji se tomuto tématu věnují L. Zamykalová a J. Šimek¹⁰³. Ze svých zkušeností mohou potvrdit, že se činnost etických komisí v různých státech EU i v současnosti liší. Rozdílům, které plynou z místních zvyklostí, lze porozumět, avšak rozdíly v kvalitě procesu posuzování a vydávání souhlasného stanoviska souvisejícího s mezinárodními klinickými hodnoceními akceptovat nelze. Jedná se například o nedodržení legislativy ve smyslu složení etických komisí či postupů při schvalovacím procesu. V některých zemích se ještě dnes lze běžně setkat s případy, kdy zkoušející jako řádný člen etické komise byl aktivně přítomen během hlasování o vydání souhlasného stanoviska pro klinické hodnocení, kterého byl sám předkladatelem.

4.7.2 Historie etických komisí v České republice

Etické komise začaly v České republice vznikat až po sametové revoluci v roce 1989 a tvoří tedy poměrně nový článek v našem zdravotnictví. Jak uvádí Milan Kment a Helena Haškovcová, „v roce 1990 rozhodl tehdejší ministr zdravotnictví Martin

Bojar na návrh Vědecké rady ministerstva zdravotnictví České republiky o ustanovení Centrální etické komise při ministerstvu zdravotnictví. Její členové byli jmenováni ministrem na základě návrhu Vědecké rady ministerstva zdravotnictví České republiky a prvním předsedou byl jmenován internista Jaroslav Šetka. Práce členů nebyla honorována a byla podřízena striktní zásadě nezávislosti. První zasedání Centrální etické komise se konalo 30. října 1990 a již koncem roku 1990 vyzvala komise odbornou veřejnost k zakládání místních etických komisí ve výzkumných ústavech, nemocnicích a zdravotnických zařízeních. Po této výzvě vzniklo koncem roku 1990 a počátkem roku 1991 celkem 19 místních etických komisí^{42, 43}. Jak dále poukazují Milan Kment a Helena Haškovcová, „vytvoření Centrální etické komise v České republice způsobem „shora“ je v evropském kontextu neobvyklý postup, v našich konkrétních podmínkách však logický, protože bylo potřeba rychle sladit situaci v České republice s vyspělými státy“⁴². M. Kment a H. Haškovcová také zdůraznili, že „v žádné etické komisi se nehlasovalo, protože dilematické situace vytvářely prostor pro různé názory a smyslem dialogu bylo především dospět k odborně i společensky přijatelnému řešení, které muselo být pokaždé akceptováno všemi přítomnými“⁴². Dnes členové etických komisí hlasují a nikoli ojedinele se lze setkat s názorem, že při přijímání stanoviska chybí diskuse o řešení, které by bylo přijatelné pro všechny.

Centrální etická komise se po svém vzniku zabývala řešením různých problémů etické povahy v našem zdravotnictví. Milan Kment a Helena Haškovcová uvádí, že cílem Centrální etické komise byla diskuse o problémech eutanazie, interrupcí a transplantace orgánů, o zásadách biomedicínského výzkumu, o možnostech péče o handicapované občany či ohrožené skupiny a o spravedlivém rozdělení přístupu ke zdravotní péči.^{41, 44} Hlavním úkolem komise byla „diskuse o etických aspektech dosud neznámých, zamlčovaných či nedostatečně hodnocených a stimulace této diskuse mezi lékařskou a laickou veřejností“⁴¹. Helena Haškovcová navrhla v rámci činnosti Centrální etické komise vyhotovit etický kodex Práva pacientů a společně s Jaroslavem Šetkou vypracovala v roce 1992 českou verzi.^{41, 44} „Centrální etická komise byla aktivní také v oblasti mezinárodní spolupráce. V roce 1991 byla navázána spolupráce s Radou Evropy s cílem připravit evropské dohody o bioetice a vytvořit předpoklady pro jednotné dodržování zásadních ustanovení“⁴⁴. Zástupci Centrální etické komise se zúčastnili prvního zasedání národních etických komisí v březnu 1992 v Madridu.⁴²

Helena Haškovcová také upozorňuje, že v některých zdravotnických zařízeních etické komise nevznikly. „V této souvislosti byly prezentovány různé názory odborné veřejnosti, například, že etické komise nebyly potřebné a nejdříve bylo nutné řešit důležitější záležitosti“.^{26, s. 56} Další prezentovaným důvodem bylo, že „postačuje existence tzv. čestných komisí konstituovaných v rámci České lékařské komory, a že se jedná o zbytečnou duplicitu“.^{26, s. 56}

Zbývá dodat, že Centrální etická komise při ministerstvu zdravotnictví funguje dodnes, její „hlas“ však není příliš slyšet. Dnes je její název Etická komise Ministerstva zdravotnictví a má statut externího poradního orgánu ministra. Opakovaně prošla a neustále prochází restrukturalizací a podle sdělení odpovědného pracovníka ministerstva zdravotnictví poslední předseda komise na funkci před časem rezignoval a komise v současné době (tedy březen 2014) předsedu nemá. Obměňují se také její členové.

Vznik etických komisí byl nepochybně velkým milníkem v medicíně a v historii biomedicínského výzkumu při zajišťování ochrany důstojnosti, integrity, lidských práv, bezpečnosti a blaha osob účastnících se klinického výzkumu.

4.7.3 Role etických komisí v současnosti

Původně se činnost etických komisí zaměřovala jak na systematické posuzování etické problematiky ve zdravotnictví, tak na regulaci klinického výzkumu. Jaroslav Šetka uvádí, že: „Náplň práce etických komisí vyplynula jednak z naléhavé potřeby připomenout a zdůraznit dlouhou dobu opomíjené základní principy v péči o nemocné, jakož i z potřeby budování partnerského vztahu mezi nemocným a lékařem, který spočívá na vzájemné důvěře, pravdivosti, věrohodnosti a povinnosti zachovávat mlčení. Ač je mravní a právní zodpovědnost na lékaři či badateli, etické komise mohou svědomí toho, kdo rozhoduje, probouzet, radit mu a přispět k ujištění, že jedná správně jak v praxi, tak i ve výzkumu“⁸⁶. Dále Jaroslav Šetka upozornil na eticky správné postupy při výzkumu a doporučil 18 praktických bodů, které zasluhují pozornost etické komise.⁸⁶

Etické komise zřizovány zdravotnickým zařízením se v současnosti věnují pouze posuzování a schvalování plánovaných výzkumných projektů včetně

grantových výzkumů. V případě multicentrických klinických hodnocení se žádosti o stanoviska k plánovanému výzkumnému projektu předkládají etickým komisím pro multicentrická klinická hodnocení. Celkem je v ČR ustanoveno 11 etických komisí pro multicentrická klinická hodnocení⁸⁵, které jsou společně se systémem lokálních etických komisí při jednotlivých zdravotnických zařízeních garantem etického dohledu nad biomedicínským výzkumem.

Při harmonizaci a standardizaci práce etických komisí v České republice napomáhá Fórum etických komisí¹⁹, jehož cílem je vzdělávání členů etických komisí, dialog a výměna zkušeností a v neposlední řadě také účast na jednáních se státními orgány a institucemi v příslušné oblasti.

V České republice v současnosti pracuje také Bioetická komise Rady pro výzkum, vývoj a inovace, kterou ustavuje Rada pro výzkum, vývoj a inovace jako svůj odborný a poradní orgán a zabývá se problematikou výzkumu na lidských embryonálních kmenových buňkách a dalšími bioetickými aspekty výzkumu, experimentálního vývoje a inovací v oblasti moderní biologie a medicíny.

Česká lékařská komora (ČLK) ustavila svoji etickou komisi (Etická komise České lékařské komory), která řeší etické otázky spojené s výkonem lékařského povolání a vydává závazná stanoviska ČLK.

Proč se dnes etické komise, které jsou ustavené při zdravotnických zařízeních, věnují pouze posuzování a schvalování výzkumů, zůstává otázkou a názory se různí. J. Šimek, L. Zamykalová a M. Mesanyová konstatují, že „o etický názor a doporučení etických komisí není mezi českými lékaři velký zájem, protože lékaři jen málokdy identifikují své problémy jako etické“.⁸⁷ I. Malý je naopak toho názoru, že právě etické komise by mohly být přínosem pro praxi chirurgů, jak na to konkrétně upozornil uvedený autor ve své ojediné monografii *Lékařská etika v chirurgii*^{52, s. 75-83}. P. Baudiš a J. Libiger v knize *Psychiatrie a etika* uvádějí konkrétní příklady vyjádření etické komise Americké psychiatrické asociace a poukazují na to, že „u nás nejsme zvyklí o etických problémech diskutovat, zveřejňovat je a klást etickým komisím otázky. K naší škodě a ke škodě nemocných.“^{7, s. 140}

Osobně jsem toho názoru, že zejména v této době, kdy rozvoj medicíny a techniky nabízí nemalé množství nových diagnostických a terapeutických postupů, by měly právě etické komise zastávat důležitou a nenahraditelnou funkci při posuzování různých dilematických situací v běžné lékařské praxi, nikoli pouze

v klinických hodnoceních. Je škoda, že se současné etické komise nezabývají etickými dilematy ve stejném rozsahu a se stejným nasazením, jak bylo popsáno v kapitole 4.7.2 v souvislosti s první Centrální etickou komisí. Požadavek na nezávislé a zároveň koordinované posuzování všech aktuálních problémů etické povahy, a to nezávisle na tom, zda pocházejí z výzkumu nebo z běžné klinické praxe, považuji za naléhavý, protože jen takový postup může být zárukou systematického rozvíjení lékařské etiky v našem zdravotnictví.

4.8 PROVOZNÍ DOPORUČENÍ PRO ETICKÉ KOMISE, KTERÉ POSUZUJÍ BIOMEDICÍNSKÝ VÝZKUM (Operational Guidelines for Ethics Committees that review Biomedical Research⁶³)

Směrnice byla přijata WHO v Ženevě v roce 2000 s cílem ustanovit mezinárodní standard pro zajištění kvality posuzování klinického výzkumu a harmonizovat proces schvalování a vydávání stanovisek etickými komisemi. Je v ní zdůrazněna nutnost plné nezávislosti etických komisí ve své činnosti.

Přepracovanou verzi s názvem Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants⁸⁴ (Standardy a pracovní pokyny pro etické posuzování klinického výzkumu s lidskými subjekty) přijala WHO v roce 2011. Dokument obsahuje soubor deseti standardů týkajících se etického posuzování klinického výzkumu zahrnujícího lidské subjekty a jeho cílem je především poskytnout etickým komisím návod na postupy posuzování etiky výzkumu, nikoli řešení konkrétních etických dilemat. Je navržen tak, aby doplnil stávající právní předpisy a mohl sloužit jako základ pro vypracování příslušných procedurálních pravidel a postupů etických komisí.

4.9 APLIKOVANÁ ETIKA A ETIKA VÝZKUMU

Etika je filosofická disciplína. Předmětem aplikované etiky jsou jednotlivé vědecké obory, do kterých se ovšem etika jako filosofická disciplína promítá, nebo od které se naopak odvíjí etické principy a normy daného oboru. Ostatně celá pasáž, kde jsem

představila základní etické a právní rámce bezpečného provádění výzkumu, jsou toho dokladem. V lékařství se pro aplikovanou etiku používají také synonyma, tj. lékařská etika a zejména bioetika, která zahrnuje nejen klinickou praxi, ale také výzkum. Je třeba zdůraznit, že i ve vědeckém (zde lékařském nebo s lékařstvím spojeném) výzkumu je třeba bezpodmínečně uplatňovat přijaté etické normy, které usměrňují nebo limitují praktickou činnost výzkumníků. I když jsou formulovány s ohledem na specifickou výzkumnou práci, odvíjejí se a navazují na obecné etické normy, které jsou t. č. akceptovány v odborných (filosofických) kruzích, tak i v celospolečenském diskursu. Lidé, tedy laici, kteří se případně podílí v roli subjektů hodnocení na lékařském výzkumu, ve shodě s obecnou morálkou předpokládají, že lékař, resp. výzkumník, se bude chovat nejen ohleduplně, ale svou odborností uplatní vždy ve prospěch člověka, v daném případě testovaného subjektu hodnocení, stejně tak, jako že výsledky svých zkoumání prospějí většímu množství lidí, např. současným nebo budoucím pacientům.

4.9.1 Vymezení pojmu etika

Filosof Jan Sokol rozlišuje „tři různé roviny toho, čím se jedinec při svém jednání nechává vést“^{82, s. 66} a poukazuje na jejich významnou vzájemnou odlišnost. První rovinu reprezentuje „společenský mrav, který tvoří naučené kulturní stereotypy“^{82, s. 66-67}. Jedná se „o tradovaný soubor pravidel a vzorců jednání toho, co daná společnost od člověka očekává a tvoří významnou složku každé kultury i společenské identity. Zjevnou funkcí mravu je usnadnění soužití a omezení nebezpečí konfliktů, protože směřuje k tomu, aby se ve společnosti chovali všichni podobně. Mezi méně zjevné funkce patří například podporovat pocit sounáležitosti a bezpečí, vzájemnou důvěru a napomáhat tomu, aby byl život v dané společnosti hezčí a příjemnější.“^{83, s. 188}

Člověk se však mnohdy dostává do situací, ve kterých mu nestačí jednat tak, jak jedná většina a napodobovat je, ale naopak „sám má poznat, co je ničemnost a v případě potřeby se dokonce postavit proti většině“^{80, s. 150} a řídit se tím, co pokládá za dobré a správné. To je individuální morálka, druhá rovina, kterou se jednání

člověka řídí, a která se „obrací ke každému člověku jednotlivě a vyžaduje, aby sám soudil a zvažoval“^{80, s. 150}

Jedinec se však nechce spokojit pouze s „hledáním toho, co je dovolené, ale na své cestě za nějakým cílem či ideálem hledá lepší a ještě lepší, případně nejlepší“^{82, s. 72}. Takové hledání nejlepšího se již nedá vyjádřit žádnými předpisy a pravidly. Jedná se o etiku, třetí rovinu, kterou se řídí naše svobodné jednání.^{82, s. 72-73}

Nejjednodušší a výstižnou definici etiky najdeme v knize Heleny Haškovcové Lékařská etika. Tam je uvedeno, že „etika je teorie o mravnosti (ethos znamená řecky mrav) a jako pojem je nadřazena morálce“^{26, s. 13}. Předmět etiky tvoří „zkoumání zákonitostí mravního jednání jednotlivců i společnosti“^{26, s. 13}. Etika se také zabývá „okolnostmi proměny mravních zásad a uznávaných hodnot v průběhu času“^{26, s. 13}. Helena Haškovcová dále uvádí přehled nejdůležitějších definic základních pojmů, s nimiž se v lékařství setkáváme. Tedy bioetiku (bios - život, etika - mravnost) jako „pojem nejširší a nadřazen pojmu lékařská etika či jeho synonymům. Rozumí se jím zkoumání etických problémů nejen v praktickém výkonu lékařské praxe, ale též ve výzkumu, a to zejména v těch oborech, které výkon lékařské praxe podmiňují (biologie, biofyzika, chemie, farmacie)“^{26, s. 15}. Dále rozlišuje Helena Haškovcová pojem lékařská etika, „který souhrnně označuje etické problémy v lékařství“^{26, s. 15}, od pojmu zdravotnická etika, „který souhrnně označuje etickou problematiku týkající se zdravotnictví, zejména zdravotnických systémů“^{26, s. 15}. V neposlední řadě charakterizuje pojem deontologie, který „v medicíně vymezuje povinnosti lékaře vůči pacientům, kolegům, úředníkům a veřejnosti“^{26, s. 16}.

Podle J. Payne je „základem etiky a předmětem reflexe v etice schopnost člověka vztahovat se nejen k tomu, co je, ale i, a vlastně zejména k tomu, co má být. Je odvěkým předmětem lidského tázání i zneklidnění, co by mělo být či být uděláno.“^{66, s. 39} K souhrnu všech událostí v lidském životě se vztahuje „určitý systém zahrnující veškerou zkušenost a zobecnění zkušeností určuje, co má být či být uděláno. Součástí každého systému pak musí být předpoklad, že druzí lidé jsou ve stejné míře obdařeni svobodnou vůlí: se schopností úsudku a pod vlivem předsudku v těsném sepětí obojího.“^{66, s. 74}

Z uvedených charakteristik je patrné, že se etika zabývá takovým lidským jednáním, které má základ ve svobodném individuálním rozhodnutí v závislosti na osobním hodnotovém systému člověka, a za jehož důsledky nese jedinec odpovědnost. Člověk však žije ve společnosti, musí tedy při svém jednání respektovat

také její potřeby a akceptovat uznávané společenské normy a základní pravidla, na kterých se společnost musí dohodnout.

4.9.2 Role hodnot v jednání člověka

Člověk při svém jednání musí neustále zvažovat různé alternativy, než se rozhodne pro konkrétní jednání v dané situaci. Jedná se o proces hledání odpovědí na celou řadu otázek, týkajících se smyslu našeho jednání, dobra, spravedlnosti, hodnotových systémů apod.^{34, s. 13}

V procesu rozhodování nás ovlivňují mravní principy, morální postoje a náš individuální hodnotový systém, následkem čeho se jednání různých jedinců ve stejné situaci může lišit. Aby člověk v rozhodovacím procesu dospěl k rozhodnutí jednat v souladu s etickými normami, je důležité poznat, co je hodnotné.

Problémem však může být, jak dojít k závěru, co je dobré a co špatné. V této souvislosti se nabízí další otázka, a to pro koho je něco dobré či špatné. Jak docílit, aby z individuálního vnímání hodnot dospěl jedinec k závěru, který povede jeho jednání k dobru pro společnost. Jak rozpoznat, co je dobré pouze zdánlivě či dočasně. Problematikou určení dobra a zla se lidstvo zabývá od nepaměti.

I. Kant uvádí, že „Dobro je kvalitou vůle samé.“^{37, s. 23} Jak je dále v jeho díle uvedeno, „mravní hodnota nezávisí na účelu, jehož má být jednáním dosaženo, ale na samotném principu chtění, který vůli určuje. Nikdo nepopírá, že dobrá vůle může zplodit mnoho špatného, ale dobrá vůle nemůže mít špatné následky trvale. Dobro mravní vůle se musí nakonec prosadit, ale hlavně platí, že to špatné nepochází z dobré vůle, ale má svůj původ ve špatných stránkách lidské přirozenosti.“^{37, s. 23}

Každý člověk má v sobě vnitřní hlas, který při jakémkoli činu napovídá o jeho mravní prospěšnosti či škodlivosti. Jedná se o svědomí. Poctivé naslouchání a respektování hlasu svědomí řídí rozhodnutí jedince k jednání, které vede k dobru. Jiří Skoblík uvádí, že „svědomí je rozumový úsudek, kterým člověk poznává, zda je konkrétní jednání, které zamýšlí vykonat nebo právě uskutečňuje nebo už provedl, mravně dobré nebo zlé“.^{77, s. 89}

Jak již bylo zmíněno, každý jedinec má svůj individuální hodnotový systém, je potřeba se proto také zamyslet, zda existuje rozdílnost také v hodnotě svědomí

různých lidí. Zda je každý z nás veden hlasem svědomí jiné kvality a výsledkem tedy může být rozdílné jednání i při řádném naslouchání svědomí. Zda lze se svědomím pracovat, formovat ho a rozvíjet. A na druhé straně, zda lze hlas svědomí ztlumit, oslabit jeho naléhavost, překřičet ho či zničit. J. Skoblík dále uvádí, že „svědomí je zakotveno v hloubce osoby, protože člověk je konstruován směrem k uskutečnění vlastní hodnoty. Proto je chybou svědomí potlačovat právě tak jako nepěstovat nebo nevychovávat. Hlasem svědomí je člověk zasažen ne proto, že by se jednalo o mimoosobní hodnoty, ale o jeho vlastní já, k jehož hodnotné podobě je člověk volán“.^{77, s. 89} Podle „vztahu k objektivní normě mravnosti“^{77, s. 91} rozlišuje J. Skoblík svědomí „správné a mylné. Správné je s ní v souladu, mylné v nesouladu. Pouze správné svědomí je žádoucím pravidlem jednání. Proto je zapotřebí své svědomí vzdělávat rozšiřováním mravních vědomostí... Jestliže jednání, diktované mylným svědomím, nikomu neškodí, je možno pokusit se druhého ohleduplně vyvést z omylu. Jestliže takovým jednáním škodí člověk sám sobě, je třeba ho před vlastním mylným úsudkem chránit. Jestliže takové jednání způsobuje škodu druhým lidem, je správné takovému jednání zabránit“.^{77, s. 91}

K. Ivanová a M. Zielina uvádí, že „svému vlastnímu jednání i jednání druhých lidí, připisujeme mravní hodnotu. Hodnotíme vlastní i cizí jednání jako dobré nebo špatné, schvalujeme je nebo odmítáme“.^{34, s. 14} Zamýšlíme se tedy nad hodnotami jednajících lidí.

Nauka, která se zabývá hodnotami, se nazývá axiologie. Umožňuje vnímat jednání člověka z hlediska hodnotových preferencí. Jejím úskalím je však obtížná kategorizace jednotlivých hodnot, protože to, co představuje hodnotu pro jednoho, nemusí znamenat hodnotu pro druhého. Situaci ještě komplikuje fakt, že hodnoty téhož člověka mohou být odlišné i v jeho různých rolích, tj. v roli výzkumníka a v roli člověka – neprofesionála.

Neméně důležitý je samotný proces svobodného rozhodování, při kterém má jedinec k dispozici již všechny dostupné informace a zná také hlas, úsudek i výrok svého svědomí, ale stále zvažuje různé varianty následného jednání. Váhání a kolísání při rozhodování, oblast chtění, úmysl a záměr, „vkročení vůle do mravního dějiště“^{77, s. 97}, vliv motivů a zejména vliv vůle na rozhodnutí jedince představují v procesu rozhodování důležité faktory, kterými se podrobně zabývá J. Skoblík,^{77, s. 96-99} a poznamenává, že: „Disponovat funkční vůli znamená vychovávat ji.“^{77, s. 99}

T. Akvinský rovněž uvádí, že „rozhodující úlohu v rámci výběru jednání nemá svědomí, nýbrž svobodné rozhodování“^{2, s. 55} a v této souvislosti zdůrazňuje důležitost míry poznání.^{2, s. 55}

Problematika propojenosti osobního hodnotového systému člověka a jeho jednání, které je vnitřními hodnotami podstatně ovlivněné, je složitá. Každá společnost se proto snaží vypracovat základní etické předpisy, kterými by se v průběhu daného rozhodovacího procesu měli jedinci řídit, aby jejich jednání bylo v souladu s potřebami a očekáváními společnosti a redukoval se vliv jejich rozdílného vnímání mravních hodnot. Na základních pravidlech etického jednání je nepochybně nutné se ve společnosti dohodnout a zřejmě právě snaha o společensky přijatelnou dohodu vede neustále ke vzniku celé řady etických kodexů různých profesních seskupení. Obecně je rozšířený mylný předpoklad, že etické kodexy jednoznačně vymezují správné etické jednání konkrétní cílové skupiny, která jejich striktním dodržováním jedná v každé situaci eticky. Avšak v praxi se účel etických kodexů mívá účinkem. Aby jednotlivá ustanovení etických kodexů byla totiž skutečně implementována v praxi, je nezbytné, aby byly konstruovány správně. Problematikou etických kodexů, požadavky na jejich strukturu a nejčastějšími chybami, které se v etických kodexech vyskytují, se zabývá Helena Haškovcová ve svém článku Etické kodexy – záchrana, past nebo módní formalita? Za jeden z nejdůležitějších nedostatků považuje „nepřítomnost konkrétních důsledků, které mají následovat v případě porušení kodexu“^{27, s. 328-333}.

Je však třeba podotknout, že člověk by měl především jednat morálně i bez etických kodexů.

I. Kant popisuje složitost vztahu morálních hodnot a jednání člověka slovy: „Vskutku však nemůžeme nikdy ani sebebřísnějším zkoumáním proniknout zcela za skryté pružiny, poněvadž, když je řeč o morální hodnotě, nezáleží na jednání, které vidíme, nýbrž na oněch jeho vnitřních principech, jež nevidíme.“^{37, s. 71}

Pro mravní jednání jedince ve společnosti je nutné obojí, tedy mravní člověk i platná a většinově přijímaná etická pravidla, případně kodexy. Co je to mravní člověk a jak ho vlastně vychovat, popisují v rozsáhlé kolektivní monografii, jejímiž autory je celá řada významných českých i zahraničních odborníků, Naděžda Pelcová a Anna Hogenová. Upozorňují, že moralizování a pouhé poukazování na normy působí ve výchově kontraproduktivně a zdůrazňují, že „etické musí být milováno a neetické musí být nenáviděno“^{67, s. 18} Dále uvádějí, že „žádná objektivní opatření

nezaručí proměnu člověka v etickou bytost“ a poukazují na nutnost a schopnost „kultivovat lidskou bytost tak, aby člověk potřeboval být dobrým člověkem“.^{67, s. 19}

Lékařství je vysoce hodnocenou profesí a lékaři mají ve všech zemích vysoký společenský statut. U nich se morální vyspělost všeobecně předpokládá. I když již volba lékařství jako povolání v sobě zcela jistě zahrnuje humanitní směřování dotyčných, není to samo o sobě záruka, že se budou také všichni budoucí lékaři chovat mravně, tedy podle očekávání veřejnosti. Stěžejní část jejich výuky tvoří biologické vědy, ve kterých se uplatňují především vědecké postupy.

Od roku 1990 je v České republice lékařská etika samostatným oborem a vyučuje se na všech lékařských fakultách v zemi. Při výuce se „dbá o systematické zvyšování etické citlivosti budoucích lékařů vůči etickým dimenzím lékařské praxe“.^{26, s. 252} Bylo by chybou se domnívat, že výukou předmětu lékařská etika se vyvine morálně vyspělý lékař. Výuka je zaměřena především na prezentaci naukové částí lékařské etiky, která je značná. Její osvojení je však předpokladem proto, že lékař se už nebude rozhodovat jen podle vědomostí získaných při studiu základních oborů, ale bude „znát argumenty i protiargumenty ke každé dilematické situaci“, bude tedy schopen „vést kvalifikovanou etickou rozvahu a odvodit následné odpovědné mravní jednání“.^{26, s. 252, 255} Neméně důležité je zaměřit se taktéž na postgraduální výuku lékařské etiky.

4.9.3 Etika klinického výzkumu

Ve všech etických normách, včetně těch, které souvisí s klinickými hodnoceními a představených v kapitolách 4.1–4.6, lze nalézt dvě základní zásady, „bez kterých by nemohla lidská společnost existovat: konat dobro a nekonat zlo“.^{34, s. 15}

V klinickém výzkumu je tedy také základem všech činností činit dobro – beneficence. Každý účastník klinického výzkumu má v souladu s tímto důležitým etickým principem zaměřit své jednání a konání na dobro a každou svou činnost řídit snahou prospět svým výzkumem jednotlivcům i společnosti. Zájmy společnosti však mohou být v některých situacích v rozporu se zájmy jedince, ale také obráceně, zájmy některých jednotlivců mohou být v rozporu se zájmy společnosti. Proto vznikly směrnice, kterými se každý účastník výzkumu musí řídit při svém rozhodování

a následném jednání a nespolehat pouze na své individuální morální postoje či vnitřní hodnoty, jež, jak bylo vysvětleno v kapitole 4.9.2, se mohou značně lišit. Neméně důležitá je v rozhodovacím procesu člověka a jeho následném jednání také druhá základní zásada, nekonat zlo – nonmaleficence.

V souvislosti s klinickým hodnocením pak připomeňme také důležitost dalších etických principů – respekt k osobám a princip spravedlnosti, které jsou uvedené v kapitole 4.5.

M. Munzarová zdůrazňuje, že přestože „nelze předpokládat, že neeticky vedený pokus nemůže být po stránce vědecké dokonalý, rozhodně nesmíme uvažovat v tom smyslu, že výzkum dokonalý po stránce vědecké je tedy i etický.“^{54, s. 39} Příčinu neetického jednání v klinickém výzkumu v současnosti shledává v „nedostatku citlivosti vůči jemným etickým dilematům“.^{54, s. 41}

W. Drozdenová upozorňuje, že při klinickém výzkumu se kromě často diskutovaného konfliktu zájmů, při kterém se střetává zájem pacienta uzdravit se a zájem společnosti získat nový terapeutický poznatek, objevují další zájmy, a to především zájmy farmaceutických společností, jimž jde hlavně o finanční zisk^{16, s. 189}. Je těžké odhadnout, jak významnou roli představují v ovlivňování procesu lékařského výzkumu.

W. Drozdenová také poukazuje na dva etické paradoxy v klinickém výzkumu: První paradox klinického hodnocení léčiv se týká rizika poškození pacienta, který se dobrovolně obětuje ve prospěch vědy a jeho případného odškodnění a s tím související otázky, zda je morální chránit člověka i proti svému vlastnímu rozhodnutí obětovat se, například v procesu svobodném rozhodnutí jedince udělit informovaný souhlas a případně se obětovat ve prospěch vědy a společnosti. V otázce nalezení rovnováhy mezi zájmem vědy a zájmem pacienta zdůrazňuje W. Drozdenová roli etických komisí při posuzování riziku a benefitu u každého jednotlivce.^{16, s. 190-191}

Druhý paradox souvisí s použitím placeba, při kterém dochází k ovlivnění fyzických procesů psychickými pochody, což může mít dopad na kvalitu poznání hodnoceného léčivého přípravku a jeho vlivu na lidský organismus. Paradox shledává v následujícím dilematu, který v této souvislosti vyvstává, a to „poučit pacienta co nejméně, aby výsledky byly pokud možno přesné, a naopak, morálním požadavkem, aby bylo poučení co největší“.^{16, s. 192-193}

Na další známý etický paradox poukazují P. Baudiš a J. Libiger v knize Psychiatrie a etika: „1. Je neetické užívat léčbu, jejíž účinnost nebyla vědecky

ověřena. 2. Je rovněž neetické ověřovat účinnost vědeckými metodami neověřené léčby.^{7, s. 140}

Etika v klinických hodnoceních je obzvláště důležitá. W. Drozdenová dodává, že „je nutné zabudovat etiku do samotných metodologických předpokladů výzkumu“, protože „výzkum na člověku s sebou nutně přináší řadu etických problémů různé povahy, počínaje pokusem dělat něco špatného přes morální požadavek dělat rozhodnutí v dilematu a paradoxně pak nést důsledky i v případě, že zlo nebylo záměrem.“^{16, s. 193-194}

Klinický výzkum je proces, ve kterém spolupracuje celá řada jednotlivců a vytváří mezi sebou konkrétní vztahy s různou mírou závislosti. Každý z nich má svůj osobní hodnotový systém, který může ovlivnit výsledky výzkumu. Je žádoucí, aby všichni spolupracovníci sledovali společný cíl na principu činění dobra a nečinění zla, diskutovali o vzniklých etických dilematech, hledali poznání, které bude ze všech nabízených tím nejlepším, a zodpovědným přístupem ve svém výzkumném projektu prospěli jednotlivcům i společnosti.

4.9.4 Hlavní etická úskalí v klinickém hodnocení

K. Ivanová a M. Zielina rozlišují tři eticky problémové oblasti v klinickém výzkumu. První a nejdůležitější oblast se týká etiky zacházení s účastníky výzkumu a s tím souvisí „ochrana zdraví, psychické rovnováhy a svobody jednotlivce“^{34, s. 28} a také náročná problematika informovaného souhlasu. Druhá problémová oblast se týká „etiky nakládání s informacemi“^{34, s. 20, 25-26} a zahrnuje také dodržování autorství. Třetí problémová oblast se vztahuje k „etice odpovědnosti vůči společnosti“^{34, s. 20, 26-28}

Ze svých zkušeností z auditů klinických hodnocení mohu potvrdit, že se potíže v uvedených problémových oblastech vyskytují často a opakovaně. Mnohdy vznikají kombinací všech tří problémových oblastí.

Doplním je podrobněji o konkrétní situace, které se v jednotlivých oblastech vyskytují.

První problémová oblast, která se týká subjektů hodnocení, je nejen nejdůležitější, jak zdůraznili K. Ivanová a M. Zielina^{34, s. 28}, ale také nejčastější a nejzávažnější. Připomeňme například neadekvátní proces získávání informovaného

souhlasu, dále nesprávné posouzení vstupních a vylučovacích kritérií a následné chybné zařazení subjektů do klinického hodnocení. Neméně důležitá je neodpovídající terapie nebo podcenění nežádoucích příhod a účinků léku. Všechny vyjmenované problémy významně ohrožují bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení a jejich prevence si zaslouží podstatnou pozornost odpovědných osob.

Problematikou získávání informovaného souhlasu od účastníků výzkumu se ve své disertační práci (zatím neobhájené, leden 2014) zabývá kolegyně Marie Peterová.⁶⁸

Je nutné připomenout, že dobrovolný a svobodně udělený souhlas pacienta s účastí v klinickém hodnocení „neudělá z neetického pokusu pokus etický“.^{54, s. 46}

K druhé problémové oblasti, která se týká etiky nakládání s informacemi, patří také například porušení mlčenlivosti a zejména neadekvátní zacházení s daty a informacemi, které studijní tým shromažďuje v průběhu klinického hodnocení. Důsledkem jsou data, která nejsou validní, a která nelze použít pro následné statistické zpracování.

Třetí problémová oblast, tj. etika odpovědnosti vůči společnosti, zahrnuje například nedodržování povinností studijního týmu, nedodržování souladu s požadavky klinického hodnocení, které jsou specifikovány ve studijní dokumentaci, dále nedodržování správné klinické praxe a platné legislativy. Následky takového jednání ohrožují jak bezpečnost subjektů hodnocení, tak validitu a integritu dat.

Jan Sokol a Zdeněk Pinc v knížce *Antropologie a etika* rozdělují „etiku odpovědnosti na odpovědnost vůči sobě, tj. etiku cti, a etiku odpovědnosti vůči druhým. V etice cti je při mravním rozhodování jedince základní otázkou, jak bude daný čin hodnotit za čas on sám, což předpokládá nejen osobní přičetnost, ale i působení svědomí“.^{83, s. 22} V etice odpovědnosti vůči druhým je při mravním rozhodování důležitá otázka, jaký dopad bude mít konkrétní čin jedince na jiné, „protože na prvním místě stojí závazek vůči budoucímu a před druhým člověkem. Rozhodování jedince je ovlivněno vědomím, že jeho důsledky dopadnou i na druhé. Mezi přední ctnosti u etiky odpovědnosti vůči druhým patří věrnost a mezi její prostředky slib. Úskalím převzetí odpovědnosti za druhého člověka však je, že druhého lze snadno připravit o jeho svobodu“.^{83, s. 24, 26} Autoři dále zdůrazňují, že „podmínkou každého přebírání odpovědností je schopnost slyšet a poslouchat a jedná se o přebírání odpovědnosti zejména za výsledek, který rozhodne, zda se podařilo“.^{83, s. 27} Kvalitu mravního jednání lze tedy posoudit z výsledku činu a jeho důsledků pro společnost.

Znamená to, že člověk plně nese následky svých rozhodnutí, která vedla k určitému jednání. Proto by se měl každý monitor, auditor a inspektor ujistit cílenou otázkou, zda jsou si jednotliví zkoušející vědomi své osobní odpovědnosti zejména vůči druhým za své jednání v průběhu klinického hodnocení. Protože, jak uvádí N. Hartmann, který se nad „dosahem jednání, řetězem důsledků a velikosti odpovědnosti“^{25, s. 23} zamýšlí ve své knize Struktura etického fenoménu: „Každý čin má důsledky a vždy je možné, že budou závažné.“^{25, s. 23}

5 PRÁVNÍ NORMY VZTAHUJÍCÍ SE KE KLINICKÉMU HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

S význačným rozvojem etických kodexů v období od poloviny 20. století, které jsou popsány v kapitolách 4.1–4.6, narůstala v klinickém výzkumu potřeba, aby byly etické předpisy harmonizovány a staly se obecně platnou a vymahatelnou právní normou.

Dnešní platná legislativa týkající se problematiky klinického hodnocení léčiv na etické předpisy opakovaně odkazuje. Příkladem je Helsinská deklarace, jejíž ustanovení se začleněním do právního řádu stala právně závazná.

Nejdůležitější právně závaznou mezinárodní normou, která se vyvinula z potřeby právně zajistit etické principy, je Úmluva o lidských právech a biomedicině, ve které je zdůrazněna nadřazenost zájmů a blaha lidské bytosti nad zájmy společnosti nebo vědy, jako základní etický princip v medicíně a klinickém výzkumu.

5.1 PRÁVNÍ NORMY USA A EVROPSKÉ UNIE

V USA je legislativa vztahující se ke klinickému hodnocení léčiv obsažena ve Sbírce federálních zákonů (Code of Federal Regulations – CFR), kapitola 21 CFR Food and Drugs (Potraviny a léky), ve které jsou specifikovány všechny požadavky, procedury a pravidla týkající se správné klinické praxe a klinického hodnocení léčiv.

Podmínky provádění klinických hodnocení v EU jsou specifikovány v celé řadě evropských právních norem. V této kapitole jsem shrnula pouze nejzákladnější z nich, jež tvořily základ pro implementaci do legislativy České republiky.

5.1.1 2001/20/EC – Clinical Trial Directive (Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků)⁷⁸

Cílem této směrnice Evropského parlamentu a Rady je harmonizace právních předpisů pro klinická hodnocení probíhající v členských státech Evropské unie a zavedení systémů k vytvoření podmínek, které přispějí k účinné koordinaci klinických hodnocení a vzájemnému sdílení informací mezi členskými státy prostřednictvím společné evropské databáze o klinických hodnoceních. Ve směrnici je definována správná klinická praxe a stanoven požadavek na ověřování dodržování standardů správné klinické praxe. Dále je ve směrnici zdůrazněna ochrana subjektů hodnocení „zájmy pacienta vždy převažují nad zájmy vědy a společnosti“, Článek 4, písmeno i) a definována činnost etických komisí. Ve směrnici jsou taktéž specifikovány požadavky na výrobu a dovoz hodnocených léčivých přípravků a stanoveny požadavky na hlášení nežádoucích příhod a závažných nežádoucích účinků v rámci klinického hodnocení. Ve směrnici je zdůrazněna kompetence a odpovědnost regulačních autorit při ověřování souladu hodnocených léčivých přípravků se správnou klinickou a výrobní praxí prostřednictvím inspekční činnosti.

Ačkoli směrnice 2001/20/ES významně přispěla k zlepšení bezpečnosti provádění klinických hodnocení, k ochraně subjektů hodnocení a k vytvoření podmínek pro sběr validních dat z klinických hodnocení, je neustále kritizována všemi zúčastněnými stranami, zejména kvůli zvýšení nákladů na provádění klinických hodnocení a s tím souvisejícím poklesem počtu klinických hodnocení.

Evropská komise předložila dne 17. července 2012 návrh nařízení Evropského parlamentu a Rady o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES⁵⁶, které je nyní (tedy leden 2014) ve stadiu projednávání a po schválení nahradí stávající směrnici. Navrhovaný právní text má formu nařízení, které bude pro všechny členské státy závazné a nezávislé na jejich národních právních normách. Tím bude zajištěn kompaktní postup pro všechny členské státy, protože budou vycházet z jednoho znění, nikoli sice z podobných, ale přece jen odlišných vnitrostátních prováděcích předpisů. Nová právní forma nařízení ovšem opět nebude upravovat některé specifické oblasti, v nichž bude regulační rámec

na úrovni EU doplněn vnitrostátními právními předpisy. Jedná se například o pravidla pro stanovení zákonného zástupce subjektu hodnocení při udělování informovaného souhlasu a o pravidla pro určení odpovědnosti za škody, které subjekt hodnocení utrpěl.

5.1.2 2005/28/EC – GCP Directive (Směrnice Komise 2005/28/ES ze dne 8. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků)⁷⁹

Směrnice Komise Evropských společenství definuje „zásady a podrobné pokyny správné klinické praxe pro navrhování, zahájení, provádění a předkládání zpráv klinických hodnocení, s cílem zajištění stejného standardu pro všechny účastníky“⁷⁹. V směrnici je zdůrazněna bezpečnost a ochrana práv subjektů hodnocení v Článku 2, odst. 1: „Práva, bezpečnost a tělesná i duševní pohoda subjektů hodnocení mají přednost před zájmy vědy a společnosti“⁷⁹. Směrnice stanovuje podmínky zaznamenávání, spravování a uchovávání informací o klinickém hodnocení a požadavky pro schválení výroby a dovozu hodnocených léčivých přípravků. Ve směrnici jsou rovněž definovány požadavky týkající se inspektorů a inspekčních postupů, které stanoví společná pravidla pro provádění inspekcí ve členských státech EU.

5.1.3 Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Úmluva o lidských právech a biomedicíně)

Členské státy Rady Evropy a Evropské společenství přijaly dne 4. dubna 1997 v Oviedu Úmluvu na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Úmluvu o lidských právech a biomedicíně (synonyma: Konvence o biomedicíně, Úmluva o biomedicíně). Cílem Rady Evropy bylo stanovit

a harmonizovat opatření k zajištění základních práv a svobod osob podrobujících se zákrokům v souvislosti s aplikací biologie, medicíny a výzkumu.

Úmluva vstoupila v platnost na základě Článku 33 odst. 3 dne 1. prosince 1999.

Členské státy se zavázaly přijmout do svého právního řádu taková opatření nezbytná pro zajištění účinnosti ustanovení Úmluvy o lidských právech a biomedicíně, aby byla nadřazena vnitrostátním právním normám.

Zdrojem pro Úmluvu se stala Všeobecná deklarace lidských práv vyhlášená Valným shromážděním Organizace spojených národů dne 10. prosince 1948, Úmluva na ochranu lidských práv a základních svobod ze dne 4. listopadu 1950, Evropská sociální charta ze dne 18. října 1961, Mezinárodní pakt o občanských a politických právech a Mezinárodní pakt o hospodářských, sociálních a kulturních právech ze dne 16. prosince 1966, Úmluva o ochraně osob se zřetelem na automatizované zpracování osobních dat ze dne 28. ledna 1981 a Úmluva o právech dítěte ze dne 20. listopadu 1989.

V České republice byla Úmluva ratifikována v červnu 2001 a vyhlášena Sdělením Ministerstva zahraničních věcí ve Sbírce mezinárodních smluv pod číslem 96/2001 Sb.m.s⁷⁵. Je platná od 1. října 2001 na základě článku 33 odst. 4.

Úmluva o biomedicíně obsahuje celkem 14 kapitol a 38 článků. V souvislosti s problematikou klinického hodnocení je v Kapitole I, Článek 2 zdůrazněna nadřazenost zájmů a blaha lidské bytosti nad zájmy společnosti nebo vědy. Oblast vědeckého výzkumu je dále specifikována v Kapitole V, Článek 15 a ochrana osob zapojených do vědeckého výzkumu je stanovena ve stejné kapitole v Článku 16 a v Článku 17.

Je důležité zdůraznit, že se jedná o právně závaznou mezinárodní normu s cílem sjednotit legislativu v oblasti ochrany práv člověka na mezinárodní úrovni a zajistit každému jedinci lidskou důstojnost a nedotknutelnost jeho základních práv a svobod. V praktické rovině to například znamená, a lékaři si to ve své praxi mnohdy vůbec neuvědomují, že také rozvaha o správném terapeutickém postupu u každého pacienta a předepsání vhodného léčivého přípravku musí být zvažována s ohledem na blaho konkrétního člověka a vždy s posouzením poměru risk/benefit.

5.1.4 ICH Guideline for Good Clinical Practice E6 (Směrnice správné klinické praxe ICH E6)³²

Směrnice byla přijata Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH) v roce 1996. Cílem bylo zajistit mezinárodní standard pravidel pro provádění klinického hodnocení léčiv, ochranu subjektů hodnocení a určit podmínky, na základě kterých by data získána během klinického hodnocení byla vzájemně akceptována regulačními autoritami. Směrnice v osmi kapitolách podrobně specifikuje povinnosti všech účastníků klinického hodnocení (zkoušejícího, zadavatele, monitora, etické komise) a stanovuje požadavky na vedení dokumentace, monitorování, reportování a archivaci. Zdůrazňuje také nutnost kontroly provádění klinického hodnocení.

5.2 PRÁVNÍ NORMY V ČESKÉ REPUBLICCE

Právní úprava klinických hodnocení v České republice plně odpovídá požadavkům Evropské unie, protože všechny směrnice EU vztahující se ke klinickým hodnocením byly implementovány do legislativy České republiky. Níže uvedené právní normy se podrobně zabývají danou problematikou.

5.2.1 Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)¹⁰²

Zákon byl přijat dne 6. prosince 2007. Zapracovává příslušné předpisy Evropského společenství a popisuje podmínky provádění klinických hodnocení.

„Klinické hodnocení lze provádět pouze v souladu s platnou legislativou a jenom tehdy, pokud předvídatelná rizika a obtíže pro subjekty hodnocení jsou vyváženy předpokládanými přínosy pro subjekty hodnocení i pro další potenciální pacienty; klinické hodnocení lze zahájit pouze tehdy, pokud podle etické komise a SÚKL předpokládaný léčebný přínos a prospěch pro zdraví odůvodňují rizika; klinické hodnocení může pokračovat pouze tehdy, pokud je dodržení tohoto požadavku trvale sledováno.“

(Zákon č. 378/2007 Sb. § 52, odst. 3 písmeno a)

Dále se zákon podrobně zabývá ochranou subjektů hodnocení, způsobem získávání, udělení a obsahem informovaného souhlasu, zajištěním práv subjektu hodnocení na fyzickou a psychickou nedotknutelnost osobnosti, na soukromí a na ochranu údajů o jeho osobě a pojištěním subjektů hodnocení. Zákon také popisuje podmínky zahájení, průběhu a ukončení klinických hodnocení, včetně udělování souhlasného stanoviska etickými komisemi a schválení regulační autoritou (SÚKL), dále způsob hlášení nežádoucích příhod a účinků, požadavky na kvalifikaci zkoušejícího lékaře, na výrobu hodnocených léčivých přípravků a další.

5.2.2 Vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků⁹⁴

Vyhláška ze dne 23. června 2008 je prováděcím předpisem zákona o léčivech, také zapracovává příslušné předpisy Evropských společenství a upravuje pravidla správné klinické praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčivých přípravků.

Vyhláška podrobně popisuje ustavení, složení a činnost etických komisí včetně podmínek udělení stanoviska s prováděním klinického hodnocení. Dále se vyhláška zabývá povinnostmi zkoušejícího, včetně informovaného souhlasu, vedení záznamů a zpráv a oznamování závažných nežádoucích příhod a taktéž povinnostmi a základními činnostmi zadavatele.

Vyhláška rovněž popisuje rozsah a způsob monitorování a auditů klinického hodnocení.

5.2.3 Pokyny Státního ústavu pro kontrolu léčiv (KLH)

Obsahem pokynů jsou „překlady textů ze Směrnic EU a porovnání se současnými platnými právními předpisy České republiky. Poznámky pod čarou jsou v pokynech uvedeny tam, kde bylo považováno za nezbytné upřesnit či objasnit výklad textu. Pokyny slouží ke zlepšení informovanosti osob zúčastněných v klinickém hodnocení, poskytují jim návody k provádění příslušných činností a vysvětlují některé nesrovnalosti⁴⁰. Jako příklad uvádím jeden z často diskutovaných výrazů uvedených

v legislativě a jeho výklad v KLH-17: „Často volený podmiňovací výraz "zkoušející by měl" je překladem anglických výrazů "should" a "shall" a znamená velmi výrazné doporučení, které je v kontextu správné klinické praxe chápáno jako povinnost zkoušejícího či zdravotnického zařízení. Pokud nejsou výslovně uvedeny jiné alternativy (např. "pouze v případě, kdy je vyžadováno; pokud existuje"), odpovídá významově toto vyjádření výrazu "zkoušející musí". Protože povinnost takto striktně označenou výrazem "musí" zatím rezervujeme raději pro situace konkrétně vymezené českou legislativou, vyznívá text poněkud neurčitě. Pokud však zkoušející podmínky deklarované pokynem nedodrží, odchyluje se od pravidel správné klinické praxe s příslušnými důsledky pro etiku provádění studie, bezpečnost pacientů i věrohodnost závěrů. Odchytky od ustanovení správné klinické praxe jsou přirozeně sledovány příslušnými monitory, auditory či inspektory, musí být dokumentovány a posuzují se s ohledem na jejich závažnost, četnost a odstranitelnost. Tam, kde jsou některé povinnosti zkoušejícího vymezeny v právních předpisech ČR odlišně od zásad ICH, je vhodné zakotvit provádění příslušných činností do smlouvy uzavřené mezi zadavatelem a zkoušejícím.“⁴⁰ Přehled platných pokynů SÚKL je uveden v tabulce č. 7.

Tabulka 7: Pokyny a formuláře SÚKL⁷⁰

| Pokyn | Název |
|--------------------------|---|
| <u>KLH-21</u> verze 5 | Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků |
| <u>KLH-20</u> verze 5 | Žádost o povolení / ohlášení klinického hodnocení |
| <u>KLH-19</u> verze 1 | Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva – požadavky na farmaceutickou část dokumentace |
| <u>KLH-17</u> verze 1 | Zkoušející |
| <u>KLH-16</u> verze 1 | Zadavatel |
| <u>KLH-12</u> verze 3 | Požadavky na doklady správné výrobní praxe při předkládání žádostí o povolení/ohlášení klinického hodnocení |
| <u>KLH-11</u> verze 1 | Etické komise |
| <u>KLH-10</u> verze 1 | Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe |
| <u>KLH-9</u> | Soubor informací pro zkoušejícího |
| <u>KLH-8</u> | Protokol klinického hodnocení a dodatek (ky) k protokolu |

5.3 Vztah etiky a práva

Problematika propojenosti etických pravidel a předpisů s právními normami v praxi souvisí s propojeností společenského mravu, individuální morálky a vymahatelného práva ve filosofické rovině.

Jak uvádí Jan Sokol, právo se vyvinulo ze seznamů zakázaných a povinných jednání starověkých kodexů, které obsahovaly zákazy a požadavky na lidské jednání na úrovni individuální morálky. Se společenským vývojem se z nich vyvinuly obecné právní předpisy, které jsou veřejně vymahatelné.^{82, s. 70}

Vznik práva popisuje Jan Sokol následovně: „Pro každou společnost je důležité, aby se člověk nepřidal k ničemnostem, aby je sám nedělal. Lidé se snažili tuto odolnost proti ničemnostem podporovat, například jejich trestáním. A právě tady začíná právo. Začíná jako vnější nátlak a hrozba těm, kdo ničemnosti páchají. Má tedy s morálkou mnoho společného, i když se od ní liší právě v tom, že určité ničemnosti trestá.“^{80, s. 151}

Ačkoli jsou mrav a právo propojené a vzájemně se doplňují, ve své podstatě se liší. Jan Sokol v této souvislosti uvádí: „Zatímco mrav se spontánně vymáhá v přímém setkávání účastníků tváří v tvář a dovolává se třeba cti nebo studu přestupníka, právo vymáhají státní úředníci, kteří obviněného zpravidla neznají, a do procesu tedy nepřinášejí žádnou vlastní hodnotící zkušenost. Stejně mu vyměří i trest, po jehož odpykání je vina jaksi vyrovnána. Jakkoli se každé právo snaží přiblížit základní představě spravedlnosti, už proto, že je obecné a vnější, nemůže tuto představu nikdy zcela naplnit. Na rozdíl od mravu je také čistě negativní, vyhledává jen porušení práva, a nemůže tedy motivovat k ničemu lepšímu: soud může trestat, ne odměňovat.“^{81, s. 189} A Jan Sokol také dodává, že právě „negativnost práva přímo předpokládá, že ve snaze o dobré jednání se lidé musí řídit ještě něčím jiným“.^{81, s. 191}

Z toho jednoznačně plyne, že etika, potažmo etické normy, potřebují pro své řádné fungování v praxi podporu práva, avšak také právo a dodržování právních norem se neobejde bez působení vnitřní morálky.

S ohledem na závaznost důsledků jednání poukazují N. Pelcová a A. Hogenová kromě legality jednání také na důležitý aspekt jeho legitimacy: „Neboť nejde o to podřadit jednání pod jeden zákon, ale rozhodnout, který zákon uplatnit, s vědomím toho, že samo znění zákona z nás nesnímá odpovědnost za naše rozhodnutí. Etická dimenze našeho jednání ukazuje, že vždy je ještě možno jednat jinak.“^{67, s. 15}

M. Munzarová k této problematice uvádí, že „při vší složitosti vzájemných vztahů a provázaností mezi etikou a právem je nutné mít na paměti, že je třeba tato území odlišovat. Etika má přednost a má »právo«, nebo spíše povinnost, právo kritizovat. Má se zabývat nejen tím, jaké je, ale především tím, jaké by být mělo.“^{55, s. 100}

V medicíně i klinickém výzkumu byly etické předpisy všeobecně chápány v tom smyslu, že se musí plnit zejména z etických důvodů. Jak bylo poukázáno v kapitole 4.3, pouhé ustanovení etických pravidel ovšem není dostačující k zajištění toho, aby se jedinec svým jednáním nedopouštěl zla. Navzdory existenci řady etických kodexů mezinárodního významu a po ustanovení základních etických pravidel klinického výzkumu, bylo nadále prováděno nemalé množství eticky sporných výzkumů. A právě v těchto situacích se otvírá prostor pro právní normy, které jsou jednoznačným prostředkem k zajišťování funkčnosti etických principů v praxi.

Příkladem propojení etiky a práva a tedy jasné ustanovení vymahatelné povinnosti zdravotnických pracovníků jednat v souladu s etickými principy je bezpochyby Úmluva o lidských právech a biomedicině (kapitola 5.1.3). Také v zákoně č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách) je povinnost zdravotnických pracovníků řídit se etickými principy jednoznačně stanovena v § 49, odst. 1, písm. a). Dalším příkladem je zákon č. 220/1991 Sb. o České lékařské komoře, České stomatologické komoře a České lékárnické komoře, který rovněž stanovuje v § 9, odst. 2, písm. a) povinnost každému členovi komory vykonávat své povolání v souladu s etikou.

Jak bylo zmíněno v předešlých kapitolách, platná legislativa týkající se problematiky klinického hodnocení léčiv taktéž opakovaně odkazuje na etické předpisy. „Lékařská etika tedy není něco, co by bylo sice slušné dodržovat, ale není to právně vynutitelné. V řadě případů naopak etické zásady mají svůj přísný právní základ a nedodržení etických zásad v medicíně může mít své přísné právní důsledky.“^{50, s. 472} Pro klinický výzkum platí totéž.

Právě propojenost etiky a práva mě vedla k rozhodnutí pojmout problematiku podvodů v klinickém hodnocení z pohledu obou uvedených vědních disciplín.

6 PRAKTICKÁ ČÁST

Praktická část předložené disertační práce navazuje na teoretickou část, ve které jsem problematiku podvodů v klinickém hodnocení analyzovala do okruhů, které mi poskytly dimenze vztahového rámce pro následnou analýzu při výzkumu. Pozorované indikátory, které se jeví jako podstatné, a způsob jejich sledování vycházejí z teoretických východisek. Jejich ověřením jsem však také dospěla k novým poznatkům, které se mohou promítnout do způsobu sledování podvodného jednání v praxi, a tím mohou rovněž nově přispět k teoretickým východiskům.

Informace, data a případy, které jsou použity v této práci, jsem shromáždila v průběhu své desetileté praxe nezávislého klinického auditora. Všechny uvedené údaje, fakta a okolnosti jsou považovány za důvěrné a jako takové musí být akceptovány.

6.1 ÚVOD

Obsahem praktické části jsou výsledky vlastního výzkumného šetření, jehož předmětem bylo pozorovat, analyzovat, interpretovat a prezentovat hlavní indikátory úmyslného podvodného počínání účastníků klinických hodnocení léčivých přípravků. Protože jsem v odborné literatuře nenašla žádný výzkum, který se zabýval podobným šetřením v klinických hodnoceních, rozhodla jsem se ho provést. Poznatky získané z výzkumného šetření považuji za důležité pro případné preventivní aktivity, které incidenci podvodů pomohou eliminovat.

6.2 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Hlavní cíle své disertační práce jsem si stanovila takto:

1. Provést analýzu četnosti podvodů v klinickém hodnocení léčivých přípravků z daného vzorku shromážděných dat a identifikovat hlavní aktéry podvodů.

2. Provést z daného vzorku shromážděných dat analýzu příčin, které vedly účastníky klinických hodnocení k podvodnému jednání.
3. Vypracovat doporučení pro konkrétní skupiny odpovědných osob či skupin, které se na klinickém hodnocení léčivých přípravků podílejí a poukázat na nové způsoby sledování podvodného jednání v praxi.

6.3 METODY VÝZKUMU

Pro dosažení stanovených cílů ve svém výzkumném projektu jsem zvolila typ výzkumu kvalitativní evaluace v procesu subjektivního pozorování, analýzy a interpretace zkoumané problematiky.

6.3.1 Vzorek dat

Do výzkumného šetření jsem zařadila výsledky ze 107 GCP auditů klinických hodnocení, které jsem osobně provedla od roku 2008 do roku 2013 ve 22 státech Evropy. Všechny audity byly provedeny v klinických centrech a zúčastnili se jich zejména zkoušející. Dalšími přítomnými byli obvykle spoluzkoušející, studijní koordinátoři a studijní nebo všeobecné sestry. Ze strany zadavatele klinického hodnocení byl pokaždé přítomen monitor, občas se auditu zúčastnil také jeho nadřízený, případně odpovědný manažer klinického hodnocení. Některé audity byly provedeny za účasti dalšího GCP auditora, většinou se jednalo o interního auditora zadavatele.

6.3.2 Zdroj dat

K výzkumnému šetření bylo použito několik typů dokumentace. Prvním typem je *organizační dokumentace*^{14, s. 315}, která obsahovala záznamy o zúčastněných, o místě, o konkrétním klinickém hodnocení a o problémech, které se vyskytly v jeho

průběhu. Tato dokumentace byla poskytnuta zadavatelem klinického hodnocení před GCP auditem v daném místě. Jedná se zejména o protokol klinického hodnocení, manuály pro zkoušející a monitory, monitorovací zprávy a různá data týkající se zařazených subjektů hodnocení.

Další typ dokumentace, která byla použita ve výzkumném šetření pro obsahovou analýzu, je *terénní dokumentace*^{14, s. 316}, která vznikala postupně při získávání různých informací a dat v terénu. Jedná se o poznámky ze zúčastněného pozorování, z interview probíhajících v průběhu GCP auditů v rámci úvodního rozhovoru a závěrečné diskuse při ukončení auditů. V této skupině dokumentace jsou zahrnuty také poznámky z nestandardizovaných interview s jinými účastníky, jako jsou informátoři, monitoři, manažeři apod., které se většinou odehrávaly v návaznosti na audit, avšak mimo klinické centrum. V neposlední řadě patří do této skupiny dokumentace taktéž vlastní poznámky získané při kontrole a analýze dat v klinických centrech v průběhu GCP auditů a zprávy o auditech obsahující specifikaci všech nálezů a jejich detaily. Jedná se o zprávy, které jsem osobně připravila po ukončení každého z auditů.

Posledním typem použité dokumentace je *analytická dokumentace*^{14, s. 315}, ve které je zaznamenán proces analýzy dostupných dat a jejich interpretace. Jedná se o soubor tabulek a grafů, ve kterých jsou zaznamenána všechna data, včetně informací o jejich kódování.

Při svém výzkumném šetření jsem rovněž studovala relevantní domácí a zahraniční literaturu, jejíž součástí byly také publikace z rešeršního šetření, a příslušné mezinárodní a české legislativní normy.

Údaje, které sloužily jako základ pro zpracování výzkumu, pocházejí z GCP auditů, které jsem osobně prováděla. Všechny použité dokumenty, které jsou ve vlastnictví jiných subjektů, a identifikační údaje zúčastněných byly z důvodu zachování důvěrnosti zakódovány. Jedná se zejména o organizační dokumentaci poskytnutou farmaceutickými společnostmi. Terénní a analytická dokumentace, která byla součástí zpracování výzkumu, je v mém vlastnictví. Jedná se o vlastní poznámky a poznatky získané v průběhu auditů, které jsem následně hodnotila, třídila a analyzovala. Od všech zúčastněných společností jsem se pokusila získat souhlas se zpracováním údajů. Kladně se vyjádřila pouze část zadavatelů, další skupina zadavatelů byla nerozhodná a někteří zadavatelé se ani po opakovaném připomínání nevyjádřili k poskytnutí souhlasu vůbec. Z důvodů průkaznosti, vyšší vypovídající

hodnoty výsledků výzkumného šetření a jejich validity byly zejména pro stanovení četnosti, příčin a hlavních aktérů podvodů v klinickém hodnocení léčivých přípravků použity všechny shromážděné údaje všech společností. Bez použití všech dostupných dat by nebylo možné dospět ke všem pozorovaným indikátorům, které mají na podvodná jednání v klinickém hodnocení vliv, následně provést jejich analýzu a plnohodnotné srovnání, a tedy ani dospět k výsledkům, které předkládám. Hledala jsem proto cestu, jak k analýze a srovnání použít všechna dostupná data, která jsem v průběhu své praxe shromáždila. Z důvodu zachování důvěrnosti použitých údajů a jejich ochrany jsem proto při jejich zpracování použila striktní kódování všech zpracovávaných dat a výzkum anonymizovala. Použitím kódování nedošlo ke zpřístupnění žádných důvěrných informací ani k porušení mlčenlivosti a žádná data uvedená v disertační práci nelze identifikovat.

6.3.3 Metodika výzkumu

Ve svém výzkumném šetření jsem si především vymezila zkoumanou problematiku prostřednictvím vztahového rámce. Nejprve jsem se postupně seznamovala s výchozími potenciálními vlivy a jejich předběžné vyhodnocení tvořilo základ pro další pozorování a předporozumění dané problematiky. Metodickým nástrojem mého poznávání a hlubšího porozumění byl proces hermeneutického kruhu, kdy jsem se s novými poznatky opakovaně vracela k původním závěrům a konfrontovala je na základě nově zjištěného kontextu. Po každém provedeném GCP auditu a případné zkušenosti s podvodným jednáním jsem se k předběžně stanoveným vlivům vracela a postupně jsem je ověřovala, doplňovala, měnila, diferencovala, analyzovala a třídila. Protože se část sledovaných kritérií opakovala, dobrala jsem se k závěru, že je lze zpracovávat.

Nejdříve jsem na základě poznatků z pilotního pozorování sestavila konkrétní soubor možných vlivů na předmět výzkumu a postupně je kategorizovala podle četnosti výskytu u různých skupin účastníků klinických hodnocení. V průběhu GCP auditů jsem dále zúčastněným pozorováním a z nestandardizovaných rozhovorů získávala dostupné informace a sbírala relevantní data. Postupným procesem kategorizace dat podle situací, zemí, typu auditu, účastníků klinického hodnocení jsem

do vztahového rámce kumulovala data a analyzovala je. Pro různé skupiny účastníků klinického hodnocení bylo postupem času možné pozorovat specifické indikátory. Na jejich základě jsem následně strukturovala pro každou sledovanou skupinu účastníků charakteristická kritéria a stanovila jsem v každé z nich proměnné, které se vyskytovaly nejčastěji. Pokud se v některých skupinách vyskytovala identická kritéria, sloučila jsem skupiny do společného souboru (například studijní koordinátoři a všeobecné sestry).

V průběhu GCP auditů a následné analýzy získaných údajů bylo možné pozorovat, že některé indikátory mají jinou četnost výskytu v průběhu rutinních auditů než vyžádaných auditů a následně jsme je podle uvedeného zjištění za účelem srovnání rozdělila a analyzovala.

Provedením průběžné analýzy dat bylo dále možné pozorovat, že se v jednotlivých státech některá kritéria částečně odlišují a ukázalo se, že pro účely výzkumného šetření a srovnání údajů lze všechny státy, ve kterých jsem provedla GCP audit, rozdělit do dvou regionů. Region A je tvořen státy střední a východní Evropy (Bělorusko, Bulharsko, Česká republika, Litva, Lotyšsko, Maďarsko, Polsko, Rumunsko, Rusko, Slovensko, Ukrajina) a region B představují státy západní Evropy (Anglie, Belgie, Francie, Itálie, Německo, Nizozemsko, Rakousko, Řecko, Španělsko, Švédsko, Turecko). Oba regiony jsou tvořeny stejným počtem států (11). Z důvodu zachování důvěrnosti údajů bylo použito náhodné (nikoli abecední) kódování zemí v každém regionu na A1–A11 a B1–B11.

Nakonec jsem provedla obsahovou a srovnávací analýzu všech indikátorů v každé skupině a jejich shrnutí vedlo k vytvoření tabulek a grafů, které sloužily jako podklad pro interpretaci dat a formulaci závěrů týkajících se předmětu výzkumu, které ve své disertační práci prezentuji. Postupovala jsem od porozumění a analýzy jednotlivých případů k porozumění celku, jeho vysvětlení a zobecnění. Obecná interpretace celku mi zase poskytla novou možnost náhledu na své empirické poznatky získané z dílčích případů a umožnila identifikaci rizikových faktorů. Na jejich základě jsem vypracovala doporučení, která mohou být účinná v prevenci a odhalení podvodného jednání v klinickém hodnocení. Poznatky získané z výzkumného šetření rozšiřují dosud známá teoretická východiska.

Výzkumné šetření probíhalo na základě pevného algoritmu pozorování, analýzy a zpracování dat, jeho výsledek mě proto opravňuje k tomu, že ho mohu prezentovat.

6.3.4 Sběr dat

GCP audity byly provedeny pro celkem 10 různých zadavatelů klinických hodnocení, pro které byly z důvodu zachování důvěrnosti použity kódy (1–10). Audity se týkaly rozličných diagnóz v sedmi medicínských oblastech (kardiologie, léčba bolesti, onkologie, pediatrie, revmatologie, transplantologie, urologie), pro které bylo rovněž z důvodu zachování důvěrnosti použito náhodné (nikoli abecední) kódování (a–f).

V souvislosti s hlavními cíli, které vycházely z předmětu výzkumu, jsem obsahovou analýzou shromážděných dat a dokumentů stanovila počet a procentuální vyjádření podvodů pozorovaných v průběhu všech GCP auditů, které jsem prováděla ve sledovaném období v obou regionech. Následně jsem obsahovou analýzou dostupných poznámek, zpráv a závěrů identifikovala a charakterizovala hlavní aktéry, kteří se dopustili podvodného jednání. Obsahová analýza dokumentace byla základním nástrojem, který vedl k naplnění prvního cíle výzkumu.

V souvislosti s druhým cílem jsem v průběhu výzkumného šetření identifikovala a shromáždila příčiny, které různé účastníky klinických hodnocení vedou k nepoctivému jednání a provedla jejich analýzu. Příčiny byly identifikovány a specifikovány na základě zúčastněného pozorování chování rozličných aktérů v určitém kontextu, sběrem relevantních kvalitativních informací s využitím techniky nestandardizovaného interview se zkoumanými osobami a s informátory, jejich analýzou a porozuměním. Rozhovory probíhaly během všech auditů a zejména v případech, kdy došlo k podvodnému jednání, byly rozhovory vedeny s ohledem na dimenze vztahového rámce problematiky výzkumu. Rozhovory byly vedeny jak se studijním týmem v klinickém centru, tak s pracovníky zadavatele (monitor, případně odpovědný manažer). Probíhaly ústně v českém nebo anglickém jazyce a byly písemně zaznamenávány v průběhu rozhovorů. Průběžně jsem prováděla kódování a obsahovou analýzu rozhovorů, ze které jsem postupně vytvářela jednotlivé proměnné, vracela se k nim, doplňovala je a ověřovala v průběhu dalších rozhovorů. Rozhovory představují základní nástroj výzkumu, který vedl k naplnění druhého cíle.

K naplnění třetího cíle vedlo shrnutí poznatků, které vyplynuly v průběhu výzkumu a výstupy z prvních dvou cílů.

6.3.5 Analýza a zpracování dat

Obsahová analýza poznámek z dokumentů získaných v průběhu auditů a záznamů z rozhovorů byla prováděna již průběžně a sloužila jako základ pro přípravu na další zúčastněné pozorování a rozhovory. V návaznosti na průběžné výsledky analýzy jsem postupně upřesňovala okruh otázek, které jsem v průběhu rozhovorů kladla. Při analýze dokumentů a rozhovorů jsem prováděla redukci, následné kódování v závislosti na druhu problému a vytvořila dimenze, na základě kterých jsem mohla data sdružovat do kategorií. Při nejistotě při zařazování některých výroků do jednotlivých kategorií jsem se vracela ke svým záznamům pořízeným v průběhu auditů a snažila se odpovědi porozumět v návaznosti na konkrétní kontext atmosféry během rozhovorů, která mnohdy, zejména když se jednalo o podvodné jednání, nebyla příjemná. V některých případech jsem výroky zkoušejících konzultovala s monitorem, abych si ověřila, zda jsem jim správně porozuměla.

Nejdříve jsem analýzou dokumentace identifikovala a charakterizovala hlavní aktéry, kteří se dopustili podvodného jednání. Následně bylo v každé skupině aktérů podvodů specifikováno, sledováno a následně vyhodnoceno šest různých potenciálních příčin podvodného jednání, které byly podle procentuální četnosti výskytu vyhodnoceny jako podstatná proměnná, pokud byly pozorovány ve více než 15 % alespoň jednou ve skupině. Jako středně podstatná proměnná byly příčiny vyhodnoceny při výskytu 10–15 % alespoň jednou ve skupině a jako nepodstatná proměnná byly vyhodnoceny příčiny, které byly pozorovány méně než v 10 % případů.

Všechna data, která byla shromážděna v průběhů GCP auditů, a všechny indikátory, které byly předmětem výzkumného šetření, byly zpracovány pro oba regiony odděleně, aby bylo možné provést jejich srovnání.

6.4 VÝSLEDKY VÝZKUMU

Výsledky výzkumného šetření získané zúčastněným pozorováním, nestandardizovanými rozhovory a analýzou dat jsou rozděleny podle stanovených cílů. Pro vyhodnocení prvního cíle jsem nejdříve zpracovala počet GCP auditů v obou sledovaných regionech, počet nálezů pozorovaných během jednotlivých auditů a počet identifikovaných podvodů pozorovaných v průběhu rutinních a vyžádaných auditů. Následně jsem vyjádřila absolutní počet a procentuální výskyt podvodných jednání v obou regionech. Dále jsem pro jednotlivé podvody zpracovala údaje, které charakterizovaly hlavní aktéry podvodného jednání. Jednalo se zejména o jejich roli v klinickém hodnocení, pohlaví a odborné zkušenosti. Pro vyhodnocení druhého cíle jsem provedla analýzu příčin, které vedou účastníky klinického hodnocení k podvodnému jednání a vyhodnotila jednotlivé proměnné pro všechny sledované skupiny. Z pozorovaných výsledků jsem vypracovala doporučení pro konkrétní skupiny odpovědných osob či skupin a poukázala na nové způsoby sledování podvodného jednání v praxi. Na závěr jsem detekovala a shrnula stávající problémy v klinickém hodnocení, se kterými se setkávám nejčastěji, a to zejména s důrazem na etickou rovinu a specifikovala východiska pro další výzkum.

6.4.1 Analýza četnosti podvodů v klinických hodnoceních

Počet podvodů v klinických hodnoceních byl stanoven a následně vyjádřen z celkového počtu GCP auditů provedených ve všech uvedených státech v obou regionech. V tabulce č. 8 je uveden přehled provedených GCP auditů, potvrzených podvodů a pozorovaných nálezů v průběhu auditů.

Celkem bylo provedeno v obou regionech 107 auditů, potvrzeno 14 podvodných jednání a pozorováno 12 kritických, 113 závažných a 511 nezávažných nálezů.

Tabulka 8: Počet GCP auditů a podvodů v jednotlivých státech v obou regionech, včetně nálezů pozorovaných v průběhu auditů. Celkem bylo provedeno v obou regionech 107 auditů, potvrzeno 14 podvodů a pozorováno 12 kritických, 113 závažných a 511 nezávažných nálezů.

| Země (kód) | Region | Počet auditů | Počet podvodů | Počet nálezů v průběhu auditů |
|-------------------|-------------------|---------------------|----------------------|--------------------------------------|
| A1 | A | 2 | 1 | 1K 2Z 11N |
| A2 | A | 8 | 2 | 1K 12Z 44N |
| A3 | A | 5 | 1 | 14Z 14N |
| A4 | A | 7 | | 5Z 28N |
| A5 | A | 6 | | 1Z 30N |
| A6 | A | 2 | | 1Z 8N |
| A7 | A | 3 | | 1Z 15N |
| A8 | A | 12 | 6 | 6K 11Z 30N |
| A9 | A | 26 | 1 | 1K 13Z 105N |
| A10 | A | 2 | | 1Z 11N |
| A11 | A | 2 | | 14N |
| B1 | B | 3 | | 13Z 29N |
| B2 | B | 2 | | 1Z 15N |
| B3 | B | 1 | | 1Z 5N |
| B4 | B | 3 | | 1K 2Z 18N |
| B5 | B | 3 | 1 | 1Z 16N |
| B6 | B | 2 | | 2Z 13N |
| B7 | B | 2 | | 4Z 8N |
| B8 | B | 3 | | 5Z 16N |
| B9 | B | 5 | | 2K 7Z 32N |
| B10 | B | 1 | | 6N |
| B11 | B | 7 | 2 | 16Z 43N |
| CELKEM | A=11; B=11 | 107 | 14 | 12K, 113Z, 511N |

Vysvětlivky:

Země: Z důvodu zachování důvěrnosti údajů bylo použito náhodné (nikoli abecední) kódování zemí podle regionů na A1–A11 a B1–B11.

Region A: Státy střední a východní Evropy, ve kterých byly provedeny GCP auditů (abecedně: Bělorusko, Bulharsko, Česká republika, Litva, Lotyšsko, Maďarsko, Polsko, Rumunsko, Rusko, Slovensko, Ukrajina). S uvedeným rozdělením je uvažováno ve všech následujících tabulkách.

Region B: Státy západní Evropy, ve kterých byly provedeny GCP auditů (abecedně: Anglie, Belgie, Francie, Itálie, Německo, Nizozemsko, Rakousko, Řecko, Španělsko, Švédsko, Turecko). S uvedeným rozdělením je uvažováno ve všech následujících tabulkách.

Nálezy: K – kritický, Z – závažný, N – nezávažný

Celkově bylo v letech 2008–2013 provedeno 107 GCP auditů ve 22 státech, při kterých došlo k odhalení 14 podvodů v klinických hodnoceních.

V regionu A bylo provedeno 75 GCP auditů, při kterých bylo odhaleno 11 podvodů, což představuje 14,7 %.

V regionu B bylo provedeno 32 GCP auditů, při kterých byly odhaleny tři (3) podvody, což činí 9,4 %.

Celkem se podvody v klinických hodnoceních vyskytly ve 13,1 % v průběhu všech provedených GCP auditů. Přehled je uveden v tabulce č. 9.

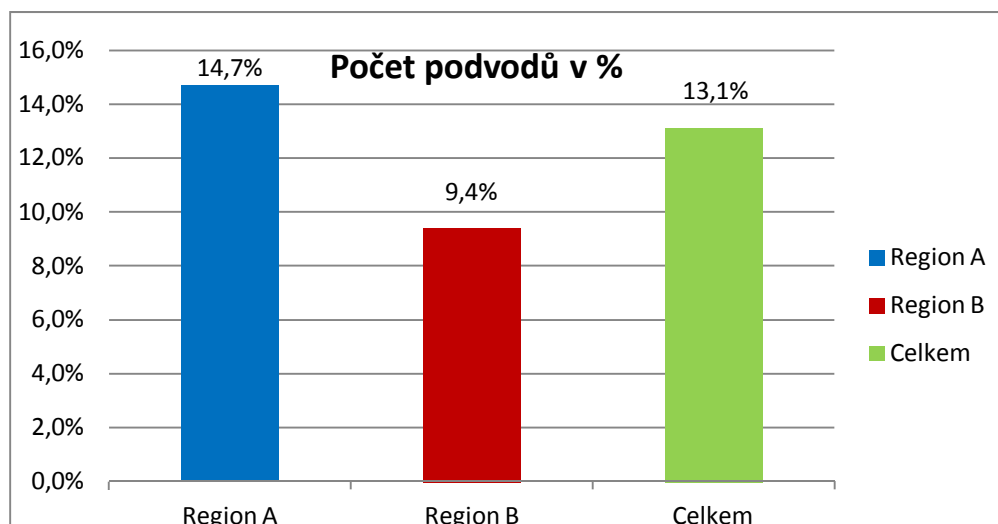
Tabulka 9: Počet podvodů v regionech A, B a jejich procentuální vyjádření. Celkem došlo k odhalení podvodného jednání ve 13,1 % v průběhu všech provedených GCP auditů.

V regionu A představují odhalené podvody 14,7 %, v regionu B tvoří odhalené podvody 9,4 %.

| Region | Počet regionů | Počet auditů | Počet podvodů | Počet podvodů v % |
|---------------|---------------|--------------|---------------|-------------------|
| A | 11 | 75 | 11 | 14,7% |
| B | 11 | 32 | 3 | 9,4% |
| Celkem | 22 | 107 | 14 | 13,1% |

Grafické znázornění výskytu podvodů v procentech je uvedeno v grafu č. 8.

Graf 8: Procentuální vyjádření výskytu podvodného jednání v regionech A, B a celkem. Celkem se podvodné jednání vyskytlo ve 13,1 % auditovaných klinických hodnocení.



Je třeba upozornit, že v regionu B nebyly provedeny žádné vyžádané audity, u nichž dochází k identifikaci podvodného jednání nejčastěji. Vyžádané GCP audity,

které představují 16 auditů z celkového počtu 107 auditů, byly provedeny pouze v regionu A, následkem čeho mohou být data poukazující na celkový výskyt podvodného jednání v regionu B zkreslena v jeho prospěch. Z šetření při rutinních auditech totiž vyplývá, že výskyt podvodného jednání v regionu B je vyšší než v regionu A.

Pozoruhodné je zjištění, že při rutinních GCP auditech je výskyt podvodů cca 5,5 % (5 podvodů z 91 rutinních auditů, z nichž 2 podvody se vyskytly v regionu A a 3 podvody v regionu B). Při vyžádaných GCP auditech však bylo podvodné jednání potvrzeno v cca 56,3 % (9 podvodů ze 16 vyžádaných auditů). Ze zjištění jednoznačně vyplývá, jakou důležitou roli hraje průběžná kontrola dat a hlášení podezřelých okolností, které k vyžádaným auditům vedou. Samotný fakt, že v regionu B nebylo žádným zadavatelem vyžádáno provedení GCP auditu za účelem odhalení podvodného jednání, může poukazovat na větší důvěru na provádění klinických hodnocení v regionu B, ale taktéž na menší spontánní hlášení podezřelých okolností v tomto regionu. Přehled jednotlivých podvodů odhalených při rutinních a vyžádaných auditech je shrnut v tabulce č. 10.

Tabulka 10: Počet podvodů v regionech A, B při rozdělení na rutinní a vyžádané GCP audity. Při rutinních auditech došlo k odhalení podvodného jednání v 5,5 %. (5 podvodů z 91 rutinních auditů, z nichž 2 podvody se vyskytly v regionu A a 3 podvody v regionu B). Při vyžádaných auditech bylo podvodné jednání potvrzeno v cca 56,3 % (9 podvodů ze 16 vyžádaných auditů).

| | Region (A/B) |
|---|--|
| Rutinní GCP audity (91 auditů z celkového počtu 107 auditů): | |
| Podvod č. 1 | A |
| Podvod č. 2 | A |
| Podvod č. 3 | B |
| Podvod č. 4 | B |
| Podvod č. 5 | B |
| Vyžádané GCP audity (16 auditů z celkového počtu 107): | |
| Podvod č. 6 | A |
| Podvod č. 7 | A |
| Podvod č. 8 | A |
| Podvod č. 9 | A |
| Podvod č. 10 | A |
| Podvod č. 11 | A |
| Podvod č. 12 | A |
| Podvod č. 13 | A |
| Podvod č. 14 | A |
| Vyhodnocení: | - Rutinní audity: 2A, 3B celkem 5, což činí 5,5 % - Vyžádané audity: 9A, což činí 56,3 % (v regionu B nebyly vyžádané žádné GCP audity) |

Při analýze pozorovaných nálezů v průběhu GCP auditů bylo pozorováno, že v regionu B dochází častěji k odhalení závažných nálezů než v regionu A. Při šetření příčiny uvedeného pozorování bylo zjištěno, že v regionu B se provádění klinických hodnocení nevěnují hlavní zkoušející tak často jako v regionu A, ale všechny aktivity spojené s klinickým hodnocením většinou delegují na jiné členy studijního týmu, kteří jsou méně zkušení a taktéž méně motivováni než hlavní zkoušející. V regionu A se ve většině případů prováděním klinických hodnocení zabývají osobně hlavní zkoušející, kteří považují své působení v projektu za druh výzkumné činnosti, a staví se proto k prezentovaným výsledkům zodpovědněji. Nemalou roli může mít také finanční ohodnocení zkoušejících, které bývá farmaceutickou společností obvykle honorováno částkou za jednoho zařazeného

pacienta. V regionu A může být finanční ohodnocení více motivační než v regionu B, což se může odrazit na kvalitě odvedené práce.

Moc finančního vlivu však může vést také ke zcela opačnému efektu a zkoušející se ve snaze získat lákavou finanční částku, která podstatně převyšuje obvyklé příjmy v regionu A, rozhodne k podvodnému jednání a do klinického hodnocení zařadí smyšlené nebo nevhodné pacienty, což bylo během mé praxe opakovaně pozorováno. Pro úplnost uvedu alespoň jeden z případů, se kterým jsem se setkala, kdy zkoušející v chudém regionu jednoho ze států regionu A zařadil v krátkém časovém období celkem 80 subjektů hodnocení. Po přezkoumání se zjistilo, že většina pacientů nebyla reálná. Je evidentní, jak silný motivační faktor při ohodnocení přibližně 1 000,- EUR za jednoho zařazeného pacienta vedl zkoušejícího k podvodnému jednání.

Srovnání rozdílů počtů nezávažných, závažných a kritických nálezů v regionech A a B je uvedeno v tabulkách č. 11–12.

Tabulka 11: Srovnání absolutního počtu pozorovaných nálezů v regionech A, regionu B a celkem.

Z celkového počtu nezávažných nálezů (511) bylo pozorováno v regionu A celkem 310 nezávažných nálezů a v regionu B bylo pozorováno 201 nezávažných nálezů. Z celkového počtu 113 závažných nálezů se vyskytlo 61 v regionu A a 52 závažných nálezů v regionu B. Ze skupiny kritických nálezů (celkem 12), bylo 9 kritických nálezů pozorováno v regionu A a 3 kritické nálezy v regionu B. Celkem bylo identifikováno 636 všech nálezů v obou regionech.

| Region | Počet regionů | Počet auditů | Počet pozorovaných nálezů | | | Počet všech nálezů |
|---------------|---------------|--------------|---------------------------|---------|----------|--------------------|
| | | | nezávažný | závažný | kritický | |
| A | 11 | 75 | 310 | 61 | 9 | 380 |
| B | 11 | 32 | 201 | 52 | 3 | 256 |
| Celkem | 22 | 107 | 511 | 113 | 12 | 636 |

Pozorované údaje uvedené v tabulce č. 11, ve které jsou shrnuty absolutní počty nezávažných, závažných a kritických nálezů pozorovaných v obou regionech, mohou být vzhledem k rozdílnému počtu provedených auditů v regionu A a regionu B zavádějící. V následující tabulce č. 12 je proto vyjádřen průměrný počet nálezů na jeden GCP audit v obou regionech (s přesností na dvě desetinná čísla).

Tabulka 12: Srovnání průměrného počtu nálezů na jeden audit v regionech A a B. V regionu B je průměrný počet závažných nálezů na jeden audit dvojnásobně vyšší (1,63 v regionu B proti 0,81 v regionu A). Průměrný počet nezávažných nálezů na jeden audit je v regionu B o 52,1 % vyšší (6,28 v regionu B proti 4,13 v regionu A). Průměrný počet všech nálezů na jeden audit je v regionu B vyšší celkem o 57,8 % (8 všech nálezů v regionu B proti 5,07 všem nálezům v regionu A). Průměrný počet všech nálezů na jeden audit v obou regionech činí 5,94.

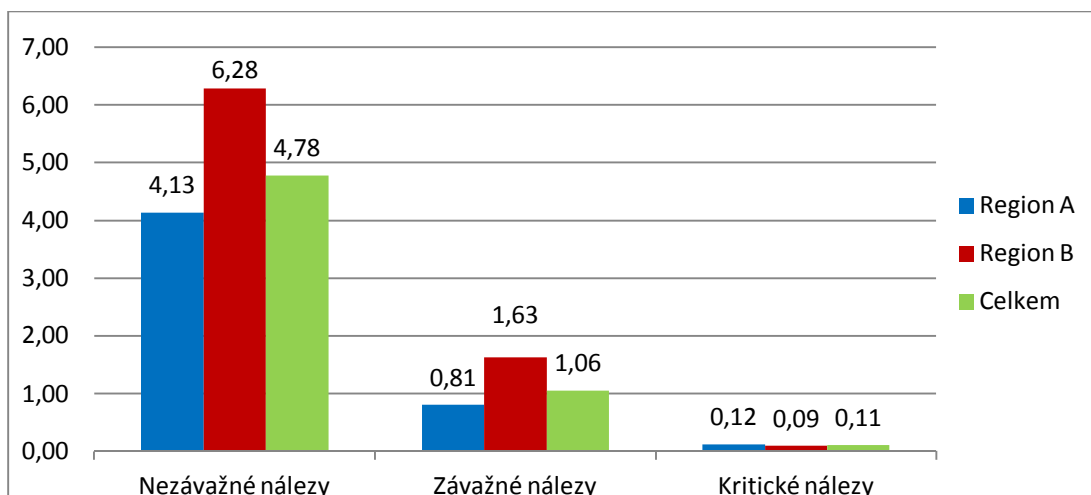
| Region | Počet regionů | Počet auditů | Průměrný počet nálezů na jeden audit | | | Průměrný počet všech nálezů |
|---------------|---------------|--------------|--------------------------------------|-------------|----------|-----------------------------|
| | | | nezávažný | závažný | kritický | |
| A | 11 | 75 | 4,13 | 0,81 | 0,12 | 5,07 |
| B | 11 | 32 | 6,28 | 1,63 | 0,09 | 8,00 |
| Celkem | 22 | 107 | 4,78 | 1,06 | 0,11 | 5,94 |

Z tabulky č. 12 je patrné, že počet závažných nálezů na jeden audit v regionu A činí 0,81 a v regionu B dosahuje hodnoty 1,63, což představuje dvojnásobný počet (o 101,2 % více) závažných nálezů v regionu B. Nezávažné nálezy byly také častěji pozorovány v regionu B, a to o 52,1 % (6,28 nezávažných nálezů na jeden audit v regionu B proti 4,13 nezávažných nálezů na jeden audit v regionu A). Výskyt kritických nálezů je ovšem častější v regionu A o 33,3 %. Tento údaj však může být zkreslen tím, že v regionu B nebyly provedeny žádné vyžádané audity, u nichž zejména dochází k identifikaci kritických nálezů. Průměrný počet všech nálezů na jeden audit je v regionu B přesto vyšší celkem o 57,8 % (5,07 všech nálezů v regionu A proti 8 všem nálezům v regionu B). Průměrný počet všech nálezů na jeden audit v obou regionech činí 5,94.

Nepřesnosti v součtu průměrných počtů všech nálezů v tabulce č. 12 vznikly zaokrouhlováním dílčích výpočtů na dvě desetinná místa výpočtem provedeným z tabulky č. 11.

Grafické znázornění pozorovaných nezávažných, závažných a kritických nálezů je ilustrováno v grafu č. 9.

Graf 9: Průměrný počet nálezů na jeden audit v regionu A, regionu B a celkem. V regionu B byl pozorován dvojnásobný průměrný počet závažných nálezů na jeden audit (1,63) než v regionu A (0,81). Průměrný počet nezávažných nálezů na jeden audit byl v regionu B o 52 % vyšší než v regionu A (6,28 v regionu B proti 4,13 v regionu A).



Shrnutí dílčích výsledků:

V průběhu 107 GCP auditů provedených v letech 2008–2013 ve 22 státech došlo k odhalení 14 podvodů v klinických hodnoceních. Státy, ve kterých byly GCP auditů provedeny, byly pro účely výzkumného šetření rozděleny do dvou regionů. Region A tvoří státy střední a východní Evropy a region B je tvořen státy západní Evropy.

V regionu A bylo provedeno 75 GCP auditů, při kterých bylo odhaleno 11 podvodů, což představuje 14,7 %.

V regionu B bylo provedeno 32 GCP auditů, při kterých byly odhaleny tři (3) podvody, což činí 9,4 %.

Celkem se podvody v klinických hodnoceních vyskytly ve 13,1 % v průběhu všech provedených GCP auditů v obou regionech.

Z celkového počtu 107 GCP auditů bylo provedeno 91 rutinních auditů v obou sledovaných regionech a 16 vyžádaných GCP auditů pouze v regionu A. Při rutinních GCP auditech je výskyt podvodů cca 5,5 %, tj. pět (5) podvodů z 91 rutinních auditů, z nichž dva (2) podvody se vyskytly v regionu A a tři (3) podvody v regionu B. Při vyžádaných GCP auditech bylo podvodné jednání potvrzeno v cca 56,3 %, tj. devět (9) podvodů ze 16 vyžádaných auditů. Pozorované výsledky poukazují na důležitost důsledné průběžné kontroly dat a včasného hlášení podezřelých okolností, které vedou k vyžádaným auditům a také k odhalení podvodů.

6.4.2 Kdo se dopouští podvodu v klinickém hodnocení nejčastěji?

Z analýzy dostupných dat vyplývá, že nejčastější skupinou, u které jsem podvodné jednání v průběhu klinického hodnocení identifikovala, jsou zkoušející a spoluzkoušející. Většinou se jedná o lékaře, kteří provádějí klinická hodnocení souběžně se svou lékařskou praxí. Pacienty v běžné praxi, jakož i subjekty hodnocení, zodpovědně léčí, avšak klinickému hodnocení se dostatečně nevěnují. Jen zanedbatelný počet lékařů ve zkoumaném vzorku byli lékaři, kteří se věnují pouze provádění klinického hodnocení bez provozování běžné lékařské praxe. Tento trend je zatím ve státech východní a střední Evropy zcela neobvyklý, ve státech západní Evropy se s klinickými centry, které se zabývají pouze prováděním klinickým hodnocením, lze setkat častěji. V rámci výzkumného šetření byla také provedena analýza nejčastějších příčin, které vedou zkoušející a spoluzkoušející k podvodnému jednání. Její výsledky jsou uvedeny v kapitolách 6.4.3 a 6.4.4.

Z analýzy uvedené v tabulce č. 13 vyplývá, že z celkem 11 pozorovaných podvodů v regionu A se podvodného jednání dopustilo sedm (7) zkoušejících. V regionu B se jednalo o tři (3) zkoušející z celkového počtu tří (3) podvodů. V obou regionech představuje skupina zkoušejících celkem 47,6 % ze všech pozorovaných skupin účastníků klinického hodnocení.

Celkem devět (9) spoluzkoušejících se dopustilo podvodů v regionu A, z toho v šesti případech samostatně a ve třech případech společně se zkoušejícím. Skupina spoluzkoušejících představuje celkem 42,9 % ze všech pozorovaných skupin účastníků klinického hodnocení.

Všeobecné sestry se dopustily podvodu jednou v každém z regionů, a to pokaždé společně se zkoušejícím, což představuje celkem 9,5 % ze všech pozorovaných skupin účastníků klinického hodnocení.

Přestože monitor nebyl v žádném z pozorovaných podvodů jeho aktérem, opakovaně však bylo možné určit nedostatečnou kvalitu monitorování jako prvotní příčinu podvodu.

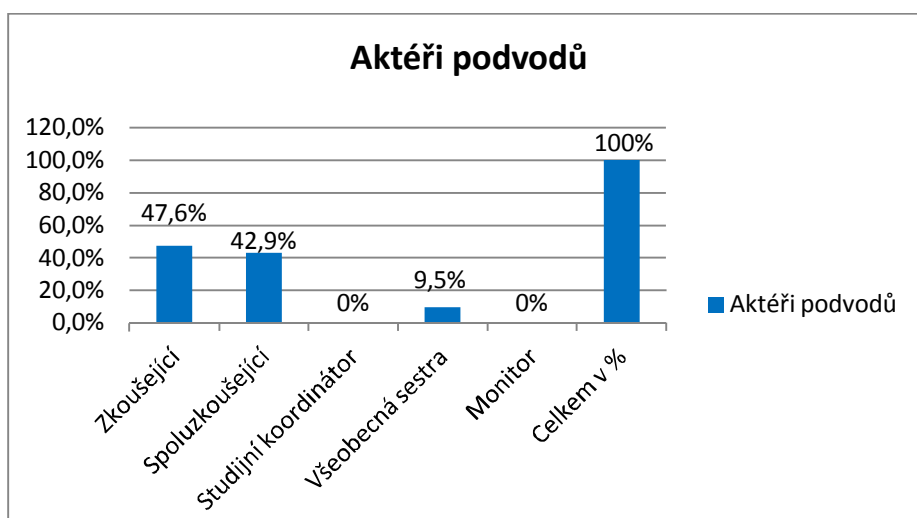
Tabulka 13: Aktéři podvodu v klinickém hodnocení

Nejvíce se podvodného jednání dopouštěli zkoušející (celkem 10 zkoušejících, z toho 7 zkoušejících v regionu A, 3 zkoušející v regionu B a tvoří 47,6 % ze všech pozorovaných skupin účastníků klinického hodnocení). Celkem 9 spoluzkoušejících se dopustilo podvodného jednání v regionu A, z toho ve třech případech společně se zkoušejícím a tvoří 42,9 % ze všech účastníků. Všeobecné sestry se dopustily podvodu jednou v každém z regionů, a to pokaždé společně se zkoušejícím a tvoří 9,5 % ze všech pozorovaných účastníků. Monitor nebyl v žádném z pozorovaných podvodů jeho aktivním účastníkem. Opakovaně však bylo možné určit nedostatečné monitorování jako prvotní příčinu podvodu.

| Aktér podvodu | Počet (Region A) | Počet (Region B) | Celkem (Oba regiony) | Celkem v % |
|----------------------|------------------|------------------|----------------------|------------|
| Zkoušející | 7 | 3 | 10 | 47,6 % |
| Spoluzkoušející | 9 | 0 | 9 | 42,9 % |
| Studijní koordinátor | 0 | 0 | 0 | 0 % |
| Všeobecná sestra | 1 | 1 | 2 | 9,5 % |
| Monitor | 0 | 0 | 0 | 0 % |
| Celkem | 17 | 4 | 21 | - |
| Celkem v % | 81 % | 19 % | 100 % | 100 % |

Grafické procentuální znázornění aktérů podvodného jednání v klinickém hodnocení je ilustrováno v grafu č. 10.

Graf 10: Procentuální vyjádření aktérů podvodného jednání. V obou regionech tvoří skupina zkoušejících celkem 47,6 % ze všech pozorovaných skupin podvádějících účastníků klinického hodnocení. Skupina spoluzkoušejících tvoří 42,9 % ze všech pozorovaných skupin a všeobecné sestry představují skupinu tvořící 9,5 % ze všech pozorovaných skupin účastníků klinického hodnocení, kteří se dopustili podvodného jednání.



V tabulce č. 14 je uvedena charakteristika aktérů podvodného jednání ve všech 14 pozorovaných případech. K posouzení odborné zkušenosti zúčastněných byla z praktických důvodů zvolena věková hranice 40 let (předpokládáme, že většina lékařů má ve věku 40 let absolvovanou atestační zkoušku v oboru). Dále byli aktéři podvodů rozděleni podle pohlaví.

Podvodu se dopouštěli nejčastěji zkoušející (10krát), z toho v pěti (5) případech zcela samostatně. Spoluzkoušející podváděli 9krát, z toho ve třech (3) případech společně se zkoušejícím. Všeobecná sestra se podvodu účastnila 2krát, v obou případech společně se zkoušejícím.

Věk zkoušejících, kteří se dopustili podvodů, byl v 90 % vyšší než 40 let, což indikuje, že nezkušenost zkoušejících nemá na jejich podvodné jednání vliv. Avšak u spoluzkoušejících je věk nižší než 40 let v 77,7 % případů, což může poukazovat, že nezkušenost u této skupiny má při podvodném jednání významnou roli. Věkové kritérium u všeobecných sester nehraje roli, avšak je nutné upozornit, že posuzovaný vzorek byl příliš malý.

Podvodu se dopouštěli více muži, a to samostatně v sedmi (7) případech, což činí 50 % všech případů, ženy se dopustily podvodného jednání ve čtyřech (4) případech, což činí 28,5 %. V pěti (5) případech podváděli společně muži a ženy, což činí 35,7 %.

Ve skupině zkoušející (celkem 10) se podvodného jednání dopustilo devět (9) zkoušejících mužského pohlaví. Ve skupině spoluzkoušející (celkem 9) jich bylo šest (6) ženského pohlaví.

Tabulka 14: Charakteristika aktérů jednotlivých podvodů v klinickém hodnocení.

Nejvíce se podvodného jednání dopouštěli zkoušející: sedm zkoušejících v regionu A, tři zkoušející v regionu B, z nichž devět bylo starších než 40 let. Podvodného jednání se dopustilo devět spoluzkoušejících, z toho ve třech případech společně se zkoušejícím. Sedm spoluzkoušejících bylo mladších než 40 let. Všeobecná sestra se dopustila podvodu jednou v regionu A a jednou v regionu B, pokaždé společně se zkoušejícím. Muži podváděli samostatně v sedmi případech, ženy ve čtyřech případech, společně muži a ženy v pěti případech.

| | Region (A/B) | Aktér podvodu | Zkušenosti (věk) | Pohlaví (muž/žena) |
|---|---------------------|--|--|--|
| Rutinní GCP audity (91 auditů z celkového počtu 107 auditů): | | | | |
| Podvod č. 1 | A | Zkoušející a všeobecná sestra | > 40 > 40 | M + Ž |
| Podvod č. 2 | A | Dva spoluzkoušející | < 40 | M+Ž |
| Podvod č. 3 | B | Zkoušející a všeobecná sestra | < 40 < 40 | M + Ž |
| Podvod č. 4 | B | Zkoušející | > 40 | M |
| Podvod č. 5 | B | Zkoušející | > 40 | M |
| Vyžádané GCP audity (16 auditů z celkového počtu 107): | | | | |
| Podvod č. 6 | A | Zkoušející | > 40 | M |
| Podvod č. 7 | A | Zkoušející | > 40 | M |
| Podvod č. 8 | A | Dvě spoluzkoušející | < 40 | Ž+Ž |
| Podvod č. 9 | A | Zkoušející a spoluzkoušející | > 40 > 40 | Ž + M |
| Podvod č. 10 | A | Spoluzkoušející | < 40 | Ž |
| Podvod č. 11 | A | Spoluzkoušející | < 40 | Ž |
| Podvod č. 12 | A | Zkoušející a spoluzkoušející | > 40 < 40 | M + Ž |
| Podvod č. 13 | A | Zkoušející | > 40 | M |
| Podvod č. 14 | A | Zkoušející a spoluzkoušející | > 40 > 40 | M + M |
| Vyhodnocení: | 11 A 3 B | Zkoušející: 10krát; Spoluzkoušející: 9krát; Všeobecná sestra: 2krát | Zkoušející: 9krát > 40 let 1krát < 40 let; Spoluzkoušející: 7krát < 40 let 2krát > 40let; Všeobecná sestra: 1krát > 40 let 1krát < 40 let | Zkoušející: M: 9krát Ž: 1krát Spoluzkoušející: M: 3krát Ž: 6krát Celkem: M: 7krát; Ž: 4krát; (M+Ž): 5krát |

Předmětem šetření byly také rozdíly ve výskytu podvodu v klinických hodnoceních u různých zadavatelů (farmaceutických společností). Z pozorovaných údajů (tabulka č. 15) vyplývá, že z deseti (10) auditovaných společností se podvody vyskytly u pěti (5), u čtyř (4) z nich opakovaně. V jedné ze společností se podvod vyskytl v šesti (6) různých klinických centrech. Z toho lze usuzovat, že kvalita přípravy a kontroly klinického hodnocení má na průběh provádění značný vliv, což bylo potvrzeno také sledováním kvality monitorování v klinických centrech. Bylo zjištěno, že monitorování bylo nedostatečné ve 12 případech, což činí cca 85,7 %. Navíc lze poukázat na nedostatky v monitorování v závislosti na jednotlivých společnostech.

Ze sedmi (7) auditovaných diagnóz se podvody vyskytly jen u dvou (2) z nich, z toho významně u diagnózy, u které byly součástí patientské deníčky. Ze zjištění vyplývá, že nejčastěji manipulovali lékaři s daty, která byla prezentována pacienty, protože některá data nevyhovovala požadavkům studijní dokumentace, a tedy představám lékařů. Jednalo se například o úpravu údajů, které byly nutné ke splnění zařazovacích kritérií a k zařazení pacienta do klinického hodnocení. Dalším příkladem manipulace s patientskými deníčky byla nedůvěra zkoušejících, zda pacienti vyplní deníček správným způsobem. V některých případech se jednalo nikoli o upravené údaje, ale o zcela vymyšlená data, kdy zkoušející či spoluzkoušející vůbec neposkytli pacientům elektronické deníčky a všechny údaje vkládali do deníčku místo pacientů. Jen obtížně lze v takových případech určit, nakolik je samotná existence subjektů hodnocení reálná.

Ve 13 případech, což činí 92,8 %, došlo k podvodnému jednání v ambulancích, pouze v jednom případě na lůžkovém oddělení. Uvedené zjištění souvisí s diagnózou, u které bylo podvodné jednání pozorováno nejčastěji.

V průběhu výzkumného šetření byl také sledován vliv různých ročních období (dovolené apod.) na výskyt podvodu. Vliv různých časových období v průběhu roku se na podvodné jednání v klinických hodnoceních neprokázal.

Tabulka 15: Charakteristika jednotlivých podvodů v klinickém hodnocení z hlediska různých zadavatelů a diagnózy.

Z deseti auditovaných společností se podvody vyskytly u pěti, u čtyř z nich opakovaně. Monitorování bylo hodnoceno jako nedostatečné ve 12 případech (85,7 %). Ze sedmi auditovaných diagnóz se podvody vyskytly jen u dvou z nich, z toho významně u diagnózy, u které byly součástí patientské deníčky. Ve 13 případech (92,8 %) došlo k podvodnému jednání v ambulantních odděleních, pouze v jednom případě v lůžkovém oddělení.

| | Region (A/B) | Firma (kód) | Dostatečná úroveň monitorování | Diagnóza (kód) | Oddělení (ambulantní/lůžkové) |
|---|---------------------|---|---------------------------------------|--|---|
| Rutinní GCP audity (91 auditů z celkového počtu 107 auditů): | | | | | |
| Podvod č. 1 | A | 5 | Ne | B | Ambulantní |
| Podvod č. 2 | A | 6 | Ne | B | Ambulantní |
| Podvod č. 3 | B | 1 | Ne | B | Ambulantní |
| Podvod č. 4 | B | 1 | Ne | B | Ambulantní |
| Podvod č. 5 | B | 5 | Ne | B | Ambulantní |
| Vyžádané GCP audity (16 auditů z celkového počtu 107): | | | | | |
| Podvod č. 6 | A | 8 | Ano | B | Ambulantní |
| Podvod č. 7 | A | 5 | Ne | B | Ambulantní |
| Podvod č. 8 | A | 6 | Ano | A | Lůžkové |
| Podvod č. 9 | A | 3 | Ne | B | Ambulantní |
| Podvod č. 10 | A | 3 | Ne | B | Ambulantní |
| Podvod č. 11 | A | 3 | Ne | B | Ambulantní |
| Podvod č. 12 | A | 3 | Ne | B | Ambulantní |
| Podvod č. 13 | A | 3 | Ne | B | Ambulantní |
| Podvod č. 14 | A | 3 | Ne | B | Ambulantní |
| Vyhodnocení: | 11 A 3 B | Firma č.: 1: 2krát; 3: 6krát; 5: 3krát; 6: 2krát; 8: 1krát | Ano: 2krát; Ne: 12krát | Diagnóza a: 1krát; Diagnóza b: 13krát | Lůžkové oddělení: 1krát; Ambulance: 13krát |

Vysvětlivky:

Firma: Pro celkem 10 auditovaných farmaceutických společností nebo smluvních výzkumných organizací (CRO) byly použity kódy "1–10".

Diagnóza: Pro celkem 7 auditovaných diagnóz byly použity kódy "a–f".

Shrnutí dílčích výsledků:

Nejčastěji se podvodného jednání dopustili zkoušející – celkem deset (10), z toho devět (9) bylo ve věku vyšším než 40 let a devět (9) jich bylo mužského pohlaví. Z celkem 11 pozorovaných podvodů v regionu A se podvodného jednání dopustilo sedm (7) zkoušejících. V regionu B se jednalo o tři (3) zkoušející z celkového počtu tří (3) podvodů. V obou regionech představuje skupina zkoušejících, kteří se dopustili podvodu, celkem 47,6 % ze všech pozorovaných skupin účastníků klinického hodnocení, kteří se podvodného jednání dopustili.

Druhou nejčastější skupinu tvoří spoluzkoušející – celkem devět (9), z toho sedm (7) bylo ve věku nižším než 40 let a šest (6) jich bylo ženského pohlaví. Spoluzkoušející se v regionu A dopustili podvodů v šesti případech samostatně a ve třech případech společně se zkoušejícím. Celkem se podvodu dopustili ve 42,9 % ze všech pozorovaných skupin podvádějících účastníků klinického hodnocení.

Obě skupiny nejčastějších aktérů podvodného jednání jsou tvořeny lékaři. Věková hranice 40 let byla z praktických důvodů zvolena k posouzení odborné zkušenosti zúčastněných (lze předpokládat, že většina lékařů má ve věku 40 let absolvovanou atestační zkoušku v oboru). Z analýzy je patrné, že nezkušenost u zkoušejících nemá na jejich podvodné jednání vliv, avšak u spoluzkoušejících má nezkušenost při podvodném jednání významnou roli. Pozorovaný rozdíl lze vysvětlit tím, že prováděním klinického hodnocení jsou v souladu s požadavky správné klinické praxe pověřeni zkušenější zkoušející. Vyskytne-li se tedy podvod ve skupině zkoušejících, dopouštějí se ho právě zkušenější zkoušející (věk nad 40 let). Zkoušející však často k provádění klinického hodnocení delegují mladší nezkušené kolegy, většinou mladé lékařky, které se jeví v administrativních činnostech pečlivější než jejich mužští kolegové. Vyskytne-li se tedy podvodné jednání ve skupině spoluzkoušejících, dopouštějí se ho nejčastěji právě nezkušené spoluzkoušející.

Všeobecné sestry se dopustily podvodu jednou v každém z regionů, a to pokaždé společně se zkoušejícím, což představuje celkem 9,5 % ze všech pozorovaných skupin účastníků klinického hodnocení, kteří se podvodů dopustili.

Monitor se nedopustil podvodu v žádném z pozorovaných případů, opakovaně však bylo možné určit nedostatečnou kvalitu monitorování jako prvotní příčinu, která k podvodu vedla u jiných účastníků klinického hodnocení.

Z deseti (10) auditovaných společností se podvody vyskytly u pěti (5), u čtyř (4) z nich opakovaně. Monitorování bylo nedostatečné ve 12 případech ze všech odhalených podvodů, což činí cca 85,7 %.

Ze sedmi (7) auditovaných diagnóz se podvody vyskytly u dvou (2), kde významným faktorem pro odhalení podvodů byly patientské deníčky. Ve 13 případech (92,8 %) došlo k podvodnému jednání v ambulancích, pouze v jednom případě na lůžkovém oddělení. Uvedené zjištění souvisí s diagnózou, u které bylo podvodné jednání pozorováno nejčastěji.

V následující tabulce č. 16 je uveden souhrnný přehled všech sledovaných indikátorů jednotlivých podvodných jednání v obou regionech.

Tabulka 16: Souhrnný přehled všech sledovaných indikátorů jednotlivých podvodných jednání v obou regionech, který je podrobněji popsán výše. Nejčastěji se podvodů dopustili zkoušející mužského pohlaví, ve věku vyšším než 40 let.

| | Region (A/B) | Firma (kód) | Diagnóza (kód) | Období (od zařazení prvního pacienta do data auditu) | Aktér podvodu | Zkušenosti (věk >/< 40 let) | Pohlaví (muž/žena) | Dostatečná úroveň monitorování | Oddělení (ambulantní/lůžkové) |
|--|----------------|---|--|---|--|--|--|---|---|
| Rutinní GCP auditů (91 auditů z celkového počtu 107 auditů): | | | | | | | | | |
| Podvod č. 1 | A | 5 | b | srpen – leden | Zkoušející, všeobecná sestra | > 40 | M+Ž | Ne | Ambulantní |
| Podvod č. 2 | A | 6 | b | říjen – červen | Dva spoluzkoušející | < 40 | M+Ž | Ne | Ambulantní |
| Podvod č. 3 | B | 1 | b | červenec – listopad | Zkoušející, všeobecná sestra | < 40 | M+Ž | Ne | Ambulantní |
| Podvod č. 4 | B | 1 | b | říjen – březen | Zkoušející | > 40 | M | Ne | Ambulantní |
| Podvod č. 5 | B | 5 | b | srpen – leden | Zkoušející | > 40 | M | Ne | Ambulantní |
| Vyžádané GCP auditů (16 auditů z celkového počtu 107 auditů): | | | | | | | | | |
| Podvod č. 6 | A | 8 | b | prosinec – září | Zkoušející | > 40 | M | Ano | Ambulantní |
| Podvod č. 7 | A | 5 | b | červen – duben | Zkoušející | > 40 | M | Ne | Ambulantní |
| Podvod č. 8 | A | 6 | a | prosinec – listopad | Dvě spoluzkoušející | < 40 | Ž+Ž | Ano | Lůžkové |
| Podvod č. 9 | A | 3 | b | září – březen | Zkoušející, Spoluzkoušející | > 40 | Ž+M | Ne | Ambulantní |
| Podvod č. 10 | A | 3 | b | září – březen | Spoluzkoušející | < 40 | Ž | Ne | Ambulantní |
| Podvod č. 11 | A | 3 | b | září – březen | Spoluzkoušející | < 40 | Ž | Ne | Ambulantní |
| Podvod č. 12 | A | 3 | b | říjen – březen | Zkoušející, Spoluzkoušející | > 40, < 40 | M+Ž | Ne | Ambulantní |
| Podvod č. 13 | A | 3 | b | říjen – březen | Zkoušející | > 40 | M | Ne | Ambulantní |
| Podvod č. 14 | A | 3 | b | září – březen | Zkoušející, Spoluzkoušející | > 40 | M+M | Ne | Ambulantní |
| Vyhodnocení | 11A; 3B | Firma č.: 1: 2krát; 3: 6krát; 5: 3krát; 6: 2krát; 8: 1krát | Diagnóza a: 1krát; Diagnóza b: 13krát | Časové hledisko (např. vliv dovolené v letním období) nehraje roli | Zkoušející: 10krát; Spoluzkoušející: 9krát; Všeobecná sestra: 2krát | Zkoušející: 9krát > 40 let 1krát < 40 let; Spoluzkoušející: 7krát < 40 let 2krát > 40let; Všeobecná sestra: 1krát > 40 let 1krát < 40 let | Zkoušející: M: 9krát Ž: 1krát; Spoluzkoušející: M: 3krát Ž: 6krát; Celkem: M: 7krát; Ž: 4krát; (M+Ž): 5krát | Ano: 2krát; Ne: 12krát | Lůžkové oddělení: 1krát; Ambulance: 13krát |

6.4.3 Analýza příčin podvodného jednání u zkoušejících

Příčiny podvodného jednání u zkoušejících mohou být různé. Ze zúčastněného pozorování a následné analýzy dat vyplynuly následující nejčastější příčiny: nedostatek vhodných pacientů, nátlak zadavatele, nedostatek času, finanční prospěch a důvody způsobené osobnostními rysy. Vědecká prestiž jako jeden z hlavních důvodů obvykle uváděn v literatuře při podvodném jednání ve výzkumu se v průběhu výzkumného šetření podvodného jednání v klinických hodnoceních neprokázal. Zdůvodnění je logické, vědecká prestiž tvoří motivační faktor zejména v průběhu základního výzkumu. Při provádění klinických hodnocení je zadavatelem farmaceutická společnost a vědecká prestiž jednotlivých výzkumníků, tj. zkoušejících, je irelevantní. V následujících tabulkách č. 17–22 je uvedena podrobná analýza jednotlivých příčin odhaleného podvodného jednání v průběhu rutinních a vyžádaných GCP auditů v regionu A a rutinních GCP auditů v regionu B. Zpracovány byly údaje získané jak z potvrzených, tak ze suspektních podvodů, které kvůli nedostatku důkazů nebyly potvrzeny. Základem pro výpočet procentuálního vyjádření byl počet výskytu dané příčiny z celkové množiny všech sledovaných příčin určitého typu auditu u zkoušejících (viz tabulka č. 23).

Příčiny podvodného jednání byly podle četnosti výskytu vyhodnoceny jako podstatná proměnná, pokud byly pozorovány ve více než 15 % alespoň jednou ve skupině. Jako středně podstatná proměnná byly příčiny vyhodnoceny při výskytu 10–15 % alespoň jednou ve skupině a jako nepodstatná proměnná byly vyhodnoceny příčiny, které byly pozorovány méně než v 10 % případů.

Je třeba upozornit, že vyžádané GCP audity, které představují 16 auditů z celkového počtu 107 auditů, byly provedeny pouze v regionu A, následkem čeho může docházet ke zkreslení dat v regionu B v jeho prospěch.

- **Proměnná č. 1: Nedostatek vhodných pacientů pro klinické hodnocení**

(tabulka č. 17)

Nedostatek vhodných pacientů jako příčina podvodného jednání zkoušejících tvoří v regionu A při rutinních auditech 7,89 % a při vyžádaných auditech 26,92 %, což činí pro oba typy auditů celkem 15,63 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání ve skupině zkoušejících.

V regionu B představuje nedostatek vhodných pacientů příčinu podvodného jednání při rutinních auditech 15,79 %, což činí přibližně dvojnásobek výskytu v regionu A. Vzhledem k tomu, že nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření ze všech sledovaných příčin pro region B je nižší (9,38 %) než pro region A. Větší vypovídající hodnotu má pro srovnání výsledků v obou regionech porovnání výsledků u regionu B pouze z rutinních auditů a uvedené doporučení platí pro všechny následující proměnné, u kterých platí, že v regionu B nebyly provedeny žádné vyžádané audity (v tabulkách označeny NA – nelze aplikovat).

Nedostatek vhodných pacientů pro klinické hodnocení se jeví jako podstatná proměnná podvodného jednání zkoušejících v obou regionech.

Tabulka 17: Nedostatek vhodných pacientů jako příčina podvodného jednání u zkoušejících

| AKTÉR PODVODU: ZKOUŠEJÍCÍ | | |
|---|-------------------------------------|----------------|
| Důvod | Nedostatek vhodných pacientů | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 1 | 3 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 3 |
| Celkem rutinní audity | 3 | 6 |
| Celkem (v %) | 7,89 % | 15,79 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 5 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 7 | 0 |
| Celkem (v %) | 26,92 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 10 | 6 |
| Celkem (v %) | 15,63 % | 9,38 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 2: Nátlak zadavatele** (tabulka č. 18)

V regionu A představuje nátlak zadavatele u podvodného jednání zkoušejících při rutinních auditech 5,26 %, avšak pouze u suspektních nikoli potvrzených podvodů.

Při vyžádaných auditech činí 15,38 %, což činí pro oba typy auditů celkem 9,38 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u skupiny zkoušející.

V regionu B nebyl nátlak zadavatele jako příčina podvodného jednání při rutinních auditech pozorován vůbec a jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Nátlak zadavatele se při podvodném jednání zkoušejících jeví jako podstatná proměnná v regionu A a nepodstatná proměnná v regionu B.

Tabulka 18: Nátlak zadavatele jako příčina podvodného jednání u zkoušejících

| AKTÉR PODVODU: ZKOUŠEJÍCÍ | | |
|---|--------------------------|---------------|
| Důvod | Nátlak zadavatele | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 0 |
| Celkem rutinní audity | 2 | 0 |
| Celkem (v %) | 5,26 % | 0,00 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 4 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 4 | 0 |
| Celkem (v %) | 15,38 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 6 | 0 |
| Celkem (v %) | 9,38 % | 0,00 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 3: Zaneprázdněný zkoušející, nedostatek času** (tabulka č. 19)

V regionu A představuje nedostatek času při rutinních auditech 5,26 %, avšak pouze u suspektních nikoli potvrzených podvodů. Při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny častější a činí 19,23 %. Souvisí jak s potvrzenými podvody, tak s podvody suspektními. Pro oba typy auditů představuje nedostatek času v regionu A celkem 10,94 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u zkoušejících.

V regionu B je nedostatek času jako příčina podvodného jednání při rutinních auditech pozorován ve 13,16 % případů a jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 7,81 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Nedostatek času se u podvodného jednání zkoušejících jeví jako podstatná proměnná v regionu A a středně podstatná proměnná v regionu B.

Tabulka 19: Nedostatek času jako příčina podvodného jednání u zkoušejících

| AKTÉR PODVODU: ZKOUŠEJÍCÍ | | |
|---|------------------------|----------------|
| Důvod | Nedostatek času | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 2 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 3 |
| Celkem rutinní audity | 2 | 5 |
| Celkem (v %) | 5,26 % | 13,16 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 3 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 5 | 0 |
| Celkem (v %) | 19,23 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 7 | 5 |
| Celkem (v %) | 10,94 % | 7,81 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 4: Finanční prospěch** (tabulka č. 20)

V regionu A představuje finanční prospěch u podvodného jednání zkoušejících při rutinních auditech 7,89 % a vyskytl se jak u potvrzených, tak u suspektních podvodů. Při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny častější a činí 23,08 %. Souvisí rovněž jak s potvrzenými podvody, tak s podvody suspektními. Pro oba typy auditů představuje finanční prospěch v regionu A celkem 14,06 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u zkoušejících.

V regionu B je finanční prospěch jako příčina podvodného jednání při rutinních auditů pozorován v 18,42 % případů a opět platí, že jelikož nebyl

proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 10,94 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Finanční prospěch se jeví jako podstatná proměnná při podvodném jednání zkoušejících v obou regionech.

Tabulka 20: Finanční prospěch jako příčina podvodného jednání u zkoušejících

| AKTÉR PODVODU: ZKOUŠEJÍCÍ | | |
|---|--------------------------|----------------|
| Důvod | Finanční prospěch | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 1 | 3 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 4 |
| Celkem rutinní audity | 3 | 7 |
| Celkem (v %) | 7,89 % | 18,42 % |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 4 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 6 | 0 |
| Celkem (v %) | 23,08 % | 0,00 % |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 9 | 7 |
| Celkem (v %) | 14,06 % | 10,94 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 5: Hon za vědeckým uznáním** (tabulka č. 21)

Vědecká prestiž se při výzkumném šetření podvodného jednání v klinických hodnoceních neprokázala jako podstatná příčina. V obou regionech pro rutinní a provedené vyžádané audity činí v daném vzorku 0 % a patří mezi nepodstatné proměnné.

Tabulka 21: Vědecká prestiž jako příčina podvodného jednání u zkoušejících

| AKTÉR PODVODU: ZKOUŠEJÍCÍ | | |
|---|------------------------|---------------|
| Důvod | Vědecká prestiž | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | 0 |
| Celkem rutinní audity | 0 | 0 |
| Celkem (v %) | 0,00 % | 0,00 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 0 | 0 |
| Celkem (v %) | 0,00 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 0 | 0 |
| Celkem (v %) | 0,00 % | 0,00 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 6: Nezodpovědný zkoušející; důvody způsobené osobnostními rysy (tabulka č. 22)**

V regionu A představují důvody způsobené osobnostními rysy u podvodného jednání zkoušejících při rutinních auditech 7,89 % a vyskytly se jak u potvrzených, tak u suspektních podvodů. Při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny častější, činí 15,38 %, a to pouze při potvrzených podvodech. Pro oba typy auditů představují osobnostní rysy v regionu A celkem 10,94 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u zkoušejících.

V regionu B jsou důvody způsobené osobnostními rysy jako příčina podvodného jednání při rutinních auditech pozorovány v 18,42 % případů pro potvrzená i suspektní podvodná jednání a opět platí, že jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 10,94 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Důvody způsobené osobnostními rysy se jeví jako podstatná proměnná při podvodném jednání zkoušejících v obou regionech.

Tabulka 22: Důvody způsobené osobnostními rysy jako příčina podvodného jednání u zkoušejících

| AKTÉR PODVODU: ZKOUŠEJÍCÍ | | |
|---|---|----------------|
| Důvod | Důvody způsobené osobnostními rysy | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 1 | 3 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 4 |
| Celkem rutinní audity | 3 | 7 |
| Celkem (v %) | 7,89 % | 18,42 % |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 4 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 4 | 0 |
| Celkem (v %) | 15,38 % | 0,00 % |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 7 | 7 |
| Celkem (v %) | 10,94 % | 10,94 % |

NA: Nelze aplikovat

Shrnutí dílčích výsledků

Pozorované příčiny podvodného jednání v klinických hodnoceních u zkoušejících podle rozdělení na podstatné, středně podstatné a nepodstatné proměnné jsou souhrnně uvedeny v následujících grafických schématech:

Region A:

| Zkoušející | |
|--|--|
| PROMĚNNÁ | Region A |
| Podstatná (> 15%) | Nedostatek vhodných pacientů Finanční prospěch Osobnostní rysy Nedostatek času Nátlak zadavatele |
| Středně podstatná (10% – 15 %) | - |
| Nepodstatná (< 10 %) | Vědecká prestiž |

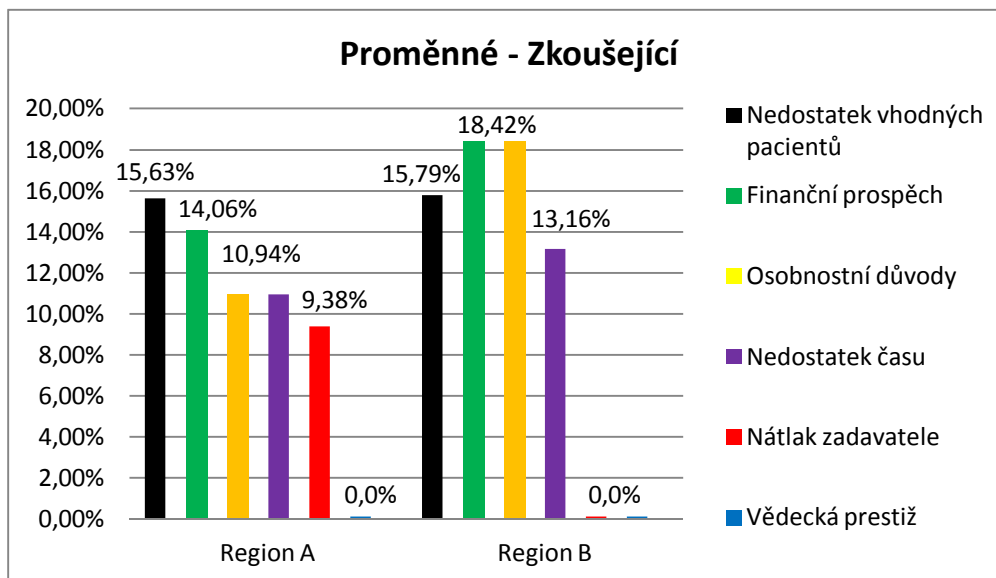
Region B:

| Zkoušející | |
|---|--|
| PROMĚNNÁ | Region B (uvažovány pouze rutinní audity): |
| Podstatná (> 15 %) | Finanční prospěch Osobnostní rysy Nedostatek vhodných pacientů |
| Středně podstatná (10 % – 15 %) | Nedostatek času |
| Nepodstatná (< 10 %) | Nátlak zadavatele Vědecká prestiž |

Z přehledu jsou evidentní nepatrné rozdíly v příčinách podvodného jednání v klinických hodnoceních u zkoušejících mezi regiony A a B. Nejčastější příčiny v obou regionech představují nedostatek vhodných pacientů, finanční prospěch a osobnostní rysy, avšak v jiném pořadí podle četnosti výskytu. V regionu A je pořadí následující: nedostatek vhodných pacientů, finanční prospěch a osobnostní rysy, v regionu B finanční prospěch, osobnostní rysy a nedostatek vhodných pacientů. V regionu B byly pro účely zpracování uvažovány pouze rutinní audity, protože nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B. Vědecká prestiž jako jeden z hlavních důvodů obvykle uváděn v literatuře při podvodného jednání ve výzkumu, nebyl při výzkumném šetření podvodného jednání v klinických hodnoceních prokázán.

Grafické znázornění procentuálního vyjádření proměnných ve skupině zkoušejících v obou regionech je ilustrováno v grafu č. 11.

Graf 11: Procentuální vyjádření proměnných ve skupině zkoušející v obou regionech. Nejčastější příčiny v regionu A jsou nedostatek vhodných pacientů a finanční prospěch, v regionu B finanční prospěch a osobnostní rysy. Pozoruhodný je rozdíl v proměnné nátlak zadavatele v obou regionech.



V následující tabulce č. 23 je uveden souhrnný přehled všech šesti sledovaných příčin podvodného jednání zkoušejících pro oba regiony a jejich procentuální vyjádření, které byly podrobněji popsány u jednotlivých proměnných č. 1–6.

Tabulka 23: AKTÉR PODVODU: ZKOUŠEJÍCÍ

Souhrnný přehled všech sledovaných příčin podvodného jednání zkoušejících a jejich procentuální vyjádření. Pro oba regiony jsou časté příčiny finanční prospěch a osobnostní rysy.

| Důvody | Nedostatek vhodných pacientů | | Nátlak zadavatele | | Nedostatek času | | Finanční prospěch | | Vědecká prestiž | | Osobnostní rysy | | CELKEM |
|---|------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | |
| Region | | | | | | | | | | | | | |
| Rutinní audity: | | | | | | | | | | | | | |
| Potvrzený podvod | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 1 | 3 | |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 3 | 2 | 0 | 2 | 3 | 2 | 4 | 0 | 0 | 2 | 4 | |
| Celkem rutinní audity | 3 | 6 | 2 | 0 | 2 | 5 | 3 | 7 | 0 | 0 | 3 | 7 | 38 |
| Celkem (v %) | 7,89 % | 15,79 % | 5,26 % | 0,00 % | 5,26 % | 13,16 % | 7,89 % | 18,42 % | 0,00 % | 0,00 % | 7,89 % | 18,42 % | 100,00% |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Vyžádané audity: | | | | | | | | | | | | | |
| Potvrzený podvod | 5 | NA | 4 | NA | 3 | NA | 4 | NA | 0 | NA | 4 | NA | |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | NA | 0 | NA | 2 | NA | 2 | NA | 0 | NA | 0 | NA | |
| Celkem vyžádané audity | 7 | 0 | 4 | 0 | 5 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 26 |
| Celkem (v %) | 26,92 % | 0,00 % | 15,38 % | 0,00 % | 19,23 % | 0,00 % | 23,08 % | 0,00 % | 0,00 % | 0,00 % | 15,38 % | 0,00 % | 100,00% |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 10 | 6 | 6 | 0 | 7 | 5 | 9 | 7 | 0 | 0 | 7 | 7 | 64 |
| Celkem (v %) | 15,63 % | 9,38 % | 9,38 % | 0,00 % | 10,94 % | 7,81 % | 14,06 % | 10,94 % | 0,00 % | 0,00 % | 10,94 % | 10,94 % | 100,00% |

NA: Nelze aplikovat

6.4.4 Analýza příčin podvodného jednání u spoluzkoušejících

Příčiny podvodného jednání u spoluzkoušejících mohou být taktéž různé. Z pozorování a analýzy dat vyplynuly následující nejčastější příčiny: nedostatek motivace, snaha předvést se zkoušejícímu, snaha ulehčit zkoušejícímu, obava z postihu při nesplnění úkolu, nedostatek času a důvody způsobené osobnostními rysy. V následujících tabulkách č. 24–29 je uvedena podrobná analýza jednotlivých příčin odhaleného podvodného jednání v průběhu rutinních a vyžádaných GCP auditů v regionu A a rutinních auditů v regionu B. Zpracovány byly údaje získané jak z potvrzených, tak ze suspektních podvodů, které kvůli nedostatku důkazů nebyly potvrzeny. Základem pro výpočet procentuálního vyjádření byl počet výskytu dané příčiny z celkové množiny všech sledovaných příčin určitého typu auditu u spoluzkoušejících (viz tabulka č. 30).

Příčiny podvodného jednání byly podle četnosti výskytu vyhodnoceny jako podstatná proměnná, pokud byly pozorovány ve více než 15 % alespoň jednou ve skupině. Jako středně podstatná proměnná byly příčiny vyhodnoceny při výskytu 10–15 % alespoň jednou ve skupině a jako nepodstatná proměnná byly vyhodnoceny příčiny, které byly pozorovány méně než v 10 % případů.

Je třeba opět upozornit, že vyžádané GCP audity, které představují 16 auditů z celkového počtu 107 auditů, byly provedeny pouze v regionu A, následkem čehož může docházet ke zkreslení dat v regionu B v jeho prospěch.

- **Proměnná č. 1: Nedostatek motivace** (tabulka č. 24)

Nedostatek motivace představuje při podvodném jednání u spoluzkoušejících při rutinních auditech 14,81 %. Při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny ještě častější a činí 18,42 %. Pro oba typy auditů souvisí jak s potvrzenými podvody, tak s podvody suspektními a celkem představuje nedostatek motivace v regionu A 16,92 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u spoluzkoušejících.

V regionu B je nedostatek motivace pozorován při rutinních auditech ve 3,7 % případů, avšak pouze u suspektních nikoli potvrzených podvodů. Jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 1,54 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Nedostatek motivace se při podvodném jednání u spoluzkoušejících jeví jako podstatná proměnná v regionu A, v regionu B představuje nepodstatnou proměnnou.

Tabulka 24: Nedostatek motivace jako příčina podvodného jednání u spoluzkoušejících

| AKTÉR PODVODU: SPOLUZKOUŠEJÍCÍ | | |
|---|----------------------------|---------------|
| Důvod | Nedostatek motivace | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 2 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 1 |
| Celkem rutinní audity | 4 | 1 |
| Celkem (v %) | 14,81 % | 3,70 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 5 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 7 | 0 |
| Celkem (v %) | 18,42 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 11 | 1 |
| Celkem (v %) | 16,92 % | 1,54 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 2: Snaha předvést se zkoušejícímu** (tabulka č. 25)

Snaha předvést se zkoušejícímu se u podvodného jednání spoluzkoušejících v regionu A vyskytuje při rutinních auditech v 7,41 % případů, při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny častější a činí 18,42 %. Souvisí jak s potvrzenými podvody, tak s podvody suspektními. Pro oba typy auditů představuje snaha předvést se zkoušejícímu v regionu A celkem 13,85 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u spoluzkoušejících.

V regionu B je snaha předvést se zkoušejícímu při rutinních auditech pozorována ve 3,7 % případů, avšak pouze u suspektních nikoli potvrzených podvodů. Jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 1,54 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Snaha předvést se zkoušejícímu se při podvodném jednání spoluzkoušejících v regionu A jeví jako podstatná proměnná, v regionu B jako nepodstatná proměnná.

Tabulka 25: Snaha předvést se zkoušejícímu jako příčina podvodného jednání u spoluzkoušejících

| AKTÉR PODVODU: SPOLUZKOUŠEJÍCÍ | | |
|---|---------------------------------------|--------------|
| Důvod | Snaha předvést se zkoušejícímu | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 2 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | 1 |
| Celkem rutinní audity | 2 | 1 |
| Celkem (v %) | 7,41% | 3,70% |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 5 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 7 | 0 |
| Celkem (v %) | 18,42% | 0,00% |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 9 | 1 |
| Celkem (v %) | 13,85% | 1,54% |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 3: Snaha ulehčit zkoušejícímu** (tabulka č. 26)

Snaha ulehčit zkoušejícímu jako příčina podvodného jednání spoluzkoušejících nebyla v regionu A při rutinních auditech zaznamenána vůbec, při vyžádaných auditech činí její výskyt 10,53 %. Pro oba typy auditů představuje snaha ulehčit zkoušejícímu v regionu A celkem 6,15 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u spoluzkoušejících.

V regionu B byla snaha ulehčit zkoušejícímu při rutinních auditech pozorována v 7,41 % případů, avšak pouze u suspektních nikoli potvrzených podvodů. Jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 3,08 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Snaha ulehčit zkoušejícímu se u podvodného jednání spoluzkoušejících jeví jako středně podstatná proměnná v regionu A a nepodstatná proměnná v regionu B.

Tabulka 26: Snaha ulehčit zkoušejícímu jako příčina podvodného jednání u spoluzkoušejících

| AKTÉR PODVODU: SPOLUZKOUŠEJÍCÍ | | |
|---|-----------------------------------|---------------|
| Důvod | Snaha ulehčit zkoušejícímu | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | 2 |
| Celkem rutinní audity | 0 | 2 |
| Celkem (v %) | 0,00 % | 7,41 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 4 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 4 | 0 |
| Celkem (v %) | 10,53 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 4 | 2 |
| Celkem (v %) | 6,15 % | 3,08 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 4: Obava z postihu při nesplnění úkolu** (tabulka č. 27)

V regionu A představuje obava z postihu při nesplnění úkolu při rutinních auditech 7,41 %, při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny častější a činí 13,16 %. Pro oba typy auditů představuje obava z postihu při nesplnění úkolu v regionu A celkem 10,77 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u spoluzkoušejících.

V regionu B je obava z postihu při nesplnění úkolu jako příčina podvodného jednání u rutinních auditů pozorována v 11,11 % případů, avšak pouze u suspektních nikoli potvrzených podvodů. Jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 4,62 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Obava z postihu při nesplnění úkolu se u podvodného jednání spoluzkoušejících jeví jako středně podstatná proměnná v obou regionech.

Tabulka 27: Obava z postihu při nesplnění úkolu jako příčina podvodného jednání u spoluzkoušejících

| AKTÉR PODVODU: SPOLUZKOUŠEJÍCÍ | | |
|---|--|----------------|
| Důvod | Obava z postihu při nesplnění úkolu | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 2 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | 3 |
| Celkem rutinní audity | 2 | 3 |
| Celkem (v %) | 7,41 % | 11,11 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 5 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 5 | 0 |
| Celkem (v %) | 13,16 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 7 | 3 |
| Celkem (v %) | 10,77 % | 4,62 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 5: Nedostatek času** (tabulka č. 28)

Nedostatek času jako příčina podvodného jednání spoluzkoušejících v regionu A představuje při rutinních auditech 7,41 %, při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny častější a činí 18,42 %. Souvisí jak s potvrzenými podvody, tak s podvody suspektními. Pro oba typy auditů představuje nedostatek času v regionu A celkem 13,85 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u spoluzkoušejících.

V regionu B byl nedostatek času pozorován u rutinních auditů v 7,41 % případů, avšak pouze u suspektních nikoli potvrzených podvodů. Jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 3,08 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Nedostatek času se při podvodném jednání spoluzkoušejících jeví jako podstatná proměnná v regionu A, v regionu B představuje nepodstatnou proměnnou.

Tabulka 28: Nedostatek času jako příčina podvodného jednání u spoluzkoušejících

| AKTÉR PODVODU: SPOLUZKOUŠEJÍCÍ | | |
|---|------------------------|---------------|
| Důvod | Nedostatek času | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 2 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | 2 |
| Celkem rutinní audity | 2 | 2 |
| Celkem (v %) | 7,41 % | 7,41 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 5 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 7 | 0 |
| Celkem (v %) | 18,42 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 9 | 2 |
| Celkem (v %) | 13,85 % | 3,08 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 6: Důvody způsobené osobnostními rysy (tabulka č. 29)**

Osobnostní vlastnosti jako příčina podvodného jednání spoluzkoušejících v regionu A tvoří při rutinních auditech 14,81 %. Při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny ještě častější a činí 21,05 %. Pro oba typy auditů souvisí jak s potvrzenými podvody, tak s podvody suspektními a celkem představují osobnostní rysy v regionu A 18,46 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u spoluzkoušejících.

V regionu B byly důvody způsobené osobnostními rysy pozorovány při rutinních auditech ve 14,81 % případů a opět platí, že jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 6,15 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Důvody způsobené osobnostními rysy se jeví jako podstatná proměnná při podvodném jednání spoluzkoušejících v regionu A a středně podstatná proměnná v regionu B.

Tabulka 29: Důvody způsobené osobnostními rysy jako příčina podvodného jednání u spoluzkoušejících

| AKTÉR PODVODU: SPOLUZKOUŠEJÍCÍ | | |
|---|---|----------------|
| Důvod | Důvody způsobené osobnostními rysy | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 2 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 4 |
| Celkem rutinní audity | 4 | 4 |
| Celkem (v %) | 14,81 % | 14,81 % |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 6 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 8 | 0 |
| Celkem (v %) | 21,05 % | 0,00 % |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 12 | 4 |
| Celkem (v %) | 18,46 % | 6,15 % |

NA: Nelze aplikovat

Shrnutí dílčích výsledků

Pozorované příčiny podvodného jednání v klinických hodnoceních u spoluzkoušejících podle rozdělení na podstatné, středně podstatné a nepodstatné proměnné jsou souhrnně uvedeny v následujících grafických schématech:

Region A:

| Spoluzkoušející | |
|--|---|
| PROMĚNNÁ | Region A |
| Podstatná (> 15%) | Osobnostní rysy Nedostatek motivace Nedostatek času Snaha předvést se zkoušejícímu |
| Středně podstatná (10% – 15 %) | Snaha ulehčit zkoušejícímu Obava z postihu při nesplnění úkolu |
| Nepodstatná (< 10 %) | - |

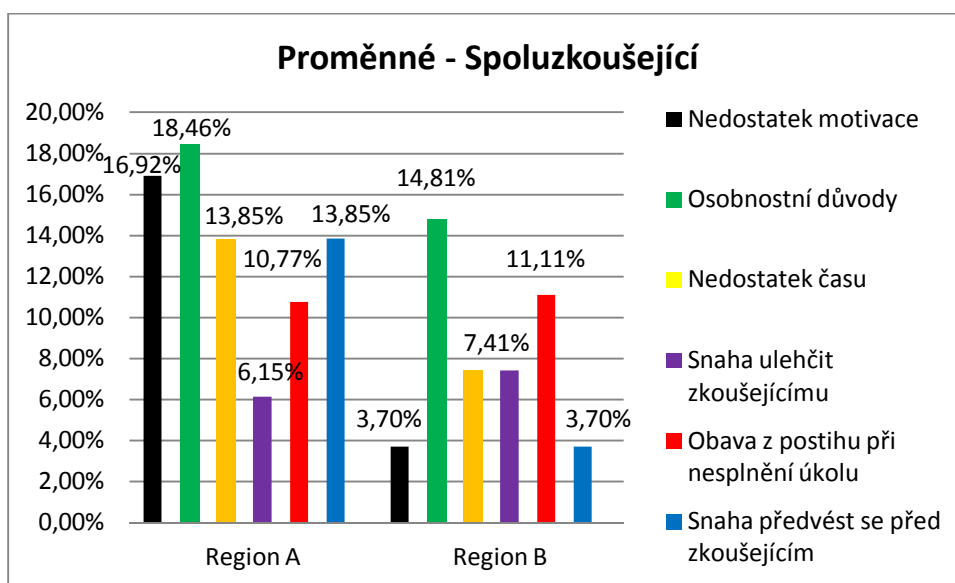
Region B:

| Spoluzkoušející | |
|---------------------------------|--|
| PROMĚNNÁ | Region B (uvažovány pouze rutinní audity): |
| Podstatná (> 15 %) | - |
| Středně podstatná (10 % – 15 %) | Osobnostní rysy Obava z postihu při nesplnění úkolu |
| Nepodstatná (< 10 %) | Nedostatek času Snaha ulehčit zkoušejícímu Nedostatek motivace Snaha předvést se zkoušejícímu |

Z přehledu jsou patrné některé rozdíly v příčinách podvodného jednání v klinických hodnoceních u spoluzkoušejících mezi regiony A a B. Nejčastější příčiny v regionu A jsou osobnostní rysy a nedostatek motivace, v regionu B osobnostní rysy a obava z postihu při nesplnění úkolu. V regionu B byly pro účely zpracování uvažovány pouze rutinní audity a suspektní podvody, protože nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B a žádný spoluzkoušející nebyl určen jako aktér u podvodů potvrzených.

Grafické znázornění procentuálního vyjádření proměnných ve skupině spoluzkoušející v obou regionech je ilustrováno v grafu č. 12.

Graf 12: Procentuální vyjádření proměnných ve skupině spoluzkoušející v obou regionech. Nejčastější příčiny v regionu A jsou osobnostní rysy a nedostatek motivace, v regionu B osobnostní rysy a obava z postihu při nesplnění úkolu.



V následující tabulce č. 30 je uveden souhrnný přehled všech šesti sledovaných příčin podvodného jednání spoluzkoušejících pro oba regiony a jejich procentuální vyjádření, které byly podrobněji popsány u jednotlivých proměnných č. 1–6.

Tabulka 30: AKTÉR PODVODU: SPOLUZKOUŠEJÍCÍ

Souhrnný přehled všech sledovaných příčin podvodného jednání spoluzkoušejících a jejich procentuální vyjádření.

Pro oba regiony představují častou příčinou osobnostní rysy.

| Důvody | Nedostatek motivace | | Snaha předvést se zkoušejícímu | | Snaha ulehčit zkoušejícímu | | Obava z postihu | | Nedostatek času | | Osobnostní rysy | | CELKEM |
|---|---------------------|-------------|--------------------------------|-------------|----------------------------|-------------|-----------------|--------------|-----------------|-------------|-----------------|--------------|----------------|
| | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | |
| Region | | | | | | | | | | | | | |
| Rutinní audity: | | | | | | | | | | | | | |
| Potvrzený podvod | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 | 2 | 2 | 4 | |
| Celkem rutinní audity | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 | 4 | 4 | 27 |
| Celkem (v %) | 14,81 | 3,70 | 7,41 | 3,70 | 0,00 | 7,41 | 7,41 | 11,11 | 7,41 | 7,41 | 14,81 | 14,81 | 100,00% |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Vyžádané audity: | | | | | | | | | | | | | |
| Potvrzený podvod | 5 | NA | 5 | NA | 4 | NA | 5 | NA | 5 | NA | 6 | NA | |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | NA | 2 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 2 | NA | 2 | NA | |
| Celkem vyžádané audity | 7 | 0 | 7 | 0 | 4 | 0 | 5 | 0 | 7 | 0 | 8 | 0 | 38 |
| Celkem (v %) | 18,42 | 0,00 | 18,42 | 0,00 | 10,53 | 0,00 | 13,16 | 0,00 | 18,42 | 0,00 | 21,05 | 0,00 | 100,00% |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 11 | 1 | 9 | 1 | 4 | 2 | 7 | 3 | 9 | 2 | 12 | 4 | 65 |
| Celkem (v %) | 16,92 | 1,54 | 13,85 | 1,54 | 6,15 | 3,08 | 10,77 | 4,62 | 13,85 | 3,08 | 18,46 | 6,15 | 100,00% |

NA: Nelze aplikovat

6.4.5 Analýza příčin podvodného jednání u studijních koordinátorů a všeobecných sester

Studijní koordinátoři a všeobecné sestry byli pro účely analýzy výzkumného šetření zařazeni do společné skupiny, protože se jedná o malý vzorek pozorovaných účastníků klinického hodnocení a příčiny, které je k podvodnému jednání vedou, jsou pro obě kategorie shodné.

Z pozorování a analýzy dat vyplynuly následující nejčastější příčiny: nedostatek motivace, snaha předvést se zkoušejícímu, snaha ulehčit zkoušejícímu, obava z postihu při nesplnění úkolu, nedostatek času a důvody způsobené osobnostními rysy. V následujících tabulkách č. 31–36 je uvedena podrobná analýza jednotlivých příčin odhaleného podvodného jednání v průběhu rutinních a vyžádaných GCP auditů v regionu A a rutinních auditů v regionu B. Zpracovány byly údaje získané jak z potvrzených, tak ze suspektních podvodů, které kvůli nedostatku důkazů nebyly potvrzeny. Základem pro výpočet procentuálního vyjádření byl počet výskytu určité příčiny z celkové množiny všech sledovaných příčin u studijních koordinátorů a všeobecných sester (viz tabulka č. 37).

Příčiny podvodného jednání byly podle četnosti výskytu vyhodnoceny jako podstatná proměnná, pokud byly pozorovány ve více než 15 % alespoň jednou ve skupině. Jako středně podstatná proměnná byly příčiny vyhodnoceny při výskytu 10–15 % alespoň jednou ve skupině a jako nepodstatná proměnná byly vyhodnoceny příčiny, které byly pozorovány méně než v 10 % případů.

- **Proměnná č. 1: Nedostatek motivace** (tabulka č. 31)

Nedostatek motivace jako příčina podvodného jednání studijních koordinátorů představuje v regionu A 9,09 % a pro všeobecné sestry činí 4,55 %. Pro obě uvedené skupiny účastníků klinického hodnocení představuje nedostatek motivace v regionu A celkem 6,82 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u obou skupin.

V regionu B je nedostatek motivace jako příčina podvodného jednání u studijních koordinátorů pozorován v 18,18 % případů. Pro všeobecné sestry činí 9,09 %. Pro obě uvedené skupiny účastníků klinického hodnocení představuje nedostatek motivace v regionu B celkové procentuální vyjádření 13,64 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u obou skupin.

Nedostatek motivace se při podvodném jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester jeví jako nepodstatná proměnná v regionu A a podstatná proměnná v regionu B.

Tabulka 31: Nedostatek motivace jako příčina podvodného jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester

| AKTÉR PODVODU: STUDIJNÍ KOORDINÁTOR A VŠEOBECNÁ SESTRA | | |
|---|----------------------------|----------------|
| Důvody | Nedostatek motivace | |
| | A | B |
| Region | | |
| Rutinní a vyžádané audity: | | |
| | | |
| Studijní koordinátor: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 4 |
| Celkem | 2 | 4 |
| Celkem (v %) | 9,09 % | 18,18 % |
| | | |
| Studijní nebo všeobecná sestra: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 1 | 2 |
| Celkem | 1 | 2 |
| Celkem (v %) | 4,55 % | 9,09 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 3 | 6 |
| Celkem (v %) | 6,82 % | 13,64 % |

- **Proměnná č. 2: Snaha předvést se zkoušejícímu** (tabulka č. 32)

Snaha předvést se zkoušejícímu jako příčina podvodného jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester nebyla v regionu A zaznamenána vůbec, v regionu B pouze u všeobecných sester ve 4,55 % případů a celkem představuje pro obě skupiny 2,27 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání uvedených skupin.

Snaha předvést se zkoušejícímu se u studijních koordinátorů a všeobecných sester jeví jako nepodstatná proměnná v obou regionech.

Tabulka 32: Snaha předvést se zkoušejícímu jako příčina podvodného jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester

| AKTÉR PODVODU: STUDIJNÍ KOORDINÁTOR A VŠEOBECNÁ SESTRA | | |
|---|---------------------------------------|---------------|
| Důvody | Snaha předvést se zkoušejícímu | |
| Region | A | B |
| Rutinní a vyžádané audity: | | |
| | | |
| Studijní koordinátor: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | 0 |
| Celkem | 0 | 0 |
| Celkem (v %) | 0,00 % | 0,00 % |
| | | |
| Studijní nebo všeobecná sestra: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 1 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | 0 |
| Celkem | 0 | 1 |
| Celkem (v %) | 0,00 % | 4,55 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 0 | 1 |
| Celkem (v %) | 0,00 % | 2,27 % |

- **Proměnná č. 3: Snaha ulehčit zkoušejícímu** (tabulka č. 33)

Snaha ulehčit zkoušejícímu jako příčina podvodného jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester představuje v regionu A pro studijní koordinátory 9,09 % a pro všeobecné sestry činí 13,64 %. Pro obě uvedené skupiny účastníků klinického hodnocení představuje snaha ulehčit zkoušejícímu v regionu A celkem 11,36 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u obou skupin.

V regionu B nebyla pozorována uvedená příčina podvodného jednání u studijních koordinátorů vůbec a u všeobecných sester ve 13,64 % případů. Pro obě uvedené skupiny účastníků klinického hodnocení představuje snaha ulehčit zkoušejícímu v regionu B celkem 6,82 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u obou skupin.

Snaha ulehčit zkoušejícímu se u podvodného jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester jeví jako středně podstatná proměnná v obou regionech.

Tabulka 33: Snaha ulehčit zkoušejícímu jako příčina podvodného jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester

| AKTÉR PODVODU: STUDIJNÍ KOORDINÁTOR A VŠEOBECNÁ SESTRA | | |
|---|-----------------------------------|----------------|
| Důvody | Snaha ulehčit zkoušejícímu | |
| Region | A | B |
| Rutinní a vyžádané audity: | | |
| | | |
| Studijní koordinátor: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 0 |
| Celkem | 2 | 0 |
| Celkem (v %) | 9,09 % | 0,00 % |
| | | |
| Studijní nebo všeobecná sestra: | | |
| Potvrzený podvod | 1 | 1 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 2 |
| Celkem | 3 | 3 |
| Celkem (v %) | 13,64 % | 13,64 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 5 | 3 |
| Celkem (v %) | 11,36 % | 6,82 % |

- **Proměnná č. 4: Obava z postihu při nesplnění úkolu** (tabulka č. 34)

V obou regionech byla obava z postihu při nesplnění úkolu jako příčina podvodného jednání pozorována pouze u studijních koordinátorů, u všeobecných sester nebyla pozorována vůbec. V regionu A představuje pro studijní koordinátory 9,09 % a pro obě uvedené skupiny účastníků klinického hodnocení představuje obava z postihu při nesplnění úkolu v regionu A celkem 4,55 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u obou skupin.

V regionu B byla obava z postihu při nesplnění úkolu jako příčina podvodného jednání u studijních koordinátorů pozorována ve 13,64 % případů. Pro obě uvedené skupiny účastníků klinického hodnocení představuje obava z postihu při nesplnění úkolu v regionu B celkem 6,82 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u obou skupin.

Obava z postihu při nesplnění úkolu se u podvodného jednání studijních

koordinátorů a všeobecných sester jeví jako nepodstatná proměnná v regionu A a středně podstatná proměnná v regionu B.

Tabulka 34: Obava z postihu při nesplnění úkolu jako příčina podvodného jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester

| AKTÉR PODVODU: STUDIJNÍ KOORDINÁTOR A VŠEOBECNÁ SESTRA | | |
|---|--|----------------|
| Důvody | Obava z postihu při nesplnění úkolu | |
| Region | A | B |
| Rutinní a vyžádané audity: | | |
| | | |
| Studijní koordinátor: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 3 |
| Celkem | 2 | 3 |
| Celkem (v %) | 9,09 % | 13,64 % |
| | | |
| Studijní nebo všeobecná sestra: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | 0 |
| Celkem | 0 | 0 |
| Celkem (v %) | 0,00 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 2 | 3 |
| Celkem (v %) | 4,55 % | 6,82 % |

- **Proměnná č. 5: Nedostatek času** (tabulka č. 35)

V regionu A představuje nedostatek času pro studijní koordinátory 4,55 % a pro všeobecné sestry činí 13,64 %. Pro obě uvedené skupiny účastníků klinického hodnocení představuje nedostatek času v regionu A celkem 9,09 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u obou skupin.

V regionu B byl pozorován nedostatek času jako příčina podvodného jednání u studijních koordinátorů a všeobecných sester shodně ve 13,64 %. Pro obě uvedené skupiny účastníků klinického hodnocení představuje nedostatek času v regionu B celkem 13,64 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u obou skupin.

Nedostatek času se u podvodného jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester jeví jako středně podstatná proměnná v obou regionech.

Tabulka 35: Nedostatek času jako příčina podvodného jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester

| AKTÉR PODVODU: STUDIJNÍ KOORDINÁTOR A VŠEOBECNÁ SESTRA | | |
|---|------------------------|----------------|
| Důvody | Nedostatek času | |
| Region | A | B |
| Rutinní a vyžádané audity: | | |
| | | |
| Studijní koordinátor: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 1 | 3 |
| Celkem | 1 | 3 |
| Celkem (v %) | 4,55 % | 13,64 % |
| | | |
| Studijní nebo všeobecná sestra: | | |
| Potvrzený podvod | 1 | 1 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 2 |
| Celkem | 3 | 3 |
| Celkem (v %) | 13,64 % | 13,64 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 4 | 6 |
| Celkem (v %) | 9,09 % | 13,64 % |

- **Proměnná č. 6: Důvody způsobené osobnostními rysy** (tabulka č. 36)

V regionu A představují důvody způsobené osobnostními rysy u studijních koordinátorů 9,09 % a u všeobecných sester činí 13,64 %. Pro obě uvedené skupiny účastníků klinického hodnocení představují osobnostní vlastnosti v regionu A celkem 11,36 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u obou skupin.

V regionu B byly pozorovány důvody způsobené osobnostními rysy jako příčina podvodného jednání u studijních koordinátorů a všeobecných sester shodně ve 13,64 %. Pro obě uvedené skupiny účastníků klinického hodnocení představují osobnostní rysy v regionu B celkem 13,64 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u obou skupin.

Důvody způsobené osobnostními rysy se u podvodného jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester jeví jako středně podstatná proměnná v obou regionech.

Tabulka 36: Důvody způsobené osobnostními rysy jako příčina podvodného jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester

| AKTÉR PODVODU: STUDIJNÍ KOORDINÁTOR A VŠEOBECNÁ SESTRA | | |
|---|---|----------------|
| Důvody | Důvody způsobené osobnostními rysy | |
| Region | A | B |
| Rutinní a vyžádané audity: | | |
| | | |
| Studijní koordinátor: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 3 |
| Celkem | 2 | 3 |
| Celkem (v %) | 9,09 % | 13,64 % |
| | | |
| Studijní nebo všeobecná sestra: | | |
| Potvrzený podvod | 1 | 1 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 2 |
| Celkem | 3 | 3 |
| Celkem (v %) | 13,64 % | 13,64 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 5 | 6 |
| Celkem (v %) | 11,36 % | 13,64 % |

Shrnutí dílčích výsledků

Pozorované příčiny podvodného jednání v klinických hodnoceních u studijních koordinátorů a všeobecných sester podle rozdělení na podstatné, středně podstatné a nepodstatné proměnné jsou graficky znázorněny takto:

Region A:

| Studijní koordinátor a všeobecná (studijní) sestra | |
|---|--|
| PROMĚNNÁ | Region A |
| Podstatná (> 15%) | - |
| Středně podstatná (10% - 15 %) | Snaha ulehčit zkoušejícímu Nedostatek času Osobnostní rysy |
| Nepodstatná (< 10 %) | Nedostatek motivace Obava z postihu při nesplnění úkolu Snaha předvést se zkoušejícímu |

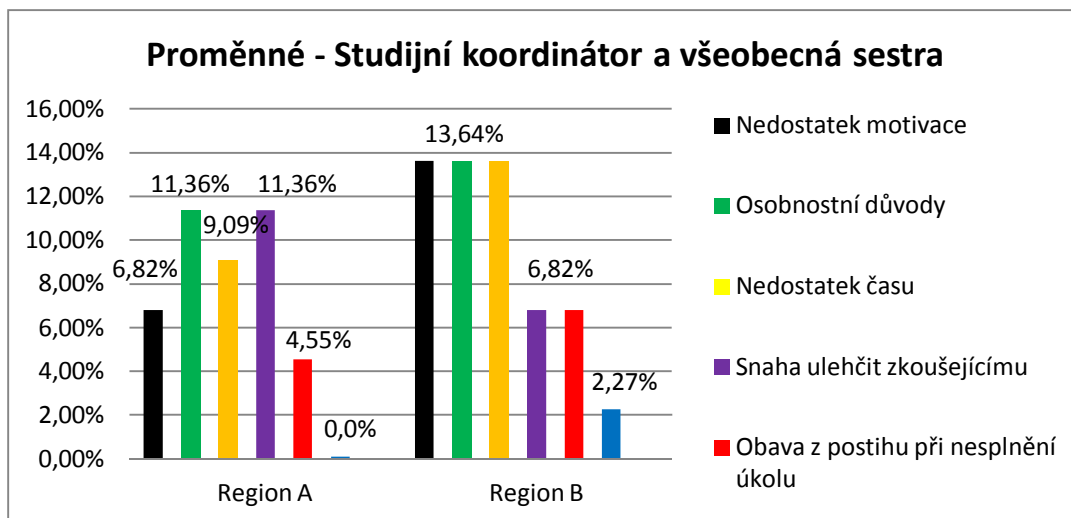
Region B:

| Studijní koordinátor a všeobecná (studijní) sestra | |
|--|---|
| PROMĚNNÁ | Region B |
| Podstatná (> 15 %) | Nedostatek motivace |
| Středně podstatná (10 % – 15 %) | Nedostatek času Osobnostní rysy Snaha ulehčit zkoušejícímu Obava z postihu při nesplnění úkolu |
| Nepodstatná (< 10 %) | Snaha předvést se zkoušejícímu |

Z přehledu jsou patrné některé rozdíly v příčinách podvodného jednání v klinických hodnoceních u studijních koordinátorů a všeobecných sester mezi regiony A a B. Nejčastější příčiny v regionu A jsou snaha ulehčit zkoušejícímu, osobnostní rysy a nedostatek času, v regionu B nedostatek motivace, osobnostní rysy a nedostatek času. V obou regionech byly pro účely zpracování uvažovány u studijních koordinátorů pouze suspektní podvody, protože žádný studijní koordinátor nebyl prokázán jako aktér u podvodů potvrzených.

Grafické znázornění procentuálního vyjádření proměnných ve skupině studijní koordinátor a všeobecná (studijní) sestra v obou regionech je ilustrováno v grafu č. 13.

Graf 13: Procentuální vyjádření proměnných ve skupině studijní koordinátor a všeobecná (studijní) sestra v obou regionech. Nejčastější příčiny v regionu A jsou snaha ulehčit zkoušejícímu, osobnostní rysy a nedostatek času, v regionu B nedostatek motivace, osobnostní rysy a nedostatek času.



V následující tabulce č. 37 je uveden souhrnný přehled všech šesti sledovaných příčin podvodného jednání studijních koordinátorů a studijních či všeobecných sester pro oba regiony a jejich procentuální vyjádření, které byly podrobněji popsány u jednotlivých proměnných č. 1–6.

| Tabulka 37: AKTÉR PODVODU: STUDIJNÍ KOORDINÁTOR A VŠEOBECNÁ SESTRA | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------|-------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Souhrnný přehled všech sledovaných příčin podvodného jednání ve skupině studijní koordinátor a všeobecná sestra a jejich procentuální vyjádření. Pro oba regiony jsou časté důvody způsobené osobnostními rysy. V regionu B je u studijních koordinátorů častý nedostatek motivace. | | | | | | | | | | | | | |
| Důvody | Nedostatek motivace | | Snaha předvést se zkoušejícímu | | Snaha ulehčit zkoušejícímu | | Obava z postihu | | Nedostatek času | | Osobnostní rysy | | CELKEM |
| | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | |
| Region | | | | | | | | | | | | | |
| Rutinní a vyžádané audity: | | | | | | | | | | | | | |
| Studijní koordinátor: | | | | | | | | | | | | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 4 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 3 | 1 | 3 | 2 | 3 | |
| Celkem | 2 | 4 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 3 | 1 | 3 | 2 | 3 | 22 |
| Celkem (v %) | 9,09 % | 18,18 % | 0,00 % | 0,00 % | 9,09 % | 0,00 % | 9,09 % | 13,64 % | 4,55 % | 13,64 % | 9,09 % | 13,64 % | 100,00% |
| Studijní (všeobecná) sestra: | | | | | | | | | | | | | |
| Potvrzený podvod | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Celkem | 1 | 2 | 0 | 1 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 22 |
| Celkem (v %) | 4,55 % | 9,09 % | 0,00 % | 4,55 % | 13,64 % | 13,64 % | 0,00 % | 0,00 % | 13,64 % | 13,64 % | 13,64 % | 13,64 % | 100,00% |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 3 | 6 | 0 | 1 | 5 | 3 | 2 | 3 | 4 | 6 | 5 | 6 | 44 |
| Celkem (v %) | 6,82 % | 13,64 % | 0,00 % | 2,27 % | 11,36 % | 6,82 % | 4,55 % | 6,82 % | 9,09 % | 13,64 % | 11,36 % | 13,64 % | 100,00% |

6.4.6 Analýza příčin podvodného jednání u monitorů klinických hodnocení

Jak již bylo uvedeno, přestože se monitor nedopustil podvodu v žádném z pozorovaných případů, opakovaně bylo možné určit nedostatečnou kvalitu monitorování jako prvotní příčinu podvodu jiných účastníků.

Příklady nedostatečné kvality procesu monitorování, které vedly k podvodným jednáním, mohou být různé. Z pozorování a analýzy dostupných dat vyplynuly následující nejčastější příčiny: nedostatečná příprava na monitorování, nedůslednost při monitorování, nedostatečný počet monitorování, nepřiměřená zátěž a tlak nařízených, tolerování podvodného jednání zkoušejících a důvody způsobené osobnostními rysy.

V následujících tabulkách č. 38–43 je uvedena podrobná analýza jednotlivých příčin odhaleného podvodného jednání v průběhu rutinních a vyžádaných GCP auditů v regionu A a rutinních auditů v regionu B. Zpracovány byly údaje získané jak z potvrzených, tak ze suspektních podvodů, které kvůli nedostatku důkazů nebyly potvrzeny. Základem pro výpočet procentuálního vyjádření byl počet výskytu dané příčiny z celkové množiny všech sledovaných příčin u určitého typu auditu ve skupině monitor (viz tabulka č. 44).

Příčiny podvodného jednání byly podle četnosti výskytu vyhodnoceny jako podstatná proměnná, pokud byly pozorovány ve více než 15 % alespoň jednou ve skupině. Jako středně podstatná proměnná byly příčiny vyhodnoceny při výskytu 10–15 % alespoň jednou ve skupině a jako nepodstatná proměnná byly vyhodnoceny příčiny, které byly pozorovány méně než v 10 % případů.

Je třeba opět upozornit, že vyžádané GCP audity byly provedeny pouze v regionu A, následkem čehož může docházet ke zkreslení dat v regionu B v jeho prospěch.

- **Proměnná č. 1: Nedostatečná příprava na monitorování (tabulka č. 38)**

Nedostatečná příprava na monitorování jako příčina podvodného jednání způsobeného nedostatečnou kvalitou procesu monitorování představuje v regionu A při rutinních auditech 9,09 %. Při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny významně vyšší a činí 22,22 %. Pro oba typy auditů představuje nedostatečná příprava

na monitorování v regionu A 14,08 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u monitorů klinických hodnocení.

V regionu B byla nedostatečná příprava na monitorování při rutinních auditech pozorována v 11,36 % případů. Jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 7,04 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Nedostatečná příprava na monitorování se u podvodného jednání způsobeného nedostatečnou kvalitou procesu monitorování jeví jako podstatná proměnná v regionu A a středně podstatná proměnná v regionu B.

Tabulka 38: Nedostatečná příprava na monitorování jako příčina podvodného jednání jiných aktérů

| AKTÉR PODVODU: MONITOR | | |
|---|--|----------------|
| Důvody | Nedostatečná příprava na monitorování | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 2 | 2 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 3 |
| Celkem rutinní audity | 4 | 5 |
| Celkem (v %) | 9,09 % | 11,36 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 6 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 6 | 0 |
| Celkem (v %) | 22,22 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 10 | 5 |
| Celkem (v %) | 14,08 % | 7,04 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 2: Nedůslednost při monitorování** (tabulka č. 39)

Nedůslednost při monitorování jako příčina podvodného jednání způsobeného nedostatečnou kvalitou procesu monitorování tvoří v regionu A při rutinních auditech 9,09 %. Při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny významně vyšší a činí 33,33 %. Pro oba typy auditů souvisí nedůslednost při monitorování v regionu A

jak s potvrzenými podvody, tak s podvody suspektními a představuje celkem 18,31 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u monitorů klinických hodnocení.

V regionu B je nedůslednost při monitorování pozorována při rutinních auditech v 15,91 % případů, a to jak u potvrzených, tak u suspektních podvodů. Jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 9,86 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Nedůslednost při monitorování se jeví u podvodného jednání způsobeného nedostatečnou kvalitou procesu monitorování jako podstatná proměnná v obou regionech.

Tabulka 39: Nedůslednost při monitorování jako příčina podvodného jednání jiných aktérů

| AKTÉR PODVODU: MONITOR | | |
|---|--------------------------------------|----------------|
| Důvody | Nedůslednost při monitorování | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 2 | 3 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 4 |
| Celkem rutinní audity | 4 | 7 |
| Celkem (v %) | 9,09 % | 15,91 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 7 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 9 | 0 |
| Celkem (v %) | 33,33 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 13 | 7 |
| Celkem (v %) | 18,31 % | 9,86 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 3: Nedostatečný počet monitorování** (tabulka č. 40)

Nedostatečný počet monitorování představuje při podvodném jednání způsobeném nedostatečnou kvalitou procesu monitorování v regionu A při rutinních auditech 9,09 % případů. Při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny významně vyšší a činí 33,33 %. Pro oba typy auditů souvisí nedostatečný počet monitorování v regionu A jak s potvrzenými podvody, tak s podvody suspektními a představuje

celkem 16,90 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u monitorů klinických hodnocení.

V regionu B je nedostatečný počet monitorování pozorován při rutinních auditech ve 13,64 % případů, a to jak u potvrzených, tak suspektních podvodů. Jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 8,45 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Nedostatečný počet monitorování se u podvodného jednání způsobeného nedostatečnou kvalitou procesu monitorování jeví jako podstatná proměnná v regionu A a středně podstatná proměnná v regionu B.

Tabulka 40: Nedostatečný počet monitorování jako příčina podvodného jednání jiných aktérů

| AKTÉR PODVODU: MONITOR | | |
|---|--|----------------|
| Důvody | Nedostatečný počet monitorování | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 2 | 3 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 3 |
| Celkem rutinní audity | 4 | 6 |
| Celkem (v %) | 9,09 % | 13,64 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 6 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 8 | 0 |
| Celkem (v %) | 29,63 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 12 | 6 |
| Celkem (v %) | 16,90 % | 8,45 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 4: Nepřiměřená zátěž monitorů a tlak nadřízených**
(tabulka č. 41)

Nepřiměřená zátěž monitorů a tlak nadřízených jako příčina podvodného jednání způsobeného nedostatečnou kvalitou procesu monitorování představují v regionu A při rutinních auditech 2,27 %. Při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny 7,41 %. Pro oba typy auditů představují nepřiměřená zátěž monitorů a tlak

nadřizovaných v regionu A celkem 4,23 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání u monitorů klinických hodnocení.

V regionu B jsou nepřiměřená zátěž monitorů a tlak nadřizovaných pozorovány při rutinních auditech v 6,82 % případů, a to jak u potvrzených, tak suspektních podvodů. Jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 4,23 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Nepřiměřená zátěž monitorů a tlak nadřizovaných se u podvodného jednání způsobeného nedostatečnou kvalitou procesu monitorování jeví jako nepodstatná proměnná v obou regionech.

Tabulka 41: Nepřiměřená zátěž monitorů a tlak nadřizovaných jako příčina podvodného jednání jiných aktérů

| AKTÉR PODVODU: MONITOR | | |
|---|---|---------------|
| Důvody | Nepřiměřená zátěž a tlak nadřizovaných | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 1 | 2 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | 1 |
| Celkem rutinní audity | 1 | 3 |
| Celkem (v %) | 2,27 % | 6,82 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 2 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 2 | 0 |
| Celkem (v %) | 7,41 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 3 | 3 |
| Celkem (v %) | 4,23 % | 4,23 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 5: Tolerování podvodného jednání zkoušejícího a respekt** (tabulka č. 42)

Tolerování podvodného jednání zkoušejícího a respekt představuje u podvodného jednání způsobeného nedostatečnou kvalitou procesu monitorování v regionu A

při rutinních auditech 2,27 %. Při vyžádaných auditech je výskyt uvedené příčiny 7,41 %. Pro oba typy auditů představuje tolerování podvodného jednání zkoušejícího v regionu A celkem 4,23 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání ve skupině monitor klinických hodnocení.

V regionu B je tolerování podvodného jednání zkoušejícího pozorováno při rutinních auditech v 6,82 % případů, a to jak u potvrzených, tak suspektních podvodů. Jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 4,23 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Tolerování podvodného jednání zkoušejícího a respekt se u podvodného jednání způsobeného nedostatečnou kvalitou procesu monitorování jeví jako nepodstatná proměnná v obou regionech.

Tabulka 42: Tolerování podvodného jednání zkoušejícího monitorem jako příčina podvodného jednání jiných aktérů

| AKTÉR PODVODU: MONITOR | | |
|---|---|---------------|
| Důvody | Tolerování podvodného jednání zkoušejícího | |
| | A | B |
| Region | | |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 1 | 1 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | 2 |
| Celkem rutinní audity | 1 | 3 |
| Celkem (v %) | 2,27 % | 6,82 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 2 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 2 | 0 |
| Celkem (v %) | 7,41 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 3 | 3 |
| Celkem (v %) | 4,23 % | 4,23 % |

NA: Nelze aplikovat

- **Proměnná č. 6: Důvody způsobené osobnostními rysy monitora**
(tabulka č. 43)

Přestože ve sledovaném vzorku výzkumného šetření nebyl monitor v žádném z potvrzených podvodů jeho aktérem, byl jednoznačně pozorován významný vliv nedostatečné kvality procesu monitorování na výskyt podvodného jednání jiných aktérů. V důsledku uvedené skutečnosti se osobnostní vlastnosti, které jinak představují důležitou příčinu při podvodném jednání monitorů, neprokázaly ve výzkumném šetření jako podstatná proměnná. Část osobnostních vlivů je však součástí proměnných »nedůslednost při monitorování« a »nedostatečná příprava na monitorování«, které ve výzkumném šetření tvoří podstatné, resp. středně podstatné proměnné.

V regionu A představují důvody způsobené osobnostními rysy monitora při rutinních auditech 6,82 %, a to jak u potvrzených, tak suspektních podvodů. Při vyžádaných auditech nebyl potvrzen žádný výskyt uvedené příčiny. Pro oba typy auditů představují osobnostní rysy v regionu A celkem 4,23 % ze všech sledovaných příčin podvodného jednání ve skupině monitor klinických hodnocení.

V regionu B jsou důvody způsobené osobnostními rysy monitora pozorovány při rutinních auditech v 6,82 % případů, a to jak u potvrzených, tak suspektních podvodů. Jak již bylo uvedeno, jelikož nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B, celkové procentuální vyjádření 4,23 % ze všech sledovaných příčin může být údaj zkreslený.

Důvody ovlivněné osobnostními rysy monitora (nedbalost, lhostejnost apod.) se při podvodném jednání způsobeném nedostatečnou kvalitou procesu monitorování jeví jako nepodstatná proměnná v obou regionech.

Tabulka 43: Důvody způsobené osobnostními rysy monitora jako příčina podvodného jednání jiných aktérů

| AKTÉR PODVODU: MONITOR | | |
|---|---|---------------|
| Důvody | Osobnostní rysy (nedbalost, lhostejnost apod.) | |
| Region | A | B |
| Rutinní audity: | | |
| Potvrzený podvod | 2 | 2 |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 1 | 1 |
| Celkem rutinní audity | 3 | 3 |
| Celkem (v %) | 6,82 % | 6,82 % |
| | | |
| Vyžádané audity: | | |
| Potvrzený podvod | 0 | NA |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | NA |
| Celkem vyžádané audity | 0 | 0 |
| Celkem (v %) | 0,00 % | 0,00 % |
| | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 3 | 3 |
| Celkem (v %) | 4,23 % | 4,23 % |

NA: Nelze aplikovat

Shrnutí dílčích výsledků

Pozorované příčiny podvodných jednání v klinických hodnoceních způsobených nedostatečnou kvalitou procesu monitorování podle rozdělení na podstatné, středně podstatné a nepodstatné proměnné jsou shrnuty do následujících grafických přehledů:

Region A:

| Monitor | |
|--|---|
| PROMĚNNÁ | Region A |
| Podstatná (> 15%) | Nedůslednost při monitorování Nedostatečný počet monitorování Nedostatečná příprava na monitorování |
| Středně podstatná (10% - 15 %) | |
| Nepodstatná (< 10 %) | Nepřiměřená zátěž a tlak nadřizovaných Tolerování podvodného jednání zkoušejícího Osobnostní rysy |

Region B:

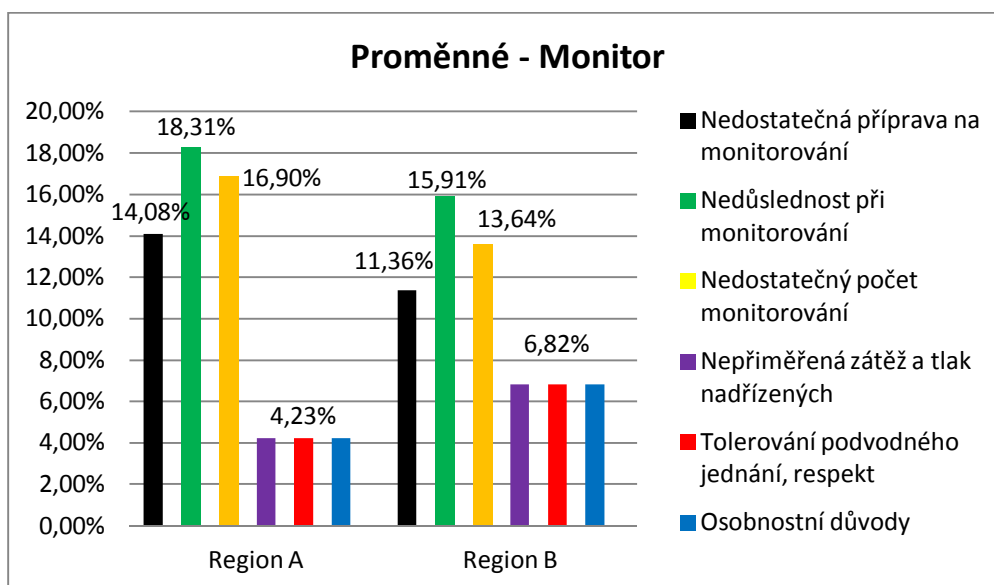
| Monitor | |
|---|---|
| PROMĚNNÁ | Region B (uvažovány pouze rutinní audity): |
| Podstatná (> 15 %) | Nedůslednost při monitorování |
| Středně podstatná (10 % – 15 %) | Nedostatečný počet monitorování Nedostatečná příprava na monitorování |
| Nepodstatná (< 10 %) | Nepřiměřená zátěž a tlak nadřízených Tolerování podvodného jednání zkoušejícího Osobnostní rysy |

Nedostačující a nepravidelná kontrola všech zúčastněných v klinických centrech má na kvalitu provádění klinických hodnocení negativní vliv a bylo opakovaně pozorováno, že často vede k podvodnému jednání rozličných účastníků klinického hodnocení.

Z přehledu je patrné, že neexistují rozdíly v pořadí příčin podvodného jednání způsobeného nedostatečnou kvalitou procesu monitorování mezi regiony A a B. Nejčastější příčiny v obou regionech jsou nedůslednost při monitorování, nedostatečný počet monitorování a nedostatečná příprava na monitorování. Jde o jedinou skupinu ze všech pozorovaných skupin, ve které se příčiny v obou regionech neliší, což může být způsobeno tím, že zadavatelem klinických hodnocení ve výzkumném šetření byly nadnárodní farmaceutické společnosti. Lze tedy předpokládat, že trénink monitorů, jejich kontrola a požadované nároky velkých společností jsou zcela nezávislé na regionech, ve kterých klinické hodnocení probíhá. V regionu B byly pro účely zpracování uvažovány pouze rutinní audity, protože nebyl proveden žádný vyžádaný audit v regionu B.

Grafické znázornění procentuálního vyjádření proměnných ve skupině monitor v obou regionech je ilustrováno v grafu č. 14.

Graf 14: Procentuální vyjádření proměnných ve skupině monitor v obou regionech. Nejčastější příčiny v obou regionech jsou nedůslednost při monitorování, nedostatečný počet monitorování a nedostatečná příprava na monitorování.



V následující tabulce č. 44 je uveden souhrnný přehled všech šesti sledovaných příčin podvodného jednání způsobeného nedostatečnou kvalitou procesu monitorování pro oba sledované regiony a jejich procentuální vyjádření. Podrobněji byly popsány u jednotlivých proměnných č. 1–6.

| Tabulka 44: AKTÉR PODVODU: MONITOR | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|--|---------------|-------------------------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|---|
| Souhrnný přehled všech sledovaných příčin podvodného jednání ve skupině monitor a jejich procentuální vyjádření. Pro oba regiony tvoří nejčastější příčiny nedůslednost při monitorování a nedostatečný počet monitorování. | | | | | | | | | | | | | | |
| Důvody | Nedostatečná příprava na monitorování | | Nedůslednost při monitorování | | Nedostatečný počet monitorování | | Nepřiměřená zátěž a tlak nadřizovaných | | Tolerování podvodného jednání | | Osobnostní rysy | | CELKEM | |
| | Region | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | | B |
| Rutinní audity: | | | | | | | | | | | | | | |
| Potvrzený podvod | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | | |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 2 | 3 | 2 | 4 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | | |
| Celkem rutinní audity | 4 | 5 | 4 | 7 | 4 | 6 | 1 | 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 44 | |
| Celkem (v %) | 9,09 % | 11,36 % | 9,09 % | 15,91 % | 9,09 % | 13,64 % | 2,27 % | 6,82 % | 2,27 % | 6,82 % | 6,82 % | 6,82 % | 100,00% | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Vyžádané audity: | | | | | | | | | | | | | | |
| Potvrzený podvod | 6 | NA | 7 | NA | 6 | NA | 2 | NA | 2 | NA | 0 | NA | | |
| Dále suspektní (nedostatek důkazů) | 0 | NA | 2 | NA | 2 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | | |
| Celkem vyžádané audity | 6 | 0 | 9 | 0 | 8 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 27 | |
| Celkem (v %) | 22,22 % | 0,00 % | 33,33 % | 0,00 % | 29,63 % | 0,00 % | 7,41 % | 0,00 % | 7,41 % | 0,00 % | 0,00 % | 0,00 % | 100,00% | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Celkem rutinní a vyžádané audity | 10 | 5 | 13 | 7 | 12 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 71 | |
| Celkem (v %) | 14,08 % | 7,04 % | 18,31 % | 9,86 % | 16,90 % | 8,45 % | 4,23 % | 4,23 % | 4,23 % | 4,23 % | 4,23 % | 4,23 % | 100,00% | |

NA: Nelze aplikovat

6.4.7 Vliv dostupnosti lékařské péče na podvodné jednání v klinickém hodnocení

Při analýze příčin podvodného jednání bylo rovněž uvažováno o možném vztahu mezi kvalitou zdravotní péče v různých státech a incidencí podvodů. Ukazovatelem úrovně zdravotní péče byl zvolen indikátor »počet lékařů/100 000 obyvatel« v jednotlivých státech. Z uvedeného údaje lze posoudit dostupnost zdravotní péče, ale také potenciální přetíženost lékařů. Ke srovnání byly použity údaje z databáze Světové zdravotnické organizace (European Health for All)¹⁷ v letech 2010 a 2011, které jsou uprostřed časového intervalu, v jehož průběhu byly sledovány podvody v klinických hodnoceních (2008–2013). Pokud pro některé státy nebyly údaje z let 2010 a 2011 k dispozici, byly použity zveřejněné údaje z nejbližších možných let.

V obou regionech jsou evidentní podstatné rozdíly mezi sledovanými státy, například v regionu A: Polsko 218,61 lékařů/100 000 obyvatel, Rusko 431,04 lékařů/100 000 obyvatel, v regionu B: Turecko 168,66 lékařů/100 000 obyvatel, Řecko 614,47 lékařů/100 000 obyvatel. Přehled počtu lékařů/100 000 obyvatel je uveden v tabulce č. 45. Při vyhodnocení údajů pro jednotlivé státy, ve kterých došlo k podvodnému jednání, se ukázalo, že indikátor »počet lékařů/100 000 obyvatel« nemá vliv na incidenci podvodů v klinických hodnoceních. Je třeba ovšem poznamenat, že se jedná pouze o hrubou míru s limitem dat, která byla použita za účelem eventuálního zachycení dalších možných vztahů pro případné navazující šetření.

V průběhu výzkumného šetření bylo taktéž prozkoumáno, zda na incidenci podvodů nemá vliv také indikátor »příjem lékaře« (v US dolarech přepočteno podle příslušných kurzů). Z údajů zpřístupněných v databázi Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (angl. Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD)⁶⁰, které byly dostupné pouze pro omezený počet států ze zkoumaného vzorku (10 z celkového počtu 22), nelze usuzovat na vliv indikátoru »příjem lékaře« na výskyt podvodu. Z důvodu nekompletních dostupných údajů nejsou data o příjmech lékařů v jednotlivých státech součástí předložené disertační práce.

Tabulka 45: Úroveň zdravotní péče vyjádřená počtem lékařů/100 000 obyvatel¹⁷

| Země | Region | Úroveň zdravotní péče (počet lékařů/100 000 obyvatel) | |
|------------------------|--------|---|---------------|
| | | 2010 | 2011 |
| Bělorusko | A | 350,81 | 379,01 |
| Bulharsko | A | 371,14 | 386,26 |
| Česká republika | A | 358,09 | 363,65 |
| Litva | A | 371,97 | 385,05 |
| Lotyšsko | A | 291,07 | 313,67 |
| Maďarsko | A | 286,86 | 295,84 |
| Polsko | A | 216,01 | 218,61 |
| Rumunsko | A | 236,93 | 238,53 |
| Rusko | A | 424,63 | 431,04 |
| Slovensko | A | 314,55 | 300,14 |
| Ukrajina | A | 349,08 | 349,14 |
| PRŮMĚR REGION A | | 324,65 | 332,81 |
| Anglie | B | 271,76 | 277,74 |
| Belgie | B | 297 | 299,61 |
| Francie | B | 307,03 | 318,23 |
| Itálie | B | 367,54 | 409,85 |
| Německo | B | 373,17 | 382,36 |
| Nizozemsko | B | 292,26 | 296,36 |
| Rakousko | B | 478,14 | 482,54 |
| Řecko | B | 612,55 | 614,47 |
| Španělsko | B | 377,88 | 398,91 |
| Švédsko | B | 273,68 | 279,53 |
| Turecko | B | 167,45 | 168,66 |
| PRŮMĚR REGION B | | 347,13 | 357,11 |

6.4.8 Celkové shrnutí výsledků

Vzhledem k tomu, že jsou dílčí výsledky podrobně shrnuty na konci každé příslušné kapitoly, uvádím na tomto místě pouze stručné shrnutí v bodech.

- V průběhu 107 GCP auditů provedených v letech 2008–2013 došlo k odhalení 14 podvodů v klinických hodnoceních, což představuje 13,1 % ze všech provedených auditů v obou sledovaných regionech.

- Nejčastěji se podvodného jednání dopustili zkoušející – celkem deset (10), což představuje 47,6 % ze všech pozorovaných skupin účastníků klinického hodnocení, kteří se podvodného jednání dopustili. Druhou skupinu podle četnosti tvoří spoluzkoušející – celkem devět (9), což představuje 42,9 %. Všeobecné sestry se dopustily podvodu jednou v každém z regionů – celkem dvě (2), což představuje 9,5 % ze všech pozorovaných skupin účastníků klinického hodnocení, kteří se podvodů dopustili. Přestože monitor nebyl v žádném z pozorovaných podvodů jeho aktivním účastníkem, opakovaně bylo možné určit nedostatečnou kvalitu monitorování jako prvotní příčinu podvodu.
- Nejčastější pozorované příčiny podvodného jednání zkoušejících jsou v obou regionech: nedostatek vhodných pacientů, finanční prospěch a důvody způsobené osobnostními rysy, i když v každém z regionů v jiném pořadí podle četnosti výskytu.
- Nejčastější sledované příčiny podvodného jednání u spoluzkoušejících v regionu A jsou: důvody způsobené osobnostními rysy a nedostatek motivace, v regionu B důvody způsobené osobnostními rysy a obava z postihu při nesplnění úkolu.
- Nejčastější příčiny podvodného jednání studijních koordinátorů a všeobecných sester jsou v regionu A: snaha ulehčit zkoušejícímu, důvody způsobené osobnostními rysy a nedostatek času, v regionu B nedostatek motivace, důvody způsobené osobnostními rysy a nedostatek času.
- Nejčastější příčiny podvodného jednání způsobeného nedostatečnou kvalitou procesu monitorování jsou v obou regionech nedůslednost při monitorování, nedostatečný počet monitorování a nedostatečná příprava na monitorování.

6.4.9 Slabé stránky výzkumu a „slepé“ cesty

Je třeba upozornit, že vzhledem k tomu, že se výsledky auditů nezveřejňují, pro účely výzkumu jsem použila data shromážděna pouze v průběhu auditů, které jsem osobně prováděla. S tím souvisí otázka reprezentativnosti posuzovaného vzorku dat a také objektivita dat. Nedostatky odhalené auditorem v průběhu auditu v klinickém centru zcela jistě závisí na osobnosti, zkušenostech a kvalitě odvedené práce každého

auditora a data jiných auditorů se mohou odlišovat. Další slabou stránkou může být validita odpovědí respondentů, s kterými jsme ve výzkumu pracovala, protože ne všichni, kteří se podvodu dopustili, byli ochotni odpovídat zcela otevřeně a mnozí své odpovědi měnili. Jejich věrohodnost může být tedy diskutabilní. V takových případech byly mnohdy použity odpovědi odpovědného monitora.

V průběhu své výzkumné činnosti jsem narazila také na „slepé“ cesty. První se objevila na začátku výzkumu, kdy jsem zvažovala použití dotazníku, který by mapoval zkušenosti různých účastníků klinických hodnocení s podvodem. Přestože byl dotazník anonymní, účastníci většinou odmítli jeho pravdivé vyplnění, protože se obávali prozrazení. Zásadním nedostatkem použití dotazníku byl způsob, kterým jsem byla schopna žádat účastníky k vyplnění. V průběhu auditů se totiž rozhodně nejednalo o anonymní vyplňování. Druhá možnost, a totiž vyplňování dotazníků v průběhu odborných přednášek, které jsem vedla, se také neseťkal s úspěchem. Podle sdělení účastníků přednášek byly obavy z prozrazení rovněž hlavním důvodem jejich neochoty k vyplnění dotazníku.

Další „slepá“ cesta se ukázala při posuzování vlivu úrovně a dostupnosti zdravotní péče na podvodné jednání v klinickém hodnocení. Vliv tohoto ukazovatele nebyl prokázán (kapitola 6.4.7). Sledování indikátoru příjem lékaře taktéž nevedlo k prokázání potenciálního vlivu na incidenci podvodného jednání v klinickém hodnocení.

6.5 DOPORUČENÍ PRO KONKRÉTNÍ SKUPINY ODPOVĚDNÝCH OSOB ČI SKUPIN

Vypracování doporučení pro konkrétní skupiny odpovědných osob či skupin, které se na klinickém hodnocení léčivých přípravků podílejí, jsem si stanovila jako jeden z cílů výzkumného šetření. Doporučení vycházejí z pozorování nedostatků a podvodného jednání v průběhu GCP auditů, z analýzy jejich příčin a z diskusí vedených se zúčastněnými, a jsou tedy podpořeny příklady a kazuistikami z praxe.

Z mého výzkumného šetření vyplývá, že se podvodu nejvíce dopouštěli zkoušející a spoluzkoušející. K účinnému předcházení podvodného jednání je tedy potřeba zaměřit se především na uvedené skupiny. Doporučení jsou rozdělena do tří kategorií, u kterých byly pozorovány systémové nedostatky, a považuji za důležité

na ně upozornit. První kategorii představují zadavatelé, druhou etické komise a třetí kategorii tvoří regulační authority.

1. Pozorovaná úskalí a doporučení pro zadavatele:

- **Nedostatečný trénink**

Při analýze získaných poznatků v průběhu GCP auditů vyplynulo, že zaškolení či trénink, který obdrží zkoušející před zahájením klinického hodnocení, není v mnoha případech dostatečný. Zkoušející, a v některých případech také monitoři, vnímají trénink pouze jako nutnou formalitu, která musí být především zdokumentována. Nejvíce úsilí se tedy věnuje nikoli samotnému tréninku a pochopení problematiky, ale shánění a potvrzování certifikátů o školení. V současnosti probíhají obvykle tréninky zkoušejících před zahájením klinického hodnocení v průběhu společného setkání zkoušejících, které organizují zadavatelé (angl. Investigators meeting). Zpravidla trvají dva dny a účastní se jich společně zkoušející z více států. Přednášky zadavatele týkající se klinického hodnocení probíhají v angličtině a mnohdy právě jazyková bariéra brání správnému pochopení prezentované problematiky. Setkala jsem se také s případy, kdy byl zkoušející doprovázen tlumočnickem, který však neměl žádné medicínské vzdělání, a tak lze jen obtížně odhadnout, do jaké míry byl trénink pro zkoušejícího efektivní. Z chybného provádění klinického hodnocení však bylo patrné, že zkoušející zařadil do klinického hodnocení pacienty, kteří nesplňovali požadovaná kritéria, a jeho postupy při provádění klinického hodnocení nebyly v souladu s požadavky správné klinické praxe. Nejčastěji však přednášky z angličtiny tlumočí zkoušejícím monitor. Kolik potřebných informací zachytí každý ze zkoušejících během tlumočení monitora v průběhu tréninku, je diskutabilní. Monitor má na starosti určitý počet center, prakticky však 5–10 zkoušejících, kteří jsou často uvedeným způsobem nedostatečně proškoleni.

Z finančních důvodů upřednostňují někteří zadavatelé trénink vedený pouze prostřednictvím internetu (angl. on-line Investigators meeting), při kterém se předpokládá, že zkoušející sami, případně s pomocí monitora, nastudují podrobnosti klinického hodnocení, absolvují několik tréninkových modulů a následně po zvládnutí ověřovacího testu jim systém vystaví certifikát o absolvování tréninku. V praxi to však probíhá tak, že zkoušející buď žádný trénink neabsolvují, anebo se

ho v klinickém centru účastní formálně najednou všichni členové týmu, někdy v průběhu iniciační vizity, nezdědka však až krátký čas před auditem. Kolektivně společně s monitorem vyplní závěrečný test jen proto, aby obdrželi důkaz o tréninku, přestože se žádné proškolení týmu ve skutečnosti nekonalo, případně pouze částečně a navíc v nedostatečném časovém rozsahu. V průběhu GCP auditu se následně mnohokrát ukáže, že studijní tým nepochopil správně některé procedury specifikované v protokolu a provádí klinické hodnocení jiným způsobem, než je zadavatelem požadováno. Často se lze setkat s případy, že někteří účastníci studijního týmu nebyli na vykonávání činností, ke kterým jsou delegováni, zaškoleni vůbec. Nedostatečný trénink však vede k závažným pochybením, k zařazování nevhodných subjektů hodnocení a mnohdy také k podvodnému jednání. Je proto potřeba, aby byl na dostatečný trénink a jeho kontrolu kladen velký důraz, aby nebyl trénink vnímán pouze jako formalita či nutné zlo.

Velmi podobná je situace týkající se také GCP tréninků studijního týmu. V průběhu auditu lze nikoli ojediněle pozorovat, že GCP certifikáty jsou datovány krátkou dobu před auditem, tedy byly získány narychlo jen za účelem kontroly, nikoli však proto, aby studijní tým znal pravidla správné klinické praxe.

Neméně důležitý je adekvátní trénink monitorů. Je zarážející, když je v průběhu auditu zjištěno, že monitor nepozná všechny požadavky studijního protokolu či studijních manuálů správně a na dotaz auditora, jakým způsobem je určitá problematika specifikována ve standardních operačních postupech, neumí odpovědět, případně podá nepřesnou informaci. Jak bylo v kapitole 2.7 uvedeno v návaznosti na nálezy pozorované během GCP inspekcí, některé závažné problémové oblasti, jaké představují například nedodržení protokolu a nedostatky v procesu informovaného souhlasu, zůstávají při monitorovacích návštěvách často nedetekované.

Doporučení:

Je potřeba si uvědomit, že trénink není formalita, že bez řádného zaškolení nelze očekávat správně a řádně odvedenou činnost od žádného účastníka klinického hodnocení. Mnohdy je následkem nedostatečného tréninku podvodné jednání. Kvalifikovanému, včasnému a kvalitnímu školení všech zúčastněných je potřeba

věnovat dostatečný čas a při zjištění nedostatků v průběhu provádění klinického hodnocení je nutné provést adekvátní trénink opakovaně.

- **Neefektivní kontrola**

Během výzkumného šetření bylo prokázáno, že účinná kontrola provádění klinického hodnocení představuje významný faktor při odhalení i předcházení podvodného jednání. Kontrola však musí být pravidelná a včasná. Mnohdy probíhají GCP audity až po ukončení klinického hodnocení v centru a krátce před uzavřením databáze se shromážděnými daty, kdy už v případě závažných a kritických nálezů nelze v podstatě nic jiného než konstatovat, že data nejsou validní. Nikoli výjimečně si lze v takových situacích poslechnout povzdechnutí, že audit měl být proveden na začátku klinického hodnocení, aby kontrola přinesla efekt.

Neméně důležitá je také kontrola činnosti monitorů, která selhává velmi často. Je nepochopitelné, že se i dnes můžeme setkat s případy, kdy se v klinických centrech neuskuteční žádná monitorovací návštěva v průběhu několika měsíců, přestože centrum aktivně zařazuje subjekty hodnocení a v příslušných pokynech je stanoveno, že první monitorovací návštěva musí být provedena do čtrnácti dnů od zařazení prvního pacienta a další návštěvy musí probíhat každých 4–6 týdnů. Jeden z případů podvodného jednání zkoušejícího byl způsoben právě tím, že až půl roku nebyl v centru žádný monitor. Bylo jednoznačně prokázáno, že prvních pár pacientů zařazených krátce po iniciační návštěvě byli reální pacienti, avšak pacienti zařazení po uplynutí čtyř měsíců bez jakékoli kontrolní návštěvy v centru, byli zcela vymyšlení. Je otázkou, zda by se podvodného jednání dopustil zkoušející také, kdyby provádění klinického hodnocení bylo pravidelně a řádně kontrolováno.

Pravidelně musí probíhat také kontrola dat shromažďovaných z klinických center. V dnešní technické době má zadavatel dostupné prostředky prověřit již v procesu kumulování dat soulad mezi jednotlivými centry a odhalit včas, zda se některé z nich v prezentovaných výsledcích nápadně neodlišuje. Z několika osobních zkušeností vyplývá, že se informace odhalí, avšak až při závěrečném vyhodnocování dat, kdy už je na jakoukoli nápravu pozdě.

Z diskusí se statistiky, kteří se zabývají zpracováním dat z klinického hodnocení, vyplývá, že je průběžné vyhodnocování akumulujících se výsledků, zejména v případech, ve kterých by jejich znalost mohla vést ke změnám v designu klinického

hodnocení, problematické, protože může jít o konflikt s požadavkem na předem plánované prospektivní klinické hodnocení. Další námitkou statistiků bývá, že detekce rozdílů mezi centry není možná, protože klinické hodnocení není navrženo na detekci interakce mezi centry, ale na detekci rozdílů mezi léčbami. Obávám statistiků lze z odborného hlediska porozumět, avšak z vlastní praxe vím, že detekovat rozdíly mezi centry není složité. Účelem odhalení signifikantních rozdílů není změna navrženého klinického hodnocení v jeho průběhu, ale včasné odhalení případného podvodného jednání jedinců. Zjištění, že výsledky některého centra významně hovoří ve prospěch jiné léčby než v ostatních centrech, musí být alarmující. Případně jako příklad uvedu další zkušenost z praxe, kdy byli všichni pacienti v jednom klinickém centru zcela vyléčeni nezávisle na tom, zda užívali hodnocený léčivý přípravek, srovnávací léčivý přípravek či placebo.

Dalším alarmujícím zjištěním musí být situace, kdy se v některém centru nevyskytnou žádné nežádoucí příhody v kontrastu s jinými centry. V praxi jsem se setkala s případy, kdy během dlouhodobého klinického hodnocení byli například onkologičtí pacienti v několika centrech ve stejném státě více než dva roky bez jakékoli nežádoucí příhody. Uvážíme-li, že za nežádoucí příhodu je považována jakákoli nepříznivá změna zdravotního stavu bez ohledu na to, zda může souviset s podáním léčivého přípravku (například chřipka, střevní potíže, bolest hlavy apod.), byly reportované výsledky značně neobvyklé. Ve zdravotní dokumentaci subjektů hodnocení byla při následné kontrole nalezena řada nežádoucích příhod, včetně závažných. Žádné z uvedených příkladů z mé praxe nebyly odhaleny odpovědnými pracovníky zadavatele v průběhu klinického hodnocení, nýbrž až v průběhu GCP auditů. Lze tedy jednoznačně konstatovat, že kontrola zadavatele byla zcela nedostačující.

Doporučení:

Z uvedených případů je patrné, že kontrola provádění klinického hodnocení je mnohdy nedostatečná. Je nutné průběžně a důsledně kontrolovat všechny účastníky klinického hodnocení a pravidelně ověřovat, zda jsou požadavky stanovené studijním protokolem striktně dodržovány a zda je klinické hodnocení prováděno v souladu s platnou legislativou a pokyny správné klinické praxe. Následky nedostatečné kontroly zkoušejících, monitorů a dat jsou závažné a představují v konečném důsledku

pro zadavatele zcela jistě více finančních ztrát než finance vynaložené na pravidelnou a účinnou kontrolu.

Zadavatelé, kteří delegují monitorovací aktivity na smluvní výzkumnou organizaci, musí pravidelně kontrolovat, zda je plnění delegovaných činností dostačující. Je nutné zajistit zavedení a udržování funkčních systémů zabezpečování a řízení jakosti a pravidelně vyhodnocovat jejich účinnost v návaznosti na nálezy pozorované v centrech. Jeden z důležitých a nenahraditelných způsobů účinné kontroly všech zúčastněných představuje nezávislý GCP audit provedený v krátkém časovém intervalu po zařazení prvních subjektů hodnocení, kdy je případná náprava odhalených nedostatků ještě možná.

- **Nadměrný nátlak na zkoušející**

Je pochopitelné, že se zadavatelé snaží ukončit klinické hodnocení v plánovaném termínu. Nezřídka se ovšem stává, že potřebný počet subjektů hodnocení není v navrhovaném období dosažen a zadavatelé se snaží za každou cenu získat další vhodné pacienty. Někdy se dodatečně zařazují nová klinická centra, která při prvním přísnějším výběru nebyla považována za vhodná. Jindy se rozesílají dopisy zkoušejícím, ve kterých jsou vyzýváni k dalšímu, ale především rychlému, zařazování nových pacientů. Takový nátlak obvykle vede k zařazení pacientů nevhodných a je potřeba mu předcházet. Náhlé zařazení 80 subjektů hodnocení v průběhu dvou měsíců zkoušejícím v malém městě musí každého odpovědného studijního manažera vést k prozkoumání validity dat. Ze své osobní zkušenosti získané v průběhu GCP auditů mohu potvrdit, že se tak ovšem nestalo. Naopak, zkoušejícího snaha byla zadavatelem hodnocena pozitivně. V průběhu auditu a následného ověření dat se však potvrdilo, že většina zařazených pacientů, jak již bylo uvedeno, nebyla reálná.

Doporučení:

Kombinace nátlaku na zkoušející a nedostatečná kontrola mohou vést k zařazování nevhodných subjektů hodnocení a k podvodnému jednání. Je proto potřeba, aby se již při plánování klinického hodnocení počítalo s možností, že zařazení požadovaného počtu subjektů hodnocení může trvat delší než plánovaný čas a mít předem připravené scénáře možných postupů. Vyvíjet jakýkoli nátlak na klinická centra je nesprávná

varianta, která má často za následek nevalidní data z klinického hodnocení. Při neobvyklém či náhlém zařazení podezřelého množství subjektů hodnocení je potřeba ihned provést kontrolu dat nejen v databázi, ale také v klinickém centru.

- **Nepřiměřená zátěž monitorů**

Často se lze setkat s nepřiměřeným počtem klinických center, za která je odpovědný jeden monitor. Následkem nemůže být nic jiného než nedostatečná frekvence monitorovacích návštěv v centrech, nedostatečná příprava na monitorování, s tím související nedůslednost při monitorování a nedostatečné zaznamenávání a hlášení nálezů z monitorovacích návštěv. Při diskusích s přetíženými monitory vyplynulo, že své nadřizené opakovaně o své přetíženosti informují, mnohdy jim je dokonce přislíbena promptní řešení situace, nicméně situace dlouhodobě přetrvává. Zarážející je, že v některých případech jsou odpovědní nadřizení monitorů dokonce ochotnější tolerovat menší frekvenci návštěv, než je určeno studijním protokolem, jako i opožděné a nevalné reportování monitorů, než aby byl přijat další monitor, který by jistě znamenal finanční náklady navíc. Následky nedostatečného monitorování mohou ovšem pro zadavatele znamenat daleko více finančních ztrát, protože často končí podvodným jednáním rozličných účastníků klinického hodnocení. Připomeňme, že nedostatečná kvalita monitorování byla ve výzkumném šetření pozorována při 85,7 % odhalených podvodných jednání.

Doporučení:

Je nutné pravidelně sledovat počet monitorovacích návštěv jednotlivých monitorů v klinických centrech a zajistit, aby frekvence návštěv odpovídala požadavkům uvedeným ve studijní dokumentaci. Je taktéž potřeba, aby monitorovací zprávy z návštěv monitorů v klinických centrech nebyly považovány za nutné zlo, ale aby byly reportované nálezy pravidelně vyhodnocovány.

- **Validita patientských deníčků**

Jeden z největších problémů, který je z výzkumného šetření zřejmý, je používání patientských deníčků. Data z deníčků, která jsou vyplněna přímo pacienty, mají zcela jistě nenahraditelnou cenu. Je ovšem potřeba zvážit, jak závažné je riziko, že data

nebudou vyplňována pacienty, ale studijním týmem. Jakou vypovídající hodnotu mají data smyšlená a jak mohou být nebezpečná v případě, že budou použita pro následný proces při zaregistrování léčiva a především v průběhu jeho běžného použití v klinické praxi. V průběhu GCP auditů jsem se opakovaně setkala s rozličnými neoprávněnými manipulacemi s daty v patientských deníčkách, od poupravení dat, která byla vytvořena pacienty v papírových deníčkách, až po úplné vytvoření dat v deníčkách elektronických. Zkoušející mají tendence považovat údaje hlášené pacienty za nedůležité pro vědecký výzkum. Případně nedůvěřují pacientům, v některých případech nepochybně oprávněně, že vyplnění elektronického deníčku pacienti zvládnou a vyplňují údaje místo nich. Považuje-li odpovědný zástupce zadavatele použití údajů z patientských deníčků za důležité pro vyhodnocení výsledků klinického hodnocení, pak je nutné si již při navrhování klinického hodnocení uvědomit, kteří pacienti jsou schopni vyplnit například elektronický deníček. Případy, ve kterých pacienti ve věku 80 let a více vyplňují elektronické deníčky denně bez jakéhokoli tréninku, vzbuzují podezření a opět je v takových případech nutná pravidelná kontrola údajů.

Ze své praxe uvedu příklady, kdy byly všechny elektronické deníčky vyplňovány studijním týmem, a k odhalení došlo srovnáním časových údajů, ve kterých se do deníčků zaznamenávala data určena k vyhodnocení. Pro všechny subjekty hodnocení na sebe čas navazoval po minutách, navíc každý den v odlišné ranní a večerní hodiny. Pacienti byli různé věkové kategorie (věk 23–87 let), nelze tedy předpokládat, že měli stejný denní režim. Pro ilustraci jsou v tabulce č. 46 uvedené časy, kdy byly údaje jednotlivými pacienty (či někým jiným) zaznamenány do elektronických deníčků, a které byly odhaleny během GCP auditu.

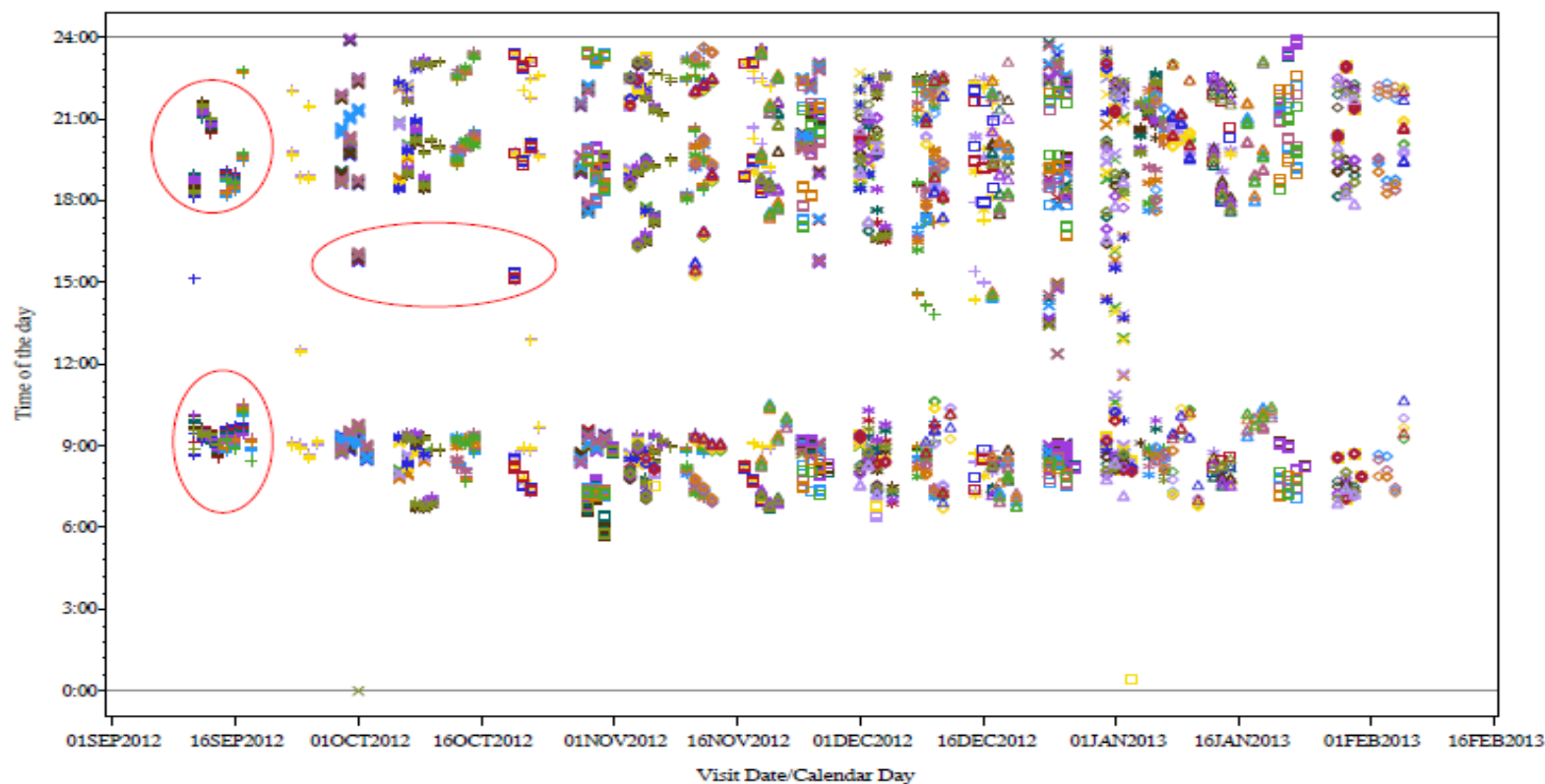
Tabulka 46: Sporná data týkající se času vkládání záznamů do elektronických deníčků osmi pacientů zařazených do klinického hodnocení ve stejný den. Při porovnání je evidentní časová návaznost vkládání údajů do deníčků mezi jednotlivými subjekty hodnocení (SH): SH č. 6: **7:02-7:04**, pokračovalo vložení údajů pro SH č. 8: **7:06-7:08**, dále pro SH č. 7: **7:10-7:13**, pro SH č. 5: **7:14-7:17** a nakonec pro SH č. 2: **7:19-7:22**. Po cca půl hodinové pauze pokračovalo vkládání údajů pro SH č. 1: **7:58-8:02**, dále pro SH č. 4: **8:05-8:10**, SH č. 3: **8:13-8:21**, SH č. 1: **8:23-8:25**, SH č. 2: **8:27-8:29**, SH č. 4: **8:31-8:33**. Analogie časové návaznosti vkládání dat je zjevná také ve večerních a nočních hodinách: SH č. 8: **19:14-19:17**, SH č. 6: **19:19-19:22**, SH č. 7: **19:24-19:28**, SH č. 5: **19:30-19:35**. SH č. 3: **22:56-23:01**, SH č. 4: **23:03-23:07**, SH č. 1: **23:09-23:12**, SH č. 2: **23:14-23:19**, SH č. 6: **23:21-23:22**, SH č. 8: **23:24-23:25**, SH č. 5: **23:27-23:28**, SH č. 7: **23:31-23:32**. Pro datum a čísla subjektů hodnocení bylo z důvodů zachování důvěrnosti údajů použito kódování.

| Subjekt hodnocení č. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Datum | 1.1. 20xx | 1.1. 20xx | 1.1. 20xx | 1.1. 20xx | 1.1. 20xx | 1.1. 20xx | 1.1. 20xx | 1.1. 20xx |
| Čas vkládání požadovaných údajů do elektronického deníčku | 7:58 | 7:19 | 8:13 | 8:05 | 7:14 | 7:02 | 7:10 | 7:06 |
| | 7:59 | 7:20 | 8:14 | 8:06 | 7:15 | 7:02 | 7:11 | 7:06 |
| | 8:00 | 7:21 | 8:15 | 8:07 | 7:15 | 7:03 | 7:11 | 7:07 |
| | 8:01 | 7:22 | 8:16 | 8:08 | 7:16 | 7:03 | 7:12 | 7:08 |
| | 8:02 | | 8:17 | 8:09 | 7:17 | 7:04 | 7:13 | |
| | | 8:27 | 8:18 | 8:10 | 19:30 | 19:19 | 19:24 | 19:14 |
| | 8:23 | 8:28 | 8:19 | | 19:31 | 19:19 | 19:25 | 19:14 |
| | 8:25 | 8:28 | 8:20 | 8:31 | 19:32 | 19:20 | 19:26 | 19:15 |
| | 8:25 | 8:29 | 8:21 | 8:32 | 19:33 | 19:20 | 19:27 | 19:16 |
| | | | | 8:33 | 19:34 | 19:21 | 19:27 | 19:16 |
| | | | | | 19:35 | 19:21 | 19:28 | 19:17 |
| | | | | | | 19:22 | | 19:17 |
| | 23:09 | 23:14 | 22:56 | 23:03 | 23:27 | 23:21 | 23:31 | 23:24 |
| | 23:10 | 23:15 | 22:57 | 23:04 | 23:28 | 23:22 | 23:32 | 23:25 |
| | 23:11 | 23:15 | 22:58 | 23:05 | | | | |
| | 23:12 | 23:16 | 22:59 | 23:06 | | | | |
| | 23:12 | 23:17 | 23:00 | 23:07 | | | | |
| | | 23:18 | 23:00 | 23:07 | | | | |
| | | 23:19 | 23:01 | | | | | |

Na obrázku č. 1 je grafické znázornění vyhotovené zadavatelem v návaznosti na suspektní pozorování během GCP auditu, kde je kumulování časů zaznamenávání dat jednotlivými pacienty (či někým jiným) evidentní.

V jiném centru bylo vystopování analogie zaznamenávání dat poněkud složitější, avšak při zjištění, že žádný ze subjektů hodnocení (věk 26–83 let) neobdržel žádný trénink k používání elektronického diáře, bylo podezření namístě. Nakonec bylo odhaleno, že studijní tým si mezi sebou rozdělil pacienty a po ověření časových údajů při vkládání dat pro jednotlivé členy týmu se opět jednoznačně potvrdila časová návaznost.

Obrázek 1: Grafické znázornění časových údajů každodenního vkládání dat do elektronických deníčků různých pacientů v období pěti měsíců v jednom centru. Barevné znaky představují jednotlivé subjekty hodnocení. Celkem bylo použito 71 rozličných barevných znaků pro 71 subjektů hodnocení, osa x znázorňuje dny ve sledovaném období, osa y znázorňuje čas v průběhu dne. Kumulování časů vkládání dat pro různé subjekty hodnocení je evidentní. Pozoruhodné je, že po provedení auditu bylo vkládání dat na krátké období (prosinec až leden) více rozložené v průběhu celého dne, avšak když se po auditu delší dobu zkoušejícímu nikdo nezval s žádným podezřením, vrátil se k původním praktikám. Grafické znázornění bylo vyhotoveno zadavatelem po upozornění na suspektní data po provedení GCP auditu a charakter dat byl zcela odlišný od znázornění vyhotovených pro jiná centra v jiných státech.



Papírové deníčky jsou však také velmi častým zdrojem podvodného jednání. Na obrázku č. 2 je uveden příklad opakované manipulace s daty zkoušejícím. Údaj vložen pacientem byl pro zkoušejícího nevyhovující, protože pacient nesplňoval zařazovací a vylučovací kritéria a nemohl být zařazen do klinického hodnocení. Poupravením údajů tak, aby vyhovovaly požadavkům studijního protokolu, mohl být pacient zařazen.

Obrázek 2: Ukázka manipulace dat v papírovém patientském deníčku. Údaje vloženy pacientem byly zkoušejícím upraveny tak, aby pacient splnil zařazovací a vylučovací kritéria a celkový objem sledovaného parametru během pozorované doby nepřekročil požadovanou hodnotu. Např. 450 ml bylo změněno na 45 ml, 440 ml bylo změněno na 140 ml, 240 ml na 80 ml apod. Ukázka byla pořízena v průběhu GCP auditu.

| Zeit (00:00-23:59) | Uriniert (X) | Volumen (ml) |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| 06:30 Std min | <input checked="" type="checkbox"/> | 450 |
| 07:30 Std min | <input checked="" type="checkbox"/> | 450 |
| 08:00 Std min | <input checked="" type="checkbox"/> | 240 |
| 09:00 Std min | <input checked="" type="checkbox"/> | 440 |
| 11:00 Std min | <input checked="" type="checkbox"/> | 240 |
| 12:30 Std min | <input checked="" type="checkbox"/> | 240 45 |
| 13:00 Std min | <input checked="" type="checkbox"/> | 440 |
| 15:00 Std min | <input checked="" type="checkbox"/> | 140 |
| 16:00 Std min | <input checked="" type="checkbox"/> | 240 140 |
| 18:00 Std min | <input checked="" type="checkbox"/> | 440 |
| 19:00 Std min | <input checked="" type="checkbox"/> | 140 |
| 20:30 Std min | <input type="checkbox"/> | 430 |

| Zeit (00.00-23.59) | Uriniert (X) | Volumen (ml) | In |
|-----------------------|-------------------------------------|-----------------|-----|
| 06:40 | <input checked="" type="checkbox"/> | 250 | |
| 07:00 | <input checked="" type="checkbox"/> | 130 | |
| 08:30 | <input type="checkbox"/> | 110 | 110 |
| 09:30 | <input checked="" type="checkbox"/> | 80 | 80 |
| 10:00 | <input checked="" type="checkbox"/> | 80 | 80 |
| 11:30 | <input type="checkbox"/> | 130 | |
| 12:30 | <input checked="" type="checkbox"/> | 110 | 110 |
| 13:00 | <input checked="" type="checkbox"/> | 130 | 130 |
| 14:00 | <input checked="" type="checkbox"/> | 220 | |
| 15:30 | <input checked="" type="checkbox"/> | 140 | |
| 17:00 | <input checked="" type="checkbox"/> | 300 | |
| 18:30 | <input checked="" type="checkbox"/> | 120 | |

| Zeit (00.00-23.59) | Uriniert (X) | Volumen (ml) | In |
|-----------------------|-------------------------------------|-----------------|-----|
| 21:30 | <input checked="" type="checkbox"/> | 44 | 044 |
| 22:30 | <input checked="" type="checkbox"/> | | |
| 23:30 | <input checked="" type="checkbox"/> | | |

Doporučení:

Pravidelná kontrola dat z patientských deníčků se jeví jako stěžejní. Existuje celá řada technických možností, které umožní provádění účinné kontroly zaznamenávaných údajů. Uvedme například zpracování dat způsobem uvedeným na obrázku č. 1, při kterém byly v každém centru jednotlivě srovnány údaje, které nejsou předmětem pozorování v klinickém hodnocení, avšak mají významnou vypovídající hodnotu o validitě dat (např. čas vkládání údajů pacienty). Většinou se totiž analyzují pouze indikátory důležité pro výsledky klinického hodnocení.

Kontrola však musí probíhat pravidelně a na všech úrovních, monitorem počínaje, přes data manažera, odpovědného manažera klinického hodnocení, až po GCP auditory a inspektory regulačních autorit.

Je nutné, aby byla kontrola realizována již při provádění klinického hodnocení, kdy dochází ke shromažďování dat, nikoli až při závěrečném zpracování, kdy už lze pouze konstatovat, že data nejsou validní. Připomeňme na tomto místě naléhavé doporučení P. L. Landsberga k odpovědnému jednání: „Povinnost jednat je vždy povinnost jednat včas.“^{46, s. 1}

Další možností ověření, zda jsou údaje do elektronických deníčků vložené pacienty, je určení přesné polohy elektronických deníčků ve spolupráci s poskytovatelem služby (mobilním operátorem).

2. Pozorovaná úskalí a doporučení pro etické komise:

- **Diskutabilní trvalý dohled a průběžný dozor**

V kapitole 4.7.3 bylo upozorněno, že se dnes etické komise ustavené při zdravotnických zařízeních věnují pouze posuzování a schvalování plánovaných výzkumných projektů. Podle zásad správné klinické praxe však etické komise mají také chránit práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení. Podle Článku 3.1.4 Směrnice správné klinické praxe ICH E6 musí etická komise „provádět trvalý dohled nad každým probíhajícím klinickým hodnocením v intervalech přiměřených stupni rizika pro lidské subjekty, minimálně však jedenkrát ročně“.³² Průběžný dozor je jednoznačně stanoven také v Článku 3.3, podle kterého musí „etická komise stanovit, písemně dokumentovat a dodržovat své postupy, které mají zahrnovat provádění

úvodního posouzení i průběžného dohledu nad klinickým hodnocením (Článek 3.3.3) a určení přiměřené frekvence průběžného dozoru“ (Článek 3.3.4)³²

Nabízí se k diskusi otázka, co je považováno za trvalý dohled a průběžný dozor. Po vydání úvodního souhlasného stanoviska se v současné praxi jedná především o posuzování aktualizovaných dokumentů, například dodatků protokolu, nových verzí informací pro pacienty a informovaných souhlasů, aktualizované verze souboru informací pro zkoušející apod., ke kterým etické komise vyjadřují své stanovisko. Od zkoušejících jsou nejméně jednou ročně vyžadovány zprávy o průběhu klinického hodnocení, které obvykle vypracovává zadavatel. Výjimku tvoří klinická hodnocení, ve kterých jsou subjekty hodnocení nezletilí, kdy je průběžná zpráva vyžadována jednou za půl roku. Zadavatel je povinen nejméně jednou ročně poskytnout etické komisi vývojovou zprávu o bezpečnosti léčivého přípravku a také hlášení o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky ve lhůtách stanových příslušnými právními normami. Lze však uvedené poskytování zpráv a hlášení považovat za trvalý dohled a průběžný dozor, když členové etické komise vůbec netuší, co se reálně děje v centru u zkoušejícího? Etické komise bez kontroly v klinických centrech nemohou disponovat informacemi o dodržování zásad správné klinické praxe, o zařazení pouze vhodných pacientů do klinického hodnocení a o celé řadě dalších eticky sporných situacích. Bez uvedených informací si lze jen stěží představit adekvátní a účinný dohled nad prováděním klinického hodnocení.

Etické komise se jistě snaží vykonávat svou činnost co nejlépe, jsou však v současnosti zavaleni administrativou a dohled provádí z poskytnutých dokumentů, nikoli u zkoušejících. Kontrola hlášených údajů má nepochybně také smysl, je potřeba však dbát, aby dozor dokumentů nehraničil s formalismem. Členové etických komisí jsou odborníci a svou práci vykonávají odpovědně, je ovšem nutné zajistit, aby svým účinným dohledem nad prováděním klinického hodnocení reálně chránili práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení. Patrně si však ani nejsou vědomi, jak je nepoctivé jednání v klinických hodnoceních v současnosti rozšířené.

Ve schvalovacím procesu nejnovější verze Helsinské deklarace jsem loni písemně upozornila pracovní výbor odpovědný za připomínkové řízení na nedostatečnou formulaci týkající se problematiky dozoru. V Článku 23 Helsinské deklarace je uvedeno, že „etická komise musí mít právo kontrolovat probíhající klinická hodnocení“⁹⁸. Formulaci ustanovení považuji za nedostačující, protože etická komise má podle Směrnice správné klinické praxe ICH E6 nikoli pouze právo, nýbrž

povinnost dohledu nad probíhajícím klinickým hodnocením. Navrhovaná verze však byla přes připomínky odborné veřejnosti schválena v původním znění. Uvědomuji si, že aktivní kontrola by pro etické komise znamenala problém nedostatku lidských zdrojů a zátěž finanční povahy. Personální problém kontrolní činnosti by mohl být řešen externími spolupracovníky a finanční otázka zvýšením poplatku za projednání klinického hodnocení ve schvalovacím řízení.

Členům etické komise ustavené při zdravotnickém zařízení v místě provádění klinického hodnocení jsou zkoušející mnohdy známí jako odborníci a aktivní dozor etických komisí v klinických centrech by patrně představoval účinné preventivní opatření při eliminaci podvodného jednání zkoušejících. V mnoha případech však členové etické komise důvěřují známému zkoušejícímu, jeho odborné činnosti si váží a mohou kontrolu známého odborníka považovat za nedůstojnou. Také právě proto je potřeba provádět kontroly rutinně a pravidelně, aby se staly zvyklostí a samozřejmostí.

Doporučení:

Je nutné upozorňovat etické komise na odhalené případy podvodného jednání, aby si jejich členové byli vědomi, jak častá jsou rizika podvodů v klinickém hodnocení. Členům etických komisí je nutné poskytnout adekvátní trénink, jak kontrolní činnost v praxi provádět. V neposlední řadě doporučuji v odborných kruzích diskutovat naléhavou a aktuální otázku aktivního dohledu etických komisí nad prováděním klinického hodnocení přímo u zkoušejících.

3. Pozorovaná úskalí a doporučení pro regulační autority:

- **Nedostatečná kontrolní činnost**

V kapitolách 2.6.1 a 2.6.2, které jsou věnovány GCP inspekcím provedeným SÚKL a EMA, je upozorněno na nízký celkový počet GCP inspekcí, které byly provedeny u zkoušejících regulačními autoritami v České republice a v Evropě. Nízkým počtem GCP inspekcí provedených v regionech Asie a Afriky se zabývají kapitoly 2.6.2 a 2.6.3. Připomeňme, že celkové množství probíhajících klinických hodnocení v České republice ke dni 29. 1. 2014 je podle databáze SÚKL 1 161 (schválených

v období od 31. 12. 2007). Pouze sedm (7) GCP inspekci z celkového počtu 23 v roce 2012 bylo provedeno v místě hodnocení, což činí přibližně 30,43 % z celkového počtu GCP inspekci a 0,6 % z celkového počtu klinických hodnocení probíhajících v České republice. Z vyjádření odpovědných pracovníků SÚKL k dotazu, zda považují provedený počet inspekci správné klinické praxe za dostačující, vyplývá, že si odpovědní pracovníci jsou plně vědomi nízkého počtu provedených GCP inspekci. Jejich počet však odpovídal personálním možnostem SÚKL a cílům pro rok 2012. Z jejich odpovědi dále vyplývá, že v průběhu roku 2013 došlo k posílení inspekčního týmu SÚKL a další posilování je naplánováno. Nynější ředitel SÚKL (tedy březen 2014), který je řízením instituce pověřen dočasně, plánuje podle svého prohlášení zvýšit aktivitu SÚKL v dozorových činnostech, což je pozitivní zpráva.

S podobným problémem se potýkají národní regulační autority taktéž v dalších státech a personální zajištění dozorové činnosti představuje významný problém rovněž pro evropskou regulační autoritu EMA. Ze své zkušenosti uvedu příklad, kdy v jednom z evropských států zadavatel nahlásil regulační autoritě podvodné jednání zkoušejícího, odpověď regulačního úřadu však zněla, že se konkrétním případem nebude příslušná regulační autorita zabývat, protože k tomu nemá možnosti.

Při srovnání kvality provádění klinického hodnocení v průběhu GCP auditů v klinických centrech, v nichž byla provedena GCP inspekce, s centry, která nebyla kontrolována inspekci regulačních autorit, jednoznačně plyne, že GCP inspekce představují účinný způsob zajištění kvality a bezpečnosti léčivých přípravků. Nezbyvá než dodat, že aby byl dohled efektivní, musí být pravidelný a ve frekvencích odpovídajících počtu klinických hodnocení v regionu. Pouze tak se může stát účinnou metodou prevence a odhalení podvodných postupů.

Doporučení:

Je evidentní, že nedostatek lidských zdrojů tvoří závažný problém při vykonávání adekvátního dohledu nad prováděním klinického hodnocení jak pro etické komise, tak pro regulační autority. Je proto potřeba, aby byla nepříznivá situace odpovědnými pracovníky řešena. Jedním ze způsobů se nabízí využití externích spolupracovníků.

Je potřeba také zvážit a diskutovat možnost zavedení obdobného diskvalifikačního postupu se zveřejněním databáze diskvalifikovaných zkoušejících, jaký je zaveden v USA, a který uvádím v kapitole 3.7.¹¹

4. Nové poznatky získané v průběhu výzkumného šetření využitelné v praxi

- **Kontrola patientských deníčků**

Z výsledků výzkumného šetření vyplynulo, že největší počet podvodných jednání byl odhalen v klinických hodnoceních, jejichž součástí byly patientské deníčky. Jde nepochybně o oblast, která je v průběhu provádění kontroly zanedbávaná, protože monitoři v průběhu svých monitorovacích návštěv v centru ověřují především soulad údajů zaznamenaných v záznamových listech subjektů hodnocení s údaji uvedenými ve zdrojové dokumentaci a k ověření údajů v elektronických deníčkách nezbývá dostatek času. GCP auditoři a inspektoři v průběhu auditů a inspekci obvykle nemají k databázi, která obsahuje údaje uvedené v elektronických deníčkách přístup. Zpracovatelé dat většinou zpracovávají údaje až po ukončení klinického hodnocení.

Jednoznačně se však ukázalo, že pravidelná kontrola patientských deníčků je nutná. Je potřeba vést monitory ke kontrole zaznamenávaných údajů a k jejich srovnávání mezi subjekty hodnocení. Neméně důležitá je kontrola, zda a jak dlouho probíhalo zaškolení subjektů hodnocení pro používání deníčků. Z mých zkušeností vyplývá, že není neobvyklé, že nebylo provedeno žádné jejich školení, což musí vzbudit u monitora pochybnost. Je velmi nepravděpodobné, že by pacienti všech věkových kategorií neměli bez adekvátního tréninku s používáním elektronického deníčku žádné potíže. Z výzkumného šetření vyplynulo, že je potřeba srovnávat také data, která nejsou předmětem pozorování v klinickém hodnocení, avšak mají významnou vypovídající hodnotu o validitě dat (např. srovnání časových údajů, ve kterých se zaznamenávala data do deníčků, mezi subjekty hodnocení v jednom centru).

K účinné kontrole elektronických deníčků v průběhu GCP auditů a inspekci je potřeba zajistit k deníčkům přístup, což je pro GCP auditory a inspektory v klinickém centru obvykle obtížné. Je proto nutné myslet na zajištění přístupu již při přípravě na audit/inspekci, protože uvážíme-li, že GCP audit či inspekce trvá v klinickém centru obvykle dva až tři dny, na zajišťování přístupu v průběhu auditu/inspekce bývá již pozdě.

- **Kontrola laboratorních výsledků, EKG záznamů**

Při zběžné kontrole laboratorních výsledků mě občas zarazí, že u stejného pacienta dojde ke změně hodnoty některých krevních parametrů v průběhu navazujících kontrolních návštěv způsobem, který neodpovídá fyziologickému chování daných parametrů. Uvedme příklad glykovaného hemoglobinu, jehož hladina se nemůže podstatně změnit v průběhu týdne. Monitorování laboratorních výsledků v klinickém centru však většinou spočívá pouze v kontrole hodnot nad referenční rámec a kontroly podpisu a data odpovědné osoby, která posoudila, zda se jedná o klinicky signifikantní nález či nikoli. Nad možností či nemožností jednotlivých parametrů se však nikdo nezamýšlí.

Podobná je situace s EKG záznamy, které jsou občas při srovnání u téhož pacienta mezi jeho různými návštěvami, taktéž nepravděpodobné.

Doporučuji proto, aby byly již při kontrole v klinickém centru, případně také v centrální laboratoři, srovnávány laboratorní hodnoty a EKG záznamy mezi různými návštěvami téhož pacienta nikoli pouze u hodnot, které nejsou v referenčních mezích, ale také u fyziologických hodnot k odhalení nepravděpodobných a suspektních změn, které mohou upozornit na podvodné jednání.

7 DISKUSE

Pozorovaná etická dilemata v klinickém hodnocení léčivých přípravků

- **Problematika etického vnímání**

Z výzkumného šetření vyplývá, že při kontrole kvality provádění klinického hodnocení není odhalením podvodného jednání ničím neobvyklým. Výskyt podvodů ve 13,1 % ze všech auditovaných klinických hodnocení považují za významný. Pozoruhodné je také zjištění, že při rutinních GCP auditech je výskyt podvodů cca 5,5 %, avšak při vyžádaných GCP auditech bylo podvodné jednání potvrzeno dokonce v cca 56,3 %. Pozorovaný stav jednoznačně poukazuje na důležitou roli průběžné kontroly dat a hlášení podezřelých okolností, které k vyžádaným auditům vedou. Jak již bylo uvedeno v kapitole 3.8, aktivní hlášení suspektního podvodného jednání informátory (angl. »whistleblowers«), nejsou v našich podmínkách obvyklá. Připomeňme však, že většina neetických vědeckých výzkumů na lidských subjektech byla odhalena právě pomocí informátorů. Za všechny uvedme známý případ Tuskegee Syphilis study.⁹¹

Je nepochybně správné na problematiku podvodů v klinických hodnoceních upozorňovat a diskutovat ji. Rozhodující je však zvyšování etického povědomí jedinců a probouzení vnitřní odpovědnosti k morální povinnosti aktivně se postavit proti zlu. Jak toho ale docílit? Kde a kdy začít s výchovou etického vnímání? Jaké místo zajímá etická výchova či výuka etiky v dnešním světě plném nemorálních činů a jak je respektována? Naléhavé otázky, které představují palčivý problém. Mohlo by se zdát, že v dnešní společnosti je pro jedince největší motivací uspokojování svých vlastních materiálních zájmů. Avšak i vidině finančního prospěchu dokáže jedinec odolat, pokud dokáže vnímat pocit viny a uvědomit si riziko hanby. A právě na schopnosti jedince cítit se provinile, lze postavit mravní působení společnosti, v našem případě především té odborné. Kdysi měli lidé respekt před Bohem, později případně strach z totality. Co však může jedince dnešní doby bez uznávání (či strachu z) jakékoli autority přimět k tomu, aby pocíťoval vinu? Patrně poznání vlastní hodnoty a poznání obecně uznávaných hodnot ve společnosti. Je tedy potřeba vést jedince k poznávání skutečných společensky uznávaných hodnot a k návaznému

budování individuálního hodnotového systému, nikoli pouze mravní hodnoty „kázat“ či vytvářet další a další etické kodexy. Jisté je, že jen morálně vyspělá společnost, ve které je čestné a poctivé jednání považováno za normu, může mít schopnost vzoru a i následování. Pouze poznání sama sebe a své hodnoty do takové míry, aby si člověk při každém svém činu mohl vážit sám sebe, pomůže překonávat pokušení, odolávat sobeckým tužbám a nesledovat pouze vlastní zájem, bez ohledu na následky pro jiné. Podvodné jednání je ukázkou bezohlednosti vůči druhým, kteří mnohdy v dobré víře očekávají čestné jednání. Uvědomují si vůbec aktéři podvodného jednání důsledky svého počínání a možné ublížení, které mohou způsobit? Při auditech se dotazují konkrétních osob, zda si jsou vědomi své odpovědnosti, například za ohrožení bezpečnosti a zdraví subjektů hodnocení. Je zarážející, jak častá je negativní odpověď.

Ve výzkumném šetření bylo pozorováno, že se podvodného jednání nejvíce dopouštěli zkoušející a spoluzkoušející. Tedy lékaři, jejichž posláním je v hippokratovské tradici zásada především neškodit: *primum non nocere*. Zamyšlení se nad pozorovanými důvody, které vedou lékaře k podvodnému jednání, nás přivede k zjištění, že v obou sledovaných regionech jsou významné finanční a osobnostní důvody. Představuje snad osobní prospěch pro lékaře větší hodnotou než úcta a respekt okolí? Než čest, o kterou při odhalení podvodu přijdou? Nebo nepřijdou? Jak je to tedy se sdíleným systémem mravních hodnot v naší společnosti, morálkou jednotlivců a jejich etickým vnímáním? Jak již bylo v kapitole 3.2 uvedeno, společnost sice podvodná jednání v mravní rovině odsuzuje, avšak tím, že jsou viníci často nepotrestáni, se podvod stává do jisté míry tolerovanou součástí společenského života. Podvědomě s ním v podstatě počítáme. Zarážející zjištění, které nelze tolerovat, a při kterém musí zasáhnout společnost, v našem kontextu například prostřednictvím uznávaných lékařských/výzkumných osobností.

Za významnou složku v boji proti podvodům považují promyšlenou prevenci. Jistý vliv na zvyšování úrovně etického jednání může mít systematická výuka lékařské etiky, o které je pojednáno v kapitole 4.9.2 a zvyšování morální citlivosti mediků nejen při teoretické výchově, ale i v praxi. Tam by mohli být jejich spojenci ti neohrožení a poctiví lékaři, kteří veřejně kritizují nešvary, například podvody. Neméně důležitá je také postgraduální výuka lékařské etiky, která je v našich podmínkách zcela ojedinělá.

Etická problematika v podvodném jednání ve společnosti i ve výzkumu je

v obecné rovině zcela jednoznačně hodnocena jako nemorální a tudíž nesprávná. Složitější je, jak znovu uvést do odborného života i do společnosti tradiční hodnoty cti a také její ekvivalent, tedy ztrátu cti. Ve vzdělaném prostředí lékařů a výzkumníků je třeba neustále zdůrazňovat potřebu respektu k druhým, ale i k řešeným tématům a respektu k názoru druhých. V tom mohou sehrát pozitivní role příslušné individuální i institucionální autority, přispět mohou i etické kodexy a faktické možnosti mají členové etických komisí. Doplňme, že tam, kde se vyskytují nešvary, musí nastoupit zákon se svými jasně vymezenými sankcemi.

V kapitole 5.3 bylo pojednáno o vzájemné propojenosti etiky a práva a bylo zdůrazněno, že pouhé ustanovení etických pravidel není dostačující k zajištění toho, aby se jedinec svým jednáním nedopouštěl zla. Jednoznačným prostředkem k zajišťování funkčnosti etických principů v praxi jsou právní normy. V situacích, v nichž se etika nedovolala cti podvodníka, musí nastoupit právo. A právě právní postih za odhalené podvodné jednání představuje další důležitou součást prevence podvodů v klinickém hodnocení. Na rozličný postoj k podvodnému jednání a rozdílné postupy při jeho postihování v různých státech bylo upozorněno v kapitole 3.8. V našich podmínkách je právní postih v souvislosti s trestní odpovědností zkoušejícího za podvodné jednání v klinických hodnoceních neobvyklý a v oblasti postihů je tedy mnoho prostoru pro vylepšení. Nebudou-li podvody adekvátně postihovány, budou stále častější, protože selhává základní funkce práva, a totiž zajištění podpory mravnímu jednání a odsouzení zla. V našem kontextu se tedy jedná o vymahatelnou povinnost zdravotnických pracovníků jednat v souladu s etickými principy, o které je pojednáno v kapitole 5.3.

Podvodné jednání představuje významný celospolečenský problém a je potřeba, aby všichni odpovědní k němu zaujali postoj nulové tolerance. Jedním z prostředků je zvýšený dohled, který povede k včasnému rozpoznání i nepatrného odchýlení od etického jednání a následně k důslednému uplatňování sankcí.

- **Činnost etických komisí**

Dalším tématem k diskusi se nabízí taktéž problematika posuzování a schvalování dokumentů pro klinická hodnocení etickými komisemi. Jedná se nesporně o náročný proces, při kterém se mohou objevit různé problémy. Zdrojem jednoho z nich je například rozsah schvalované dokumentace, který může vést k tomu, že vlivem

administrativní zátěže zůstanou etické problémy výzkumného projektu nedetekované, případně řešené jen zčásti. Je potřeba dbát, aby vykonávaná kontrolní činnost etických komisí byla smysluplná, nikoli formální. Jaroslav Šetka si ve svém článku Zamyšlení nad prací etických komisí kladl řadu otázek nad reálným stavem a smyslem posuzování klinických hodnocení, například: „zda nezůstává pouze u formalit, zda mají komise informace, jak výzkum probíhá, jak byl ukončen a další“.⁸⁶

Další z problémů při posuzování výzkumného projektu mohou tvořit konflikt zájmů, nadstandardní vztahy předkladatele výzkumného projektu s některými členy etické komise, případně naopak, osobní spor či nevraživost některých osob. Ve své praxi jsem se nikoli ojediněle setkala v některých zemích s případy, kdy zkoušející jako řádný člen etické komise byl aktivně přítomen během hlasování o vydání souhlasného stanoviska pro klinické hodnocení, kterého byl sám předkladatelem. Nezbyvá než apelovat na zástupce zadavatelů, aby pravidelně kontrolovali seznam členů etických komisí a seznam členů přítomných v průběhu hlasování o klinickém hodnocení, případně si seznam aktivně vyžádali, v případě, že není k dispozici.

Problém vidím také v nedostatečném uvědomování si všech možných situací, které během výzkumného projektu mohou nastat, včetně možnosti profesního pochybení či podvodu. S tímto problémem úzce souvisí potřeba dostatečného dohledu také během probíhajícího výzkumného projektu, nikoli pouze v souvislosti se schvalovacím procesem, o kterém je pojednáno v kapitole 6.5. Na tomto místě je třeba také zdůraznit, že je nutné, aby všichni zúčastnění o každém podezření na podvodné jednání a o jeho odhalení informovali příslušnou etickou komisi, která má dohled nad prováděním klinického hodnocení v daném centru.

- **Proces získávání informovaného souhlasu**

Další významný etický problém v klinických hodnoceních představuje proces získávání informovaného souhlasu. Ve své praxi jsem se opakovaně setkala s různými nepoctivými praktikami při jeho získávání. Je zřejmé, že v případech, ve kterých je zkoušející motivován zařadit pacienta do klinického hodnocení, je schopen vést proces informovaného souhlasu takovým způsobem, aby pacient souhlasil. Není neobvyklé, že se často manipuluje rovněž s datem podepsání pacientem. V odborných kruzích různých zemí se proto hledají různá řešení, jak proces informovaného souhlasu optimalizovat a objektivizovat.

Nabízí se například řešení, aby informovaný souhlas vedl nezávislý lékař, který není na daném klinickém hodnocení zainteresován. V Turecku jsem se setkala s příkladem, kdy byli pacienti o klinickém hodnocení informováni nezávislým lékařem (angl. Informed Consent taker), který nesměl být členem studijního týmu při provádění klinického hodnocení. Jeho role spočívala pouze v informování potenciálních pacientů před jejich rozhodnutím o účasti v klinickém hodnocení. Nezávislý lékař byl adekvátně zaškolen o klinickém hodnocení a zásadách správné klinické praxe. Problém nastal v nejasnosti, zda zařadit nezávislého lékaře do formuláře určujícího práva a odpovědnosti jednotlivých členů týmu (angl. Delegation nebo Authorisation Log), protože důležité právě bylo, že nezávislý lékař nesměl být členem studijního týmu. Avšak získávání informovaného souhlasu představuje významnou odpovědnost související s klinickým hodnocením, proto bylo nakonec dohodnuto, že nezávislý lékař byl veden na samostatném formuláři s vyznačením pouze své specifické role.

Jiný příklad je z poměrně velkého zdravotnického zařízení ve Velké Británii, ve kterém bylo požadováno, aby příslušný lékař, který informuje pacienta před jeho zařazením do klinického hodnocení, absolvoval náležitý speciální kurz a získal pro tuto činnost příslušný certifikát. Proces informovaného souhlasu mohl provádět pouze certifikovaný lékař. Problém, který byl následně pozorován, spočíval v tom, že certifikovaní specialisté nebyli pokaždé odborníci v dané medicínské oblasti a na dotazy pacientů týkající se odborných záležitostí odpovídali zkoušející, kteří museli být při samotném procesu informovaného souhlasu nakonec také přítomni. Efekt takového postupu je přesto významný, přítomnost nezávislého lékaře minimalizuje možnost manipulace s informovaným souhlasem.

Uvedme ještě jeden aktuální příklad, který je v současnosti v odborných kruzích intenzivně diskutován. Regulační autorita v Indii (Central Drugs Standard Control Organization – CDSCO) vydala v lednu 2014 směrnici týkající se audio-vizuálního nahrávání procesu získávání informovaného souhlasu.²² Jedná se bezpochyby o účinné preventivní opatření, zejména v zemi, kde je kvalita provádění klinického hodnocení diskutabilní, a ve které neustále narůstá počet probíhajících klinických hodnocení. Jak bylo uvedeno v kapitolách 2.6.2 a 2.6.3, počet provedených GCP inspekcí u zkoušejících se v tomto regionu jeví jako nedostačující a dohled nad klinickými hodnoceními jako neadekvátní. Snaha o kontrolu procesu informovaného souhlasu je racionální, avšak nepochybně s sebou přinese množství

problémů.

Z uvedených zkušeností vyplývá, že si odpovědní pracovníci jsou vědomi nedostatků při získávání informovaného souhlasu a snaha o řešení problematiky je vnímána pozitivně. Je potřeba najít cestu, která bude eticky přijatelná a snadno proveditelná pro všechny zúčastněné.

- **Vliv finančních zájmů farmaceutických společností na provádění klinických hodnocení**

Často diskutovaný problém vlivu finančních zájmů farmaceutických společností na provádění klinických hodnocení má své opodstatnění. Přestože se dnes již lze setkat s případy, kdy se odpovědní pracovníci zadavatele snaží řešit odhalené podvodné jednání v průběhu klinického hodnocení eticky a právně správným způsobem, neustále přetrvává střet zájmů s marketingovým a obchodním oddělením společností. Mnohdy má podvádějící zkoušející postavení klíčového odborníka na trhu s léčivy a předepisuje nezanedbatelné množství léčivých přípravků dané farmaceutické společnosti. Ukončení spolupráce by znamenalo pro obchodní oddělení finanční ztráty z prodeje léčiv a z těchto důvodů často zůstává podvádějící zkoušející bez jakéhokoli postihu.

Je potřeba zajistit plnou nezávislost různých oddělení v rámci farmaceutických společností a stanovit konkrétní pracovní postupy, které je nutné dodržovat při odhalení podvodného jednání s vymezením jasné odpovědnosti konkrétních osob při jejich nedodržení.

ZÁVĚR

V předložené disertační práci jsem se soustředila zejména na etický pohled, který v souvislosti se svou odbornou praxí považuji za významnější. Ve výkladu právní problematiky jsem se vzhledem k jejímu rozsahu omezila na ucelený výčet platné legislativy, která se k danému tématu vztahuje, vzájemné propojení etických pravidel a právních norem a poukázání na zcela nedostačující právní řešení podvodného jednání v klinických hodnoceních v evropském regionu.

Vzhledem k tomu, že problematika podvodů v klinickém hodnocení nebyla dosud podle literatury zkoumána, nelze potvrdit shodu případně neshodu prezentovaných výsledků předloženého výzkumného šetření s žádným jiným výzkumem. Pozorované výsledky si žádají potvrzení navazujícími výzkumy.

Podle literatury však byly provedeny výzkumy týkající se příbuzné problematiky. Například výzkum, který se zabýval potřebou tréninku v klinickém výzkumu a znalostmi správné klinické praxe výzkumníků⁴⁸, dále výzkum vnímání vlivu auditů na účastníky výzkumu⁷¹ a další. Frekvencí výskytu podvodného jednání ve výzkumu obecně se zabývalo několik průzkumů a jejich meta-analýzu provedl D. Fanelli¹⁸, o které je více pojednáno v kapitole 3.4.

Ve svém výzkumném šetření jsem z důvodu nedostatku dostupných dat nehodnotila podvodná jednání, ke kterým může docházet ve farmaceutických společnostech a smluvních výzkumných organizacích. Téma, které je velmi aktuální a nepochybně představuje další možnost navazujícího výzkumu. Do této oblasti je možné zařadit také podvodná jednání, ke kterým dochází při zpracování dat, a kterých se mohou dopustit například data manažer, statistik či autor závěrečné zprávy z klinického hodnocení.

V odborných kruzích často diskutujeme problematiku podvodného jednání subjektů hodnocení. Existuje jen málo způsobů, jak odhalit podvod, kterého se dopouští právě tato skupina. Jedná se nepochybně o další oblast, která si rovněž zasluhuje navazující výzkum.

Vzhledem k tomu, že prezentované výsledky jsou získány pouze zpracováním mých vlastních zkušeností z GCP auditů, které jsem vykonala během své praxe, bylo by nepochybně hodnotné a přínosné, kdyby byly k dispozici výsledky také dalších auditorů, kteří mohou mít rozdílné zkušenosti.

V průběhu své výzkumné činnosti jsem narazila taktéž na „slepé“ cesty. Ukázalo se například, že účastníci klinických hodnocení nebyli ochotni kvůli obavám z prozrazení odpovídat na otázky týkající se jejich vlastních zkušeností s podvody, přestože se jednalo o anonymní dotazník.

Jako „slepá“ cesta se ukázalo také posuzováním vlivu úrovně a dostupnosti zdravotní péče na podvodná jednání v klinickém hodnocení a sledování indikátoru příjem lékaře. Vliv obou uvedených ukazovatelů na incidenci podvodného jednání v klinickém hodnocení nebyl prokázán.

Smyslem mého výzkumu bylo analyzovat údaje o podvodném jednání v klinickém hodnocení, které jsem získala v průběhů své desetileté praxe nezávislého klinického GCP auditora.

První cíl výzkumného šetření provést analýzu četnosti podvodů v klinickém hodnocení léčivých přípravků z daného vzorku shromážděných dat a identifikovat hlavní aktéry podvodů byl naplněn v kapitolách 6.4.1 a 6.4.2.

V kapitole 6.4.1 je uvedena analýza týkající se četnosti podvodů v klinickém hodnocení. Počet podvodů v klinických hodnoceních byl vyjádřen z celkového počtu GCP auditů provedených v období od roku 2008 do roku 2013. Státy, ve kterých byly provedeny GCP audity, byly pro účely výzkumného šetření rozděleny do dvou regionů. Region A je tvořen státy střední a východní Evropy (Bělorusko, Bulharsko, Česká republika, Litva, Lotyšsko, Maďarsko, Polsko, Rumunsko, Rusko, Slovensko, Ukrajina) a region B představují státy západní Evropy (Anglie, Belgie, Francie, Itálie, Německo, Nizozemsko, Rakousko, Řecko, Španělsko, Švédsko, Turecko). V obou regionech byl stejný počet států (11). V regionu A bylo provedeno 75 GCP auditů, při kterých bylo odhaleno 11 podvodů, což představuje 14,7 %. V regionu B bylo provedeno 32 GCP auditů, při kterých byly odhaleny tři (3) podvody, což činí 9,4 %. Celkem se podvody v klinických hodnoceních vyskytly ve 13,1 % v průběhu všech provedených GCP auditů v obou regionech.

Z celkového počtu 107 GCP auditů bylo provedeno 91 rutinních auditů v obou sledovaných regionech a 16 vyžádaných GCP auditů pouze v regionu A. Při rutinních GCP auditech je výskyt podvodů cca 5,5 % (5 podvodů z 91 rutinních auditů, z nichž 2 podvody se vyskytly v regionu A a 3 podvody v regionu B). Při vyžádaných GCP auditech bylo podvodné jednání potvrzeno v cca 56,3 % (9 podvodů ze 16 vyžádaných auditů).

V kapitole 6.4.2 jsou uvedeny výsledky analýzy aktérů podvodného jednání. Nejčastěji se podvodného jednání dopustili zkoušející – celkem deset (10), z toho devět (9) bylo ve věku vyšším než 40 let a devět (9) jich bylo mužského pohlaví. Z celkem 11 pozorovaných podvodů v regionu A se podvodného jednání dopustilo sedm (7) zkoušejících. V regionu B se jednalo o tři (3) zkoušející z celkového počtu tří (3) podvodů. V obou regionech představuje skupina zkoušejících, kteří se dopustili podvodu, celkem 47,6 % ze všech pozorovaných skupin účastníků klinického hodnocení, kteří se dopustili podvodného jednání.

Druhou nejčastější skupinu aktérů podvodného jednání tvoří spoluzkoušející. Celkem se podvodů dopustilo devět (9) spoluzkoušejících, z toho sedm (7) bylo ve věku nižším než 40 let a šest (6) jich bylo ženského pohlaví. Spoluzkoušející se v regionu A dopustili podvodů v šesti (6) případech samostatně a ve třech (3) případech společně se zkoušejícím. Celkem se spoluzkoušející dopustili podvodu ve 42,9 % případů ze všech pozorovaných skupin podvádějících účastníků klinického hodnocení.

Všeobecné sestry se dopustily podvodu jednou v každém z regionů, a to vždy společně se zkoušejícím, což představuje celkem 9,5 % případů ze všech pozorovaných skupin podvádějících účastníků klinického hodnocení.

Ačkoli se monitor nedopustil podvodu v žádném z pozorovaných podvodných jednání, opakovaně bylo možné určit nedostatečnou kvalitu monitorování jako prvotní příčinu podvodu jiných účastníků klinického hodnocení.

Druhým cílem výzkumného šetření bylo provést z daného vzorku shromážděných dat analýzu příčin, které vedly účastníky klinických hodnocení k podvodnému jednání. V každé skupině aktérů podvodů bylo sledováno a vyhodnoceno šest různých potenciálních příčin podvodného jednání, které byly podle procentuální četnosti výskytu vyhodnoceny jako podstatná proměnná, pokud byly pozorovány ve více než 15 % alespoň jednou ve skupině. Jako středně podstatná proměnná byly příčiny vyhodnoceny při výskytu 10–15 % alespoň jednou ve skupině a jako nepodstatná proměnná byly vyhodnoceny příčiny, které byly pozorovány méně než v 10 % případů. Analýze příčin vztahujících se k jednotlivým skupinám aktérů jsou věnovány kapitoly 6.4.3–6.4.6.

Ze zúčastněného pozorování, identifikace a následné analýzy dat vyplynuly ve skupině zkoušející následující nejčastější příčiny: nedostatek vhodných pacientů, nátlak zadavatele, nedostatek času, finanční prospěch a důvody způsobené

osobnostními rysy. Vědecká prestiž jako jeden z hlavních důvodů obvykle uváděný v literatuře o podvodném jednání ve výzkumu, se při výzkumném šetření podvodného jednání ve sledovaných klinických hodnoceních neprokázal. Při provádění klinických hodnocení je zadavatelem farmaceutická společnost a vědecká prestiž jednotlivých výzkumníků, tj. zkoušejících, je totiž irelevantní.

Ve skupinách spoluzkoušející, studijní koordinátor a všeobecná sestra vyplynuly ze zúčastněného pozorování a analýzy dat následující nejčastější příčiny: nedostatek motivace, snaha předvést se zkoušejícímu, snaha ulehčit zkoušejícímu, obava z postihu při nesplnění úkolu, nedostatek času a důvody způsobené osobnostními rysy.

Ze zúčastněného pozorování a analýzy dostupných dat týkajících se nedostatečné kvality monitorování vyplynuly následující nejčastější příčiny, které mohou vést k podvodnému jednání jiných účastníků klinického hodnocení: nedostatečná příprava na monitorování, nedůslednost při monitorování, nedostatečný počet monitorování, nepřiměřená zátěž a tlak nařízených, tolerování podvodného jednání zkoušejících a důvody způsobené osobnostními rysy monitora.

Třetí cíl výzkumného šetření vypracovat doporučení pro konkrétní skupiny odpovědných osob či skupin, které se na klinickém hodnocení léčivých přípravků podílejí, a poukázat na nové způsoby sledování podvodného jednání v praxi, je vypracován v kapitole 6.5. Uvedená doporučení vycházejí z pozorování nedostatků a podvodného jednání v průběhu GCP auditů, z analýzy jejich příčin a z diskusí vedených se zúčastněnými. Jsou podpořeny příklady a kazuistikami z praxe. Doporučení jsou rozdělena do tří kategorií, u kterých byly pozorovány systémové nedostatky, a bylo tedy důležité na ně upozornit. První kategorii představují zadavatelé, druhou etické komise a třetí kategorii tvoří regulační autority.

V kapitole 6.5 jsou taktéž uvedeny nové poznatky, které byly získané v průběhu výzkumného šetření a jsou dále využitelné v praxi při odhalování podvodného jednání. Týkají se zejména kontroly patientských deníčků, ve kterých byly podvody v průběhu GCP auditů odhaleny nejčastěji, a kontroly laboratorních výsledků a EKG záznamů. V diskusi nad získanými výsledky uvádím rovněž nejčastější etická dilemata pozorovaná při klinickém hodnocení léčivých přípravků.

Podvodná jednání nepochybně nepatří k provádění klinického hodnocení a ke klinickému výzkumu. Prevence podvodů a jeho včasné odhalování patří k důležitým úkolům všech zúčastněných. Navzdory tomu, že většina odborníků nebo

participantů podvodné jednání jednoznačně odsuzuje, lze u některých lékařů pozorovat jakési porozumění pro nejistotu druhého a pochopení pro kolegy, kteří chybují, protože si uvědomují, že do podobné, mnohdy velmi svízelné situace, se mohou při vykonávání své praxe dostat kdykoli také. Nejednou se setkávají s různými dilematy, které musí samostatně a naléhavě řešit v korelaci se svým svědomím. Je proto nutné ustavičně rozvíjet cit pro etické pěstování mravních hodnot a následného a od oněch hodnot odvozeného jednání. Marta Munzarová dodává, že „je třeba, aby každý věnoval pozornost formování vlastního svědomí k dobru a aby svá rozhodnutí opíral o zodpovědnost, postavenou na dokonalé odbornosti“^{55, s. 64}

Na závěr připomeňme slova uznávaného českého filosofa Jana Patočky, která jsou stále aktuální: „Máloco se mi zdá tak naléhavé, jako přivést ne lid, ale českou inteligenci zpět k pokoře a skromnosti a pokusit se vůbec připomenout jí, že existuje fakt svědomí.“^{64, s. 33}

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ AKVINSKÝ T.: *O stvoření: výběr otázek z Teologické sumy*, z lat. přeložil T. Machula, Praha, Krystal OP, 2008
- ² AKVINSKÝ T.: *Otázky o svědomí*, z lat. přeložila M. V. Štěpinová, Praha, Krystal OP, 2010
- ³ AKVINSKÝ T.: *Otázky o ctnostech I: O ctnostech obecně*, z lat. přeložil T. Machula, Praha, Krystal OP, 2012
- ⁴ ANKIER S.: Dishonesty, Misconduct and Fraud in Clinical Research: An International Problem. *Journal of International Medical Research*, 2002, 30, s. 357–365. [online]. [cit. 2014-02-05]. Dostupné z: <http://imr.sagepub.com/content/30/4/357.full.pdf+html>
- ⁵ *Annual report of the Good Clinical Practice Inspectors Working Group 2012*. [online]. [cit. 2013-12-12]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2013/06/WC500144469.pdf
- ⁶ AURELIUS A.: *O lži a jiné úvahy*, 1. vyd., z lat. přeložil I. Nykel, Třebíč, Akcent, 2000
- ⁷ BAUDIŠ P., LIBIGER J.: *Psychiatrie a etika*, Praha, Galén, 2002
- ⁸ BEECHER H. K.: Ethics and clinical research, *N Engl J Med*, 274, 1966, 24, s. 1354–1360
- ⁹ BHATT A.: Quality of clinical trials: A moving target, *Perspect Clin Res.*, 2, 2011, 4, s. 124–128. [online]. [cit. 2014-01-11]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3227329/#ref6>
- ¹⁰ BONNET F., SAMAMA C. M.: Cases of fraud in publications: From Darsee to Poldermans, *PRESSE MEDICALE*, 41, 2012, 9, s. 816–820
- ¹¹ *Clinical Investigators - Disqualification Proceedings*. [online]. [cit. 2014-02-05]. Dostupné z: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/SDA/sdNavigation.cfm?sd=clinicalinvestigator_sdisqualificationproceedings&previewMode=true&displayAll=true

- ¹² *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*. [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf
- ¹³ *Declaration of Helsinki*. [online]. [cit. 2014-01-25]. Dostupné z: <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/index.html>
- ¹⁴ DISMAN M.: *Jak se vyrábí sociologická znalost*, Praha, Univerzita Karlova v Praze, Karolinum, 2007
- ¹⁵ DOUCET M., SIMONDO S.: Evaluating solutions to sponsorship bias, *JOURNAL OF MEDICAL ETHICS*, 34, 2008, 8, s. 627
- ¹⁶ DROZDENOVÁ W. et al: *Etika vědy v České republice: od historických kořenů k současné bioetice*, Praha, Filosofia, 2010
- ¹⁷ *European health for all database. World Health Organization Regional Office for Europe*. [online]. [cit. 2014-02-20]. Dostupné z: <http://data.euro.who.int/hfadb/>
- ¹⁸ FANELLI D.: How Many Scientists Fabricate and Falsify Research? A Systematic Review and Meta-Analysis of Survey Data, *PLOS ONE*, 4, 2009, 5, s. 1–11
- ¹⁹ *FÓRUM ETICKÝCH KOMISÍ*. [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: <http://www.forumek.cz/>
- ²⁰ GOLDACRE B.: *Prolhaná věda*, Brno, CPress, 2013
- ²¹ GOLDACRE B.: *Zkorumpovaná farmacie*, Brno, CPress, 2013
- ²² *GUIDELINES ON AUDIO-VISUAL RECORDING OF INFORMED CONSENT PROCESS IN CLINICAL TRIAL*. [online]. [cit. 2014-03-10]. Dostupné z: http://www.cdsc.nic.in/writereaddata/Guidance_for_AV%20Recording_09.January.14.pdf
- ²³ GUPTA A.: Fraud and misconduct in clinical research: A concern, *Perspect Clin Res.*, 4, 2013, 2, s. 144–147. [online]. [cit. 2014-01-14]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700330/>
- ²⁴ HARKNESS J., LEDERER SE., WIKLER D.: Laying ethical foundations for clinical research, *Bull World Health Organ*, 2001, 79, s. 365–366

- ²⁵ HARTMANN N.: *Struktura etického fenoménu*, 1. čes. vyd., z něm. originálu Ethik, 2. vyd., Walter de Gruyter & Co., Berlin und Leipzig 1935, přeložil K. Hlavoň, Praha, Academia, 2002
- ²⁶ HAŠKOVCOVÁ H.: *Lékařská etika*, 3. rozš. vyd., Praha, Galén, 2002
- ²⁷ HAŠKOVCOVÁ H.: Etické kodexy – záchrana, past nebo módní formalita? In: Kružík J. (Ed.): *Vita activa, vita contemplativa: Janu Sokolovi k sedmdesátým narozeninám*, Praha, UK FHS 2006, s. 328–333
- ²⁸ HAŠKOVCOVÁ H.: *Informovaný souhlas Proč a jak?* Praha, Galén, 2007
- ²⁹ HEYDEN M.A.G., VEN T., OPTHOF T.: Fraud and misconduct in science: the stem cell seduction. Implications for the peer-review process, *Neth Heart J.*, 17, 2009, 1, s. 25–29. [online]. [cit. 2014-01-14]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2626656/>
- ³⁰ HUŠÁK V.: O podvodech v lékařském výzkumu, *Čas. Lék. čes.*, 133, 1994, 18, s. 571–574
- ³¹ CHOPRA V., EAGLE, K. A.: Perioperative Mischief: The Price of Academic Misconduct, *AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE*, 125, 2012, 10, s. 953–955
- ³² *ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE, GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R1)*. [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf
- ³³ *Information Sheet Guidance For IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors FDA Inspections of Clinical Investigators*. [online]. [cit. 2013-12-12]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126553.pdf>
- ³⁴ IVANOVÁ K., ZIELINA M.: *Etika pro vědecko-výzkumné pracovníky*. [online]. [cit. 2013-12-12]. Dostupné z: http://www.mvso.cz/data/upload/Projekty/42Etika_pro_vedecko-vyzkumne_pracovniky.pdf
- ³⁵ JEDLIČKOVÁ, A.: Audit v klinickém hodnocení léčivých přípravků, *Med. praxi*, 11, 2014, 1, s. 44–46
- ³⁶ JUREIDINI J. N., MCHENRY L. B.: Conflicted Medical Journals and the Failure of Trust, *ACCOUNTABILITY IN RESEARCH-POLICIES AND QUALITY ASSURANCE*, 18, 2011, 1, s. 45–54

- ³⁷ KANT I.: *Základy metafyziky mravů*, 2. čes. vyd., z něm. originálu *Grundlegung zur Metaphysik der Sitten*, Darmstadt 1963, přeložil L. Menzel, Praha, Svoboda, 1990
- ³⁸ KATZ. J.: Ethics and Clinical Research Revisited: A Tribute to Henry K. Beecher, *Hastings Cent Rep.*, 23, 1993, 5, s. 31–39
- ³⁹ *KLH-10*. [online]. [cit. 2013-12-12]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-10-verze-1?highlightWords=Aktualizace+KLH-10+verze>
- ⁴⁰ *KLH-17*. [online]. [cit. 2013-12-12]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-17-verze-1>
- ⁴¹ KMENT M.: Doc. MUDr. Jaroslav Šetka, CSc., a lékařská etika, *Čes a Slov Gastroent a Hepatol*, 59, 2005, 6, s. 314
- ⁴² KMENT M., HAŠKOVCOVÁ H.: Zpráva o činnosti Centrální etické komise ministerstva zdravotnictví České republiky v letech 1990-1992, *Čas. Lék. čes.*, 132, 1993, 5, s. 148–151
- ⁴³ KMENT M., HAŠKOVCOVÁ, H.: Etické komise v České republice, *Čas. Lék. čes.*, 132, 1993, 12, s. 376–380
- ⁴⁴ KMENT M., HAŠKOVCOVÁ H.: Zpráva o činnosti Centrální etické komise ministerstva zdravotnictví České republiky za funkční období 1990–1994, *Čas. Lék. čes.*, 134, 1995, 17, s. 562–564
- ⁴⁵ KOPEČNÁ E., PASEKA J., JEDLIČKOVÁ A.: *Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení*, Praha, Galén, 2009
- ⁴⁶ LANDSBERG, P. L.: *Zkušenost smrti*, Praha, Vyšehrad, 1990
- ⁴⁷ Lež. (Heslo) In *Masarykův slovník naučný: lidová encyklopedie všeobecných vědomostí*, Praha, Československý Kompas, 1929. Díl IV, s. 441
- ⁴⁸ LUI W. F., KARLBERG J.: The need for a clinical trials research methodology training programme in Hong Kong, *Hong Kong Medical Journal*, 4, 1998, 1, s. 11–15. [online]. [cit. 2014-02-28]. Dostupné z: <http://hub.hku.hk/bitstream/10722/45227/1/31162.pdf?accept=1>
- ⁴⁹ MAHON J. E.: The Definition of Lying and Deception. In *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. [online]. [cit. 2014-01-30]. Dostupné z: <http://plato.stanford.edu/entries/lying-definition>

- ⁵⁰ MACH J.: Právní souvislosti. Lékařská etika – právní aspekty. In PTÁČEK R., BARTŮNĚK P. a kol.: *Etika a komunikace v medicíně*, Praha, Grada, 2011
- ⁵¹ MÁLEK P.: *Cestou za poznáním lékařské vědy*, Praha, Avicenum, 1979
- ⁵² MALÝ I.: *Lékařská etika v chirurgii*, Praha, Galén, 1998
- ⁵³ MARUSIC A.: Editors as gatekeepers of responsible science, *BIOCHEMIA MEDICA*, 20, 2010, 3, s. 282–287
- ⁵⁴ MUNZAROVÁ M.: *Lékařský výzkum a etika*, Praha, Grada, 2005
- ⁵⁵ MUNZAROVÁ M.: *Zdravotnická etika od A do Z*, Praha, Grada, 2005
- ⁵⁶ *Návrh nařízení Evropského parlamentu a Rady o klinických hodnoceních léčivých přípravků*. [online]. [cit. 2014-01-15]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0369:FIN:CS:PDF>
- ⁵⁷ *Návrh zprávy o návrhu nařízení Evropského parlamentu a Rady o klinických hodnoceních léčivých přípravků*. [online]. [cit. 2014-01-15]. Dostupné z: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML%2BCOMPARL%2BPE-504.236%2B01%2BDOC%2BPDF%2BV0//CS>
- ⁵⁸ *NOTICE OF OPPORTUNITY FOR HEARING (NOOH)*. [online]. [cit. 2014-02-11]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/foi/electronicreadingroom/ucm144553.htm>
- ⁵⁹ *Notice of Disqualification to Receive Investigational New Drugs*. [online]. [cit. 2014-02-11]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/FOI/ElectronicReadingRoom/UCM143950.pdf>
- ⁶⁰ *OECD. Stat Extracts*. [online]. [cit. 2014-02-20]. Dostupné z: <http://stats.oecd.org/Index.aspx>
- ⁶¹ *Office of Scientific Investigations, Metrics*. [online]. [cit. 2013-12-12]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM256376.pdf>
- ⁶² Omyl. (Heslo) In *Masarykův slovník naučný: lidová encyklopedie všeobecných vědomostí*, Praha, Československý kompas, 1931. Díl V, s. 358

- ⁶³ *Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research*. [online]. [cit. 2013-12-12]. Dostupné z: http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/TDR_PRD_ETHICS_2000.1.pdf
- ⁶⁴ PATOČKA J.: *Eseje (Náš národní program)*, Praha, Evropský kulturní klub, 1990
- ⁶⁵ PATOČKA, J.: *Péče o duši III, Soubor statí a přednášek o postavení člověka ve světě a v dějinách*, Praha, Oikoymenth, 2002
- ⁶⁶ PAYNE J.: *Hermeneutická etika. Jeden filosofický pokus o setkání s lidskou bytostí*, Praha, Triton, 1995
- ⁶⁷ PELCOVÁ N., HOGENOVÁ A.: *Éthos ve výchově, umění a sportu*, Praha, UK, Pedagogická fakulta, 2009
- ⁶⁸ PETEROVÁ M.: *Etika klinického výzkumu, Informovaný souhlas v klinickém hodnocení*, disertační práce, Praha, FHS (zatím je k dispozici pouze uvedená informace)
- ⁶⁹ Podvod. (Heslo) In *Masarykův slovník naučný: lidová encyklopedie všeobecných vědomostí*, Praha, Československý kompas, 1931. Díl V, s. 793
- ⁷⁰ Pokyny a formuláře, *Klinická hodnocení – pokyny*. [online]. [cit. 2013-11-20]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/pokyny-a-formulare-2>
- ⁷¹ POUSTIE S., TAYLOR D. et al: Implementing a research governance framework for clinical and public health research, *Med J Aust*, 185, 2006, 11, s. 623–626. [online]. [cit. 2014-02-28]. Dostupné z: <https://www.mja.com.au/journal/2006/185/11/implementing-research-governance-framework-clinical-and-public-health-research>
- ⁷² *PUBLIC LAW 93-348-JULY 12, 1974*. [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: <http://history.nih.gov/research/downloads/PL93-348.pdf>
- ⁷³ REASON J.: *Human error: models and management*. [online]. [cit. 2013-12-15]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1117770/>
- ⁷⁴ RODRIGUEZ A.: *International GCP Inspection*. [online]. [cit. 2013-11-20]. Dostupné z: http://premier-research.com/images/uploads/International_GCP_Inspections.pdf

- ⁷⁵ *SDĚLENÍ Ministerstva zahraničních věcí č. 96/2001 Sb.m.s.* [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: http://www.lkr.cz/doc/cms_library/96-2001-umluva-o-lid-pravech-a-biomedicine-100419.pdf
- ⁷⁶ SEIFERT B., VOJTÍŠKOVÁ J.: Pochybení a omyly v lékařské praxi, *Prakt. Lék.*, 89, 2009, 7, s. 352–357
- ⁷⁷ SKOBLÍK J.: *Přehled křesťanské etiky*, Praha, Karolinum, 1997
- ⁷⁸ *SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků.* [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_cs.pdf
- ⁷⁹ *SMĚRNICE KOMISE 2005/28/ES ze dne 8. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků.* [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_cs.pdf
- ⁸⁰ SOKOL J.: *Moc, peníze a právo: esej o společnosti a jejích institucích*, Plzeň, Aleš Čeněk, 2007
- ⁸¹ SOKOL J.: *Filosofická antropologie: člověk jako osoba*, 2. vyd., Praha, Portál, 2008
- ⁸² SOKOL J.: *Etika a život: pokus o praktickou filosofii*, Praha, Vyšehrad, 2010
- ⁸³ SOKOL J., PINC Z.: *Antropologie a etika*, Praha, Triton, 2003
- ⁸⁴ *Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants.* [online]. [cit. 2013-12-07]. Dostupné z: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502948_eng.pdf
- ⁸⁵ *STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV.* [online]. [cit. 2013-06-15]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/eticke-komise-pro-multicentricka-klinicka-hodnoceni>
- ⁸⁶ ŠETKA J.: Zamyšlení nad prací etických komisí, *Prakt. lék.*, 74, 1994, 5, s. 235
- ⁸⁷ ŠIMEK J., ZAMYKALOVÁ L., MESANYOVÁ M.: Etické komise v České republice, *Prakt. lék.*, 88, 2008, 1, s. 3–5

- ⁸⁸ ŠPIDLÍK, T.: *Po tvých stezkách*, Societas, 1994
- ⁸⁹ *The Belmont report* [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>
- ⁹⁰ *The Nuremberg Code (1947)*. [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: <http://www.cirp.org/library/ethics/nuremberg/>
- ⁹¹ *The Tuskegee Syphilis Study*. [online]. [cit. 2013-06-15]. Dostupné z: <http://www.history.ucsb.edu/faculty/marcuse/classes/33d/projects/medicine/The%20Tuskegee%20Syphilis%20Study.htm>
- ⁹² *Trestný zákoník (zákon č. 40/2009 Sb.)*. [online]. [cit. 2014-01-14]. Dostupné z: <http://zakony-online.cz/?s10&q10=209>
- ⁹³ *Vědecký podvod o červeném víně*. [online]. [cit. 2014-01-14]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/25961-vedecky-podvod-o-cervenem-vinu>
- ⁹⁴ *Vyhláška 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků*. [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: www.mvcr.cz/soubor/sb072-08-pdf.aspx
- ⁹⁵ *Výroční zpráva SÚKL 2012*. [online]. [cit. 2013-12-12]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/vyrocní-zprava-sukl-2012?highlightWords=v%C3%BDro%C4%8Dn%C3%A1+zpr%C3%A1va>
- ⁹⁶ *Willowbrook Hepatitis Experiments*. [online]. [cit. 2013-06-15]. Dostupné z: http://science.education.nih.gov/supplements/nih9/bioethics/guide/pdf/Master_5-4.pdf
- ⁹⁷ *WMA Declaration of Geneva*. [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/g1/>
- ⁹⁸ *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. [online]. [cit. 2014-01-10]. Dostupné z: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
- ⁹⁹ *WMA International Code of Medical Ethics*. [online]. [cit. 2013-06-15]. Dostupné z: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/c8/>
- ¹⁰⁰ *World Alliance for Patient Safety*. [online]. [cit. 2013-12-12]. Dostupné z: <http://www.who.int/patientsafety/worldalliance/en/>

¹⁰¹ *WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, Washington 2002. [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/06d0331/06D-0331-EC20-Attach-1.pdf>

¹⁰² *Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)*. [online]. [cit. 2013-04-18]. Dostupné z: <http://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/ViewFile.aspx?type=c&id=5206>

¹⁰³ ZAMYKALOVÁ L., ŠIMEK J.: Procesy globalizace a harmonizace práce etických komisí v EU, *Prakt. lék.*, 89, 2009, 1, s. 25–29