

Univerzita Karlova v Praze

Právnická fakulta

**Ochrana subjektů klinického hodnocení léčivých přípravků:
Obstojí česká právní úprava v konfrontaci se zahraničními kauzami?**

Studentská vědecká a odborná činnost

Kategorie: magisterské studium

2013

Autor: Dagmar Šulcová

VI. ročník

Čestné prohlášení a souhlas s publikací práce

Prohlašuji, že jsem práci předkládanou do VI. ročníku Studentské vědecké a odborné činnosti (SVOČ) vypracovala samostatně za použití literatury a zdrojů v ní uvedených. Dále prohlašuji, že práce nebyla ani jako celek, ani z podstatné části dříve publikována, obhájena jako součást bakalářské, diplomové, rigorózní nebo jiné studentské kvalifikační práce a nebyla přihlášena do předchozích ročníků SVOČ či jiné soutěže.

Souhlasím s užitím této práce rozšiřováním, rozmnožováním a sdělováním veřejnosti v neomezeném rozsahu pro účely publikace a prezentace PF UK, včetně užití třetími osobami.

V Praze dne 12. 4. 2013

.....
Dagmar Šulcová

Poděkování

Chtěla bych poděkovat paní MUDr. Alici Němcové ze Státního ústavu pro kontrolu léčiv za objasnění některých praktických stránek klinického výzkumu.

Obsah

Úvod	4
1. Jak probíhá klinické hodnocení	5
2. Normativní rámec.....	8
2.1. Etické kodexy.....	8
2.2. Mezinárodní úmluvy a právo EU	9
2.3. Česká právní úprava	10
3. Kauzy	10
3.1. Dan Markingson	10
3.2. Jesse Gelsinger	12
4. Jak se s pochybeními vyrovná české právo?	14
4.1. Poučení subjektu před vyslovením souhlasu	14
4.2. Zařazení subjektu	15
4.3. Vedení samotného klinického hodnocení	17
4.4. Ovlivňování zkoušejících.....	19
5. De lege ferenda	20
5.1. Motivace zkoušejících.....	21
5.2. Kontrola	22
5.3. Činnost EK.....	22
5.4. Poučení před souhlasem	23
Závěr.....	23
Použitá literatura.....	25

Úvod

S rychlým rozvojem medicíny souvisí nárůst počtu klinických hodnocení léčiv. Snaha o co největší míru poznání je však často v přímém konfliktu se zájmy jednotlivce, který se hodnocení účastní. Společně s nepochybným přínosem společnosti tak s sebou výzkum přináší rizika pro subjekty hodnocení. Na prvním místě je třeba uvést nebezpečí vyvstávající ze samé podstaty výzkumu, a to částečnou nejistotu ohledně možných nepříznivých účinků hodnoceného léčiva. Tento problém nelze legislativně vyřešit, je ale potřeba subjekty hodnocení chránit před jeho dopady pomocí bezpečnostních standardů.

Další problémy, z etické stránky nepochybně závažnější, souvisejí s větší ochotou některých vědců riskovat zdraví a životy subjektů, ať už z důvodu touhy po penězích, slávě, či „jen“ z badatelské zvědavosti, a v poslední době hlavně s nátlakem farmaceutických společností motivovaných vidinou velkého zisku.

Kauzy spojené s nesprávným vedením klinických studií se v posledních letech začaly hojně objevovat v zemích třetího světa, které jsou pro farmaceutické firmy lákavé z mnoha důvodů¹. Ani vyspělým západním zemím se však skandály, přes tamní poměrně propracovanou úpravu klinického hodnocení, nevyhýbají. Ve Spojených státech amerických například podle statistických údajů z r. 2005 obdržel The Office of Research Integrity ročně 265 zpráv zachycujících podvod ve studiích, které získávají granty od vládní agentury na ochranu zdraví.² Jak uvádí F. Wells, ve Velké Británii je „...*odhadovaný výskyt podvodného jednání v klinickém výzkumu [...] pravděpodobně mezi 0.1 % a 0.4 %*. To ale znamená, že v typických pilotních studiích, zahrnujících 3000 subjektů klinického hodnocení, data odpovídající 12 subjektům mohou být podvodně získána.“³

V České republice se zatím žádná podobná kauza neobjevila. Z přehledu sankcí udělených Státním ústavem pro kontrolu léčiv⁴ vyplývá, že k porušení povinností spojených s klinickým hodnocením léčivých přípravků dochází jen ojediněle a nejedná se o nijak závažné prohřešky. Bylo by ale naivní domnívat se, že v České republice žádné podobné problémy nehrozí. Pro farmaceutické firmy je totiž naše země lákavým místem, vzhledem k vysoké úrovni vybavení a poměrně velké ochotě pacientů se

¹ ngramotnost obyvatel a tudíž snazší manipulace s nimi, obtížná dostupnost léků přinášející větší ochotu obyvatel stát se subjekty hodnocení, a v neposlední řadě snazší zkorumpovatelnost zdejších úřadů, které tak snáz povolí vedení problematických hodnocení

² SHEEHAN, J. G.; Fraud, conflict of interest, and other enforcement issues in clinical research, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 74, March 2007, Supplement 2, str. S66, dostupné z: http://www.ccjm.org/content/74/Suppl_2/S63.full.pdf+html

³ WELLS, F.; Fraud and misconduct in medical research, *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 43, str. 4, dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.1997.tb00129.x/pdf>

⁴ <http://www.sukl.cz/sukl/sankce-ulozene-podle-zakona-o-lecivech?highlightWords=sankce>

studii zúčastňovat⁵. Dá se proto očekávat, že počet klinických testování se bude v následujících letech zvyšovat. To by nepochybně kladlo větší nároky jak na Státní ústav pro kontrolu léčiv a etické komise, které testování schvalují, tak především na kvalitní legislativní úpravu testování.

Cílem této práce tedy je analýzou kritických míst právní úpravy zjistit, zda je Česká republika na tento nárůst připravena, případně navrhnout, jaké změny by měly být učiněny pro vyšší úroveň ochrany subjektů. Po krátkém popisu průběhu vlastního klinického hodnocení a vymezení právního rámce popíšu vybrané zahraniční kauzy a odvodím z nich pochybení, kterými byly způsobeny. Tyto příčiny poté jednotlivě rozeberu z hlediska jejich legislativní a procedurální úpravy v ČR a pokusím se zhodnotit její dostatečnost a efektivitu, případně navrhnout možná zlepšení.

Mezi analyzované kauzy záměrně nezahrnu případy ze zemí třetího světa, neboť se nedomnívám, že by české poměry byly s tamní praxí srovnatelné. Ze stejného důvodu se zaměřím pouze na kauzy z posledních desetiletí.

Prostudovala jsem několik případů, z důvodu omezeného rozsahu práce však uvedu pouze dva, které jsou neobvyklé množstvím pochybení, k nimž v souvislosti s klinickým hodnocením došlo.

Práce si neklade za cíl podat komplexní výklad právní úpravy klinického hodnocení. Velká část ustanovení je dostatečně jasná a nezpůsobuje v praxi žádné komplikace. Zaměřím se proto pouze na problémy vzešlé z analýzy zkoumaných zahraničních kauz a na praktickou aplikaci české právní úpravy na tato pochybení.

Z důvodu absence jakékoliv literatury, která by právní úpravu klinického hodnocení v ČR podrobně rozebírala, budu při zpracovávání této práce vycházet převážně z vlastního rozboru právních předpisů, pokusím se také nastínit praktické fungování regulačních a kontrolních mechanismů. Některé aspekty obecnějších institutů zpracuji na základě zahraniční literatury.

1. Jak probíhá klinické hodnocení

Cílem této kapitoly není detailně popsat průběh klinického hodnocení se všemi jeho vlastnostmi, ale pouze vymezit základní pojmy a okolnosti, které jsou s klinickým hodnocením spojeny a jsou nezbytné pro porozumění této problematice.

⁵ <http://www.sukl.cz/leciva/obecne-otazky>

Klinickým hodnocením je podle zákona o léčivech jakékoli systematické testování prováděné na subjektech hodnocení za účelem stanovení bezpečnosti a účinnosti léčivého prostředku, případně stanovení jeho nežádoucích účinků⁶. Pojem klinická studie je synonymem klinického hodnocení.⁷

Velká část klinických hodnocení prováděných v ČR jsou tzv. multicentrická, což znamená, že jsou prováděna podle jednoho protokolu (zadání), ale na několika místech, ať už v ČR nebo v zahraničí⁸.

Před začátkem samotného klinického testování musí proběhnout preklinická, neboli laboratorní fáze. Během ní se ověřuje účinnost a bezpečnost zkoumané látky. Výsledkem této fáze je stanovení dávky, která je určena pro lidské subjekty v I. fázi hodnocení⁹.

Klinické hodnocení se dělí do čtyř fází, ty se však často prolínají¹⁰. První tři jsou předregistrační. Cílem I. fáze je ověřit bezpečnost přípravku. Léčivo je podáváno zpravidla malému množství zdravých dobrovolníků. II. fáze má již terapeutický charakter, jejím cílem je především upřesnit dávkování. Subjekty III. fáze je velké množství pacientů (až tisíce¹¹). Výsledky předchozích fází se zde upřeshňují často pomocí srovnání s jinými léčivy. Po registraci léčiva následuje IV. fáze, ve které se sledují nežádoucí účinky v reálných podmínkách běžného užívání léčiva. V ČR nejčastěji probíhají mezinárodní multicentrické studie III. fáze.¹²

Klinické hodnocení musí být vedeno v souladu s pravidly tzv. správné klinické praxe. Rozumí se jimi standard pro vedení, kontrolu a analýzu klinických hodnocení, který zajišťuje přesnost údajů a ochranu subjektů hodnocení. Konkrétní pravidla jsou uvedena v pokynech Státního ústavu pro kontrolu léčiv „KLH 10“.¹³

Hlavními účastníky klinického hodnocení jsou zadavatel, zkoušející a subjekt hodnocení.

Zadavatelem hodnocení je v drtivé většině případů zahraniční farmaceutická společnost. Zadavatelé studii organizují, financují, zřizují pojištění, zajišťují kontrolu (monitoring) i příležitostnou hloubkovou revizi (audit).¹⁴ Zadavatel také formuluje protokol¹⁵, což je dokument popisující cíl a organizaci celého hodnocení, který je pro zkoušejícího závazný.

⁶ § 51 odst. 2 písm. a ZL

⁷ KLH 10, bod 1.12

⁸ § 51 odst. 2 písm. b ZL

⁹ MAREK, P., ŠPECIÁNOVÁ, Š. Preklinický vývoj léčiv a na něj navazující první fáze klinického hodnocení. *Medical Tribune*. 2012, č. 19. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/28105-preklinicky-vyvoj-leciv-a-na-nej-navazujici-prvni-faze-klinickeho-hodnoceni>

¹⁰ SUCHÝ, D., HORA, M., FÍNEK, J. Vývoj a klinické hodnocení nových léčiv. *Ces Urol*. 2009, 13(2), s. 143. Dostupné z:

http://www.czechurolog.cz/dwnld/0902_141_148.pdf

¹¹ STRNADOVÁ, V., SVOBODNÍK, A., KŘEPELKA, F. *Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-802-4719-177, s. 20

¹² <http://www.sukl.cz/leciva/obecne-otazky>

¹³ KLH 10, část druhá

¹⁴ KŘEPELKA, F. *Právo zdravotnického výzkumu*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2004, Spisy Právnické fakulty Masarykovy univerzity v Brně. ISBN 80-210-3605-2., s. 67

Odpovědnost za realizaci studie má zkoušející lékař. Ten řídí práci ostatních zdravotnických pracovníků, kteří se klinického hodnocení účastní. Některé úkony musí ze zákona vykonávat osobně¹⁶, jiné může svěřit dalšímu zdravotnickému personálu, všichni jeho členové však musí být dostatečně kvalifikovaní, což je podle vyhlášky o správné klinické praxi povinen zajistit také zkoušející¹⁷.

Zákon o léčivech vymezuje subjekt hodnocení jako osobu, která je buď příjemcem hodnoceného léčiva, nebo členem kontrolní skupiny¹⁸. Subjektem hodnocení může být jednak pacient, pro kterého účast ve studii většinou znamená i možnost přístupu k potenciálně účinnější léčbě, jednak zdravý dobrovolník, který je motivován zpravidla finanční odměnou. Termín subjekt hodnocení je používán, aby se zdůraznila role člověka při rozhodování o své účasti ve výzkumu a naopak se předešlo chápání jeho úlohy jen jako objektu výzkumu¹⁹.

Započetí klinického hodnocení je podmíněno souhlasem Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále „SÚKL“) a etické komise (dále „EK“)²⁰.

SÚKL je správní úřad podřízený Ministerstvu zdravotnictví, který vykonává státní správu na úseku léčiv. Se žádostí o povolení nebo s ohlášením klinického hodnocení obdrží především protokol, informace určené zkoušejícímu a subjektům hodnocení.²¹

EK je orgán zřízený poskytovateli zdravotních služeb nebo Ministerstvem zdravotnictví. Jeho členy jsou jak odborníci z oblasti zdravotnictví, tak osoby bez lékařského vzdělání. Její povinností je chránit práva a bezpečnost subjektů hodnocení.²² Při vypracovávání stanoviska k žádosti o povolení klinického hodnocení posuzuje především poměr předpokládaných rizik a přínosu studie, protokol, způsobilost zkoušejících nebo informovanost subjektů hodnocení.²³

Nad příslušným hodnocením poté obě instituce vykonávají pravidelný dohled, který může být přímý i nepřímý.²⁴ Své kladné stanovisko mohou případně v průběhu hodnocení odvolat a klinické hodnocení ukončit.²⁵

¹⁵ § 51 odst. 2 písm. f ZL

¹⁶ např. § 52 odst. 5 ZL

¹⁷ § 7 odst. 4 písm. a VSKP

¹⁸ § 51 odst. 2 písm. g ZL

¹⁹ KŘEPELKA, F., 2004, s. 56

²⁰ § 55 odst. 1

²¹ § 13 odst. 2 VSKP

²² § 53 odst. 1 ZL

²³ § 53 odst. 7 ZL

²⁴ STRNADOVÁ, V., SVOBODNÍK, A., KŘEPELKA, F., 2007, s. 61

²⁵ § 56 odst. 9 ZL, resp. § 53 odst. 13 ZL

2. Normativní rámec

Klinické hodnocení humánních léčivých přípravků upravuje mnoho norem v etické i právní rovině. Etické kodexy významně ovlivňovaly vývoj právních dokumentů a jejich obsah se z velké míry překrývá. Velké množství pramenů, mezi nimiž není jasná hierarchie, však způsobuje obtížnou orientaci lékařů, kteří si často stěžují na nepřehlednost úpravy²⁶. Na tomto místě proto uvedu stručně výčet relevantních dokumentů a jejich závaznost.

2.1. Etické kodexy

Nejstarším dokumentem moderní doby je Norimberský kodex z roku 1947. Ten zformulovali soudci norimberského tribunálu jako reakci na neetické pokusy na věznicích koncentračních táborů, postupně jej následně přejali lékaři. Tento soubor pravidel je velmi stručný a klade důraz především na souhlas subjektu s účastí na studii a na bezpečnost studie.

Helsinská deklaráce²⁷ byla sestavena Světovou lékařskou asociací v roce 1964, od té doby byla několikrát novelizována. Původně měla pouze doporučující charakter, od roku 2005 je však součástí právních řádů všech států EU v důsledku přijetí směrnice 2005/28/ES, která v článku 3 stanoví povinnost provádět všechna klinická hodnocení v souladu s touto deklarácí. Český právní řád tuto povinnost reflektuje v zákoně o léčivech v § 51 odst. 1. Deklarace vyslovuje požadavek kontroly výzkumu EK a rozlišuje výzkum zahrnující zdravé dobrovolníky od výzkumu s účastí pacientů.

Požadavky Norimberského kodexu a Helsinské deklarace zpřesňují Směrnice o biomedicínkém výzkumu zahrnujícím lidské subjekty, které vytvořila Rada mezinárodních organizací zdravotnických věd CIOMS (směrnice CIOMS) roku 1982²⁸. Směrnice jsou díky svým komentářům velmi obsáhlé a podrobné.

Posledním zásadním pramenem etiky klinického výzkumu jsou Směrnice ICH, především dokument E6 – správná klinická praxe, vytvořené v roce 1996 Mezinárodní konferencí pro harmonizaci²⁹. Tvorby těchto směrnic se účastní USA, EU a Japonsko, jejichž lékové úřady jsou tímto dokumentem při své rozhodovací činnosti vázány. Vzhledem k tomu, že zadavateli většiny klinických hodnocení jsou

²⁶ STRNADOVÁ, V. O čem se diskutuje v oblasti klinických studií. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2007, č. 21, s. 121. Dostupné z: <http://solen.cz/artkey/far-200703-0005.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Ddepresia%20a%20endokrinnny%20system%26sfrom%3D360%26spage%3D30>

²⁷ Helsinská deklaráce Světové lékařské asociace z r. 1964 ve znění z r. 2008

²⁸ Směrnice je průběžně novelizována, poslední znění je z roku 2002

²⁹ Mezinárodní konference pro harmonizaci technických požadavků na registraci léčiv pro humánní použití

farmaceutické firmy z některého z těchto států, však tuto směrnici respektují dobrovolně i ostatní státy, které nechtějí být z testování vyloučeny.³⁰

2.2. Mezinárodní úmluvy a právo EU

Jedinou mezinárodní úmluvou věnující větší pozornost klinickým studiím je Úmluva o lidských právech a biomedicině³¹ sjednaná částí členských států Rady Evropy v roce 1997. Na základě čl. 10 Ústavy ČR je součástí právního řádu a má v případě konfliktu přednost před vnitrostátními zákony. Vědeckým výzkumem se zabývá pouze několik článků Úmluvy, v roce 2004 byl však sjednán Dodatečný protokol³², který se stal první souhrnnou úpravou zdravotnického výzkumu na mezinárodní úrovni. Protokol zatím většina států, včetně ČR, neratifikovala³³, to však nevylučuje jeho použití jako dokumentu etiky výzkumu.³⁴

Na základě evropského procesu harmonizace je obsah hmotně-právních norem týkajících se klinického hodnocení v členských státech EU až na výjimky shodný, rozdílná zůstává úprava organizace kontrolních institucí a postihů v případě porušení práva.³⁵

Harmonizace zajišťují především směrnice 2001/20/ES a 2005/28/ES, které jsou zapracovány do zákona o léčivech, respektive vyhlášky o správné klinické praxi³⁶. Vzhledem k rozdílnému provedení směrnice 2001/20/ES ve členských státech však došlo k poklesu počtu klinických hodnocení provedených v letech 2007–2011 o 25 %.³⁷ Z tohoto důvodu byl přijat návrh nařízení o klinických hodnoceních, které má tuto směrnici nahradit a zajistit jednotnou právní úpravu v celé Evropské unii, což by mělo zajistit větší transparentnost a odstranění zbytečné byrokracie.

³⁰ KŘEPELKA, F., 2004, s. 36

³¹ Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny, č. 96/2001 Sb. m. s.

³² Dodatečný protokol k Úmluvě o lidských právech a biomedicině, vztahující se k biomedicínskému výzkumu

³³ <http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/ChercheSig.asp?NT=195&CM=1&DF=&CL=ENG>

³⁴ STRNADOVÁ, V., SVOBODNÍK, A., KŘEPELKA, F. 2007, s.113.

³⁵ KŘEPELKA, F., 2004, str. 44

³⁶ kromě těchto směrnic např. nařízení 1901/2006, 1902/2006, směrnice 2003/94/ES nebo Pokyny Eudralex, Volume 10 – Clinical Trials

³⁷ SORO, S. Nová pravidla pro klinická hodnocení. Zpravodaj Zdraví-EU [online]. 2012, č. 95. Dostupné z: http://ec.europa.eu/health-eu/newsletter/95/newsletter_cs.htm

2.3. Česká právní úprava

Česká právní úprava na ústavní úrovni, stejně jako většina ústav ostatních států³⁸, vědecký výzkum přímo neupravuje. Listina základních práv a svobod však stanoví rámec pro ochranu lidských práv³⁹, ze kterého poté ostatní normy vycházejí.

Poměrně obsáhlou a ucelenou úpravu klinického hodnocení léčivých přípravků představuje zákon o léčivech⁴⁰ (dále také „ZL“), který se jím zabývá v § 51-59. Tento zákon upřesňuje a zásady správné klinické praxe poté podrobně reguluje ministerská vyhláška o správné klinické praxi⁴¹ (dále také „VSKP“).

Doplnění české úpravy představují pokyny řady KLH SÚKLu. Jedná se často o překlady Směrnic ICH a jejich konkretizace pro české prostředí. K vydávání těchto pokynů není SÚKL zákonem přímo zmocněn, dokáže je však účinně prosadit na základě zmocnění k rozhodnutí o vydání povolení k vedení klinické studie⁴².

Kromě těchto norem mají na klinické hodnocení vliv i další zákony, třebaže se o něm výslovně nezmiňují, například občanský, obchodní a trestní zákoník, zákoník práce, zákon na ochranu osobních údajů a jiné.

Vzhledem k faktu, že většina hodnocení je zadávána zahraničními společnostmi, které vyžadují splnění jednotného právního a technicko-organizačního rámce, české kliniky musí často splňovat i požadavky zahraniční úpravy, pokud nechtějí samy sebe z možnosti účasti na studiích vyloučit.⁴³

3. Kauzy

3.1. Dan Markingson

V roce 2003 byl Dan Markingson (26 let)⁴⁴, na základě výhrůžek, že je připraven zabít každého, včetně své matky, koho mu domnělý satanistický kult určí, hospitalizován na psychiatrickém oddělení

³⁸ KŘEPELKA, F. *Mezinárodní standard a vnitrostátní právo klinického hodnocení léčiv*. Brno, 2001, s. 30. Dostupné z: http://is.muni.cz/el/1422/podzim2008/SOC019/um/Rigorozni_prace-odevzdana_verze.pdf. Rigorózní práce. Masarykova univerzita.

³⁹ čl. 6, 7, 10, 31

⁴⁰ zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů

⁴¹ vyhláška č. 226/2008 Sb. Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků

⁴² Křepelka, F., 2001, s. 52

⁴³ KŘEPELKA, F., 2004, str. 51

⁴⁴ blíže se celé kauze věnuje zejména Carl Elliott, MD, PhD, profesor bioetiky na Minnesotské univerzitě, např. v článku ELLIOTT, C. Making a Killing. *Mother Jones*. 2010, č. 55. Dostupné z: <http://www.scribd.com/doc/36883035/Making-a-Killing-by-Carl-Elliott>

Univerzity v Minnesotě. Jeho ošetřující lékař, Dr. Olson usoudil, že Dan je nebezpečný a nezpůsobilý rozhodovat o své léčbě. Soud proto na základě doktorovy žádosti⁴⁵ nařídil Danovu nedobrovolnou hospitalizaci⁴⁶. V Minnesotě platí pro pacienty možnost vyhnout se nedobrovolné hospitalizaci na základě tzv. odložení hospitalizace⁴⁷, pokud se zaváže dobrovolně se řídit naordinovanou léčbou. Dr. Olson však místo obvyklé léčby navrhl, navzdory protestům Danovy matky, účast na klinické studii antipsychotik (dále „CAFÉ Study“)⁴⁸. Dan se zařazením do studie vyjádřil souhlas pouhé dva dny poté, co byl shledán nezpůsobilým rozhodovat o své léčbě.

Představitelé univerzity opakovaně hájili Danovo zařazení do studie tím, že před podepsáním informovaného souhlasu vyplnil dotazník⁴⁹, kterým bylo ověřeno, že je plně způsobilý o svém zařazení rozhodnout. V posledních týdnech před odevzdáním této práce se však objevilo podezření, že tento dotazník byl zfalšovaný a pro všechny subjekty vyplněný dopředu stejnými odpověďmi.⁵⁰

Dr. Olson více než rok marně hledal vhodné subjekty pro tuto klinickou studii, která požadovala schizofreniky s počátečními symptomy⁵¹. Danovi byla původně diagnostikována, v souladu s jeho rodinnou anamnézou, bipolární porucha, a jeho stav se po podávání příslušných léků zlepšoval. Dr. Olson však diagnózu změnil na schizofrenii. Přestože se poté Danův stav zhoršil, nikdo tuto změnu nepřezkoumával.

Studie antipsychotik, vzhledem k časté zvýšené agresivitě pacientů, obvykle zakazují účast subjektů s tendencí k sebevraždě nebo násilí.⁵² Tato však vylučovala pouze subjekty se sebevražednými sklony⁵³, Dan tak, přes své výhrůžky mnohonásobnou vraždou, splňoval kritéria k zařazení určená protokolem.

Během studie zadavatel oznámil výskyt nových nežádoucích účinků. Žádný ze subjektů hodnocení však o tomto nebyl informován.⁵⁴ EK byla požádána o nové stanovisko až po čtyřech měsících od výskytu.⁵⁵

⁴⁵ <http://www.scribd.com/doc/49742149/Olson-Examiner-Statement-Commitment>

⁴⁶ <http://www.scribd.com/doc/113945040/Stay-of-Commitment-for-Dan-Markingson>

⁴⁷ stay of commitment

⁴⁸ viz <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00034892>

⁴⁹ <http://www.scribd.com/doc/49731932/Kenney-competence-assessment>

⁵⁰ ELLIOTT, C. Has the Department of Psychiatry been faking research subject records? New evidence comes to light. Fear and Loathing in Bioethics [online]. 2013. Dostupné z: <http://loathingbioethics.blogspot.cz/2013/02/has-department-of-psychiatry-been.html>

⁵¹ OLSON, J., TOSTO, P. The Death of Subject 13. *Pioneer Press* [online]. 2008, s. 2. Dostupné z:

<http://web.mnstate.edu/gracyk/courses/medical%20ethics/Death%20of%20Subject%2013.pdf>

⁵² viz např. STROUP, T. S., GEDDES, J. R. Randomized Controlled Trials for Schizophrenia: Study Designs. *Schizophrenia Bulletin*. 2008, č. 34, s. 269. Dostupné z: <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/34/2/266.full.pdf+html>

⁵³ viz protokol studie, s. 11, dostupné z <http://www.scribd.com/doc/49672419/CAFÉ-Study-Full-Protocol>

⁵⁴ ELLIOTT, C. Were Research Subjects Mistreated in the CATIE Study?. *Mad in America: Science, Psychiatry and Community* [online]. 2012. Dostupné z: <http://www.madinamerica.com/2012/11/were-research-subjects-mistreated-in-the-catie-study/>

⁵⁵ <http://www.scribd.com/doc/113964347/Olson-Request-to-IRB-for-Updated-Consent-Form>

Koordinátorkou klinického sledování, která měla na starosti mimo jiné dávkování léčiv, hlášení nežádoucích příhod a průběžné diagnostikování subjektů, byla sociální pracovnice, která neměla žádné lékařské vzdělání ani zkušenosti. V průběhu studie udělala řadu chyb, včetně špatného vyhodnocení symptomů nebo nesprávného dávkování léku.

V průběhu studie z ní odstoupilo 70% pacientů.⁵⁶ Dan byl však opakovaně varován, že v případě odstoupení od studie by musel nastoupit nedobrovolnou hospitalizaci, a proto v účasti ve studii pokračoval.

Danova matka upozorňovala na závažné zhoršování jeho stavu a opakovaně vyjadřovala obavy o jeho zdraví, včetně možnosti sebevraždy⁵⁷. Koordinátorka však tyto obavy nijak nezaznamenala v dokumentaci a nikdo se přezkoumáním Danova stavu nezabýval. Jediná odpověď, kterou Danova matka dostala, byla od jednoho ze zkoušejících a zněla: „*Není mi jasné, co si myslíte, že bychom měli s touto záležitostí dělat*“⁵⁸.

Necelé dva týdny po této odpovědi se Dan ubodal nožem na karton.

Po Danově smrti bylo odhaleno, že oddělení psychiatrie Minnesotské univerzity obdrželo 15 648 USD za každý subjekt zapojený do výzkumu. Dr. Olson navíc získal, spolu s dalším zkoušejícím, odměnu celkem 261 364 USD.⁵⁹

3.2. Jesse Gelsinger

Jesse Gelsinger byl americký teenager trpící vzácným genetickým onemocněním jater. Tato porucha většinou postihuje novorozence a děti do 5 let, pro které je obvykle smrtelná.⁶⁰ U Jesse se však nemoc rozvinula až později, měla méně dramatický průběh a díky lékům a dietě v podstatě neomezovala jeho každodenní život.

Po dosažení 18 let mu byla nabídnuta účast v klinickém hodnocení léčiv používajících genovou terapii vedená na Pensylvánské univerzitě (dále „genová terapie“). Pro Jesse by případný úspěch léku neznamenal vyléčení, terapie byla zaměřena na vyléčení novorozenců. Jesse se svým zařazením do studie přesto souhlasil.⁶¹

⁵⁶ LANE, C. When Drug Trials Go Terribly Wrong: Lessons from a Bereaved Mother. *Psychology Today* [online]. 2009. Dostupné z: <http://www.psychologytoday.com/blog/side-effects/200906/when-drug-trials-go-terribly-wrong-lessons-bereaved-mother>

⁵⁷ ELLIOTT, C. A referenced summary of the Dan Markingson case. *Dan Markingson Investigation* [online]. 2012. Dostupné z: <http://www.markingson.blogspot.cz/>

⁵⁸ ELLIOTT, C. Making a Killing. *Mother Jones*. 2010, č. 55, s. 57. Dostupné z: <http://www.scribd.com/doc/36883035/Making-a-Killing-by-Carl-Elliott>

⁵⁹ Tamtéž, s. 62

⁶⁰ Viz Medicínský slovník, dostupný z: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=11610>

⁶¹ GELSINGER, P. Jesse's Intent, s. 6. Dostupné z: <http://www.circare.org/submit/jintent.pdf>

Vedení této studie povolila americká komise dohlížející na genovou terapii⁶². Dva experti této komise však vyslovili odlišné stanovisko, protože studii shledali pro asymptomatické dobrovolníky příliš riskantní⁶³.

Původní formulář informovaného souhlasu upozorňoval na smrt několika opic po podání léku v preklinické fázi. Přestože EK výslovně varovala zkoušející, že jakákoliv změna formuláře podléhá opětovnému schválení⁶⁴, formulář podepsaný Jessem sice zmiňuje testy na opicích, uvádí však, že se u nich „při dávkách použitých v této studii neprokázala toxicita“⁶⁵.

Před konečným Jessovým souhlasem s účastí ve studii ho kontaktoval jeden ze zkoušejících a sdělil mu, že u poslední pacientky bylo po genové terapii prokázáno zlepšení onemocnění o 50%. Později se ukázalo, že tato informace byla lživá. Studie hodnotila pouze bezpečnost, nikoli účinnost přípravku, a zlepšení zdravotního stavu subjektů bylo již z její povahy vyloučeno.⁶⁶

Hodnocení mělo stanovit nejvyšší dávku bezpečnou pro člověka, a tak byla každé skupině subjektů dávka zvyšována. Přestože se u dřívějších pacientů s nižší dávkou projevila toxicita tak závažná, že by její ohlášení způsobilo zastavení studie, zkoušející nežádoucí účinky nehlásili a dávku stále zvyšovali.⁶⁷

Před podáním přípravku bylo Jessovi v krvi naměřeno množství amoniaku, které výrazně převyšovalo hodnoty stanovené protokolem pro zařazení do studie. Jessovi byl přesto 13. září 1999 přípravek podán⁶⁸, o čtyři dny později Jesse zemřel na mnohočetné selhání orgánů.

Podle protokolu měl Jesse dostat dávku stokrát nižší než opice, které kvůli vysoké toxicitě zemřely při laboratorní studii. Při vyšetřování FDA bylo však zjištěno, že ve skutečnosti dostal dávku jen 17x nižší⁶⁹.

Po Jessově smrti bylo odhaleno, že jeden z lékařů podílejících se na studii vlastnil patent na zkoušený lék a také třetinový podíl ve společnosti, která lék vyráběla. Podíl v této společnosti měla také Pensylvánská univerzita.⁷⁰

⁶² Recombinant DNA Advisory Committee, více viz http://oba.od.nih.gov/rdna_rac/rac_about.html

⁶³ HELMS, R. No Charges Filed: The Medical Manslaughter of Jesse Gelsinger. Guinea Pig Zero [online]. č. 7. Dostupné z: <http://www.guineapigzero.com/manslaughter.html>

⁶⁴ WILSON, R. F. The Death of Jesse Gelsinger: New Evidence of the Influence of Money and Prestige in Human Research. *American Journal of Law & Medicine*. 2010, č. 36, s. 304. Dostupné z: http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2022128

⁶⁵ Tamtéž, s. 303

⁶⁶ GELSINGER, P., s. 5-6, resp. 10

⁶⁷ NELSON, D., WEISS R. Hasty Decisions in the Race to a Cure?: Gene Therapy Study Proceeded Despite Safety, Ethics Concerns. *Washington Post* [online]. 1999. Dostupné z: <http://www.washingtonpost.com/wp-srv/WPcap/1999-11/21/101r-112199-idx.html>

⁶⁸ WILSON, J. M. Lessons learned from the gene therapy trial for ornithine. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009, č. 96, s. 154. Dostupné z: <http://www.genetics.ucsd.edu/BIOM242/WilsonOTC.pdf>

⁶⁹ WILSON, R. F., 2010, s. 300, viz také <http://www.upenn.edu/almanac/between/FDAresponse.html>

V souvislosti s vyšetřováním Jessova případu upozornily úřady zkoušející z jiných klinických hodnocení souvisejících s genovou terapií na jejich povinnost ohlašovat nežádoucí účinky. Krátce poté obdržely téměř 700 takových hlášení, včetně úmrtí nastalých ještě před Jessovou smrtí.⁷¹

4. Jak se s pochybeními vyrovná české právo?

Problémy z předešlých kauz by se daly shrnout do následujících obecnějších skupin: poučení subjektu před informovaným souhlasem, zařazení subjektu do studie, vedení hodnocení a ovlivňování zkoušejících. V této kapitole jednotlivé problémy v rámci skupin rozeberu a aplikuji na ně českou právní úpravu.

4.1. Poučení subjektu před vyslovením souhlasu

Přestože se ve vyspělých zemích ojediněle objevují názory, že účast na klinickém hodnocení léčiv je povinností každého jedince vůči společnosti, jejíž splnění nemůže odmítnout⁷², tento názor je obecně překonán a od vypracování Norimberského kodexu platí zákaz provádění klinického hodnocení bez dobrovolného souhlasu subjektu. Tato zásada byla později rozvinuta v mezinárodních směrnicích i úmluvách a získáním informovaného souhlasu je podmíněn začátek jakéhokoli klinického hodnocení i podle české právní úpravy.⁷³

Institut informovaného souhlasu ve zdravotnictví obecně je vyčerpávajícím způsobem popsán v několika monografiích⁷⁴. Jeho obecné náležitosti specifické pro klinické hodnocení jsou uvedeny jasně v zákoně o léčivech⁷⁵ a jejich interpretace podle mého názoru nečiní žádné obtíže, nebudu se jimi zde tedy již zabývat. Větší komplikace může způsobovat požadavek úplnosti a srozumitelnosti informací podaných před vyslovením samotného souhlasu.

Nedostatečné informování byl jeden z problémů i v případě Jesse Gelsingera. Úplnost a pravdivost podaných informací samozřejmě požadují všechny mezinárodní i vnitrostátní dokumenty týkající se

⁷⁰ REITZ, K. Don't Compromise Ethics in Human Experiments, Bioethics Expert Says. *Virginia School of Law* [online]. 2008. Dostupné z: http://www.law.virginia.edu/html/news/2008_spr/milstein.htm

⁷¹ NELSON, D. a R. WEISS. Gene Test Deaths Not Reported Promptly: NIH Was Unaware Of 'Adverse Events'. *Washington Post* [online]. 2000. Dostupné z: <http://www.washingtonpost.com/wp-srv/WPcap/2000-01/31/080r-013100-idx.html>

⁷² např. HARRIS, J. Scientific Research Is a Moral Duty. *Journal of Medical Ethics*. 2005, č. 31. Dostupné z: <http://jme.bmj.com/content/31/4/242.full.pdf+html>

⁷³ § 52 odst. 3 písm. d ZL

⁷⁴ viz. ŠUSTEK, P., HOLČÁPEK T. *Informovaný souhlas: teorie a praxe informovaného souhlasu ve zdravotnictví*. Vyd. 1. Praha: ASPI, 2007, Právní rukověť. ISBN 978-807-3572-686; HAŠKOVCOVÁ, H. *Informovaný souhlas: proč a jak?*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007, 104 s. ISBN 978-807-2624-973

⁷⁵ § 51 odst. 2 písm. h ZL

klinického hodnocení. V české právní úpravě jsou náležitosti poučení subjektu uvedeny v příloze 2 VSKP. Za nejdůležitější z hlediska ochrany subjektů považují zejména výčet postupů a výkonů, včetně možné randomizace studie, předvídatelná rizika a možné přínosy pro subjekt, alternativy účasti a zdůraznění možnosti kdykoliv souhlas odvolat.

Záruku naplnění těchto požadavků, zejména kompletní informovanost subjektu o dosavadním průběhu hodnocení a možných rizicích spatřují hlavně v činnosti SÚKL a EK před povolením hodnocení. Obě tyto instituce mohou srovnat informace poskytnuté subjektu s obsahem souboru informací pro zkoušejícího⁷⁶, kde jsou popsány mimo jiné účinky hodnoceného přípravku v předchozích stádiích hodnocení⁷⁷.

Podstatná však není jen informace, kterou lékař sdělí, ale především to, jak ji subjekt pochopí.⁷⁸ Podle příručky Rady Evropy členům EK má být text poučení „*napsaný jasně, v jednoduché řeči, snadno srozumitelné neoborníkovi*“.⁷⁹ Splnění tohoto požadavku je obtížněji kontrolovatelné, vzhledem k subjektivní povaze reálného pochopení všech informací subjektem.

Všechny informační materiály předané subjektu musí být schváleny SÚKLEM a EK⁸⁰. Tyto informace by měly být stručné a jasné, obzvláště v případě subjektů s vážným zdravotním stavem, měla by se v nich používat konzistentní terminologie a měly by v nich být vysvětleny prováděné úkony způsobem pro subjekt srozumitelným.⁸¹

Kromě písemných informací zkoušející poskytuje subjektům informace ústně při odpovědích na jejich otázky.⁸² Při podávání těchto informací je nutné se spoléhat na morální zásady zkoušejícího, že neposkytne zkreslené nebo nepravdivé informace. Dodržení nelze efektivně kontrolovat, protože není možné, aby byl každému rozhovoru přítomen nezávislý odborník. Domnívám se však, že pokud je písemný text srozumitelný, nenechává takový prostor pro nepravdivé informace při ústním rozhovoru.

4.2. Zařazení subjektu

V případě Dana Markingsona panují pochybnosti, zda vzhledem ke svému psychickému stavu byl způsobilý o svém zařazení do studie rozhodnout.

⁷⁶ SÚKL na základě § 13 odst. 2 písm. e, resp. c; EK na základě § 5 odst. 2 písm. b, resp. d VSKP

⁷⁷ obsah souboru informací pro zkoušejícího musí splňovat náležitosti určené v příloze 4 VSKP, za nejpodstatnější pro ochranu subjektů považují bod 5 a 6 přílohy

⁷⁸ Šustek, P., HOLČÁPEK, T., 2007, s. 69

⁷⁹ čl. 6.C.9 Příručky Rady Evropy pro členy etických komisí, dostupné na

http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/02_biomedical_research_en/guide/Guide_EN.pdf

⁸⁰ § 8 odst. 2 VSKP

⁸¹ Pokyny KHL-EK-01, Doporučení obecné povahy k informacím pro pacienta a k informovanému souhlasu

⁸² § 8 odst. 3 VSKP

Podle českého práva by pacient, který je hospitalizován bez svého souhlasu, jako závislá osoba vůbec nemohl být do klinického hodnocení zařazen⁸³. Výjimkou z tohoto pravidla je pouze případ, kdy od účasti na studii lze pro takovou osobu očekávat nějaký přínos, což v případě Dana možné nebylo.⁸⁴ V roce 2009 byl zákon, který zařazení těchto subjektů zakazuje, přijat na naléhání Danovy matky i v Minnesotě.⁸⁵

I kdyby však byl Dan hospitalizován dobrovolně, faktem zůstává, že byl svým lékařem sledán nezpůsobilým rozhodovat o své léčbě. Tím méně však dle mého názoru mohl posoudit rizika spojená s účastí v klinickém hodnocení. Způsobilost vyjádřit souhlas měl ověřit formulář vytvořený zkoušejícími, který byl nejspíš zfalšovaný. České předpisy se poměrně podrobně zabývají zařazením subjektu zbaveného způsobilosti k právním úkonům, v případě psychicky nemocných pacientů, kteří jsou právně způsobilí, však žádná zákonná povinnost zjišťovat jejich reálnou schopnost udělit souhlas s účastí neexistuje. Kontaktovala jsem několik EK s otázkou, zda v praxi nějak způsobilost těchto pacientů ověřují, do odevzdání práce jsem však nedostala žádnou odpověď. V případě použití dotazníku by podle mého názoru EK poznala jeho falšování poměrně snadno, otázkou je, zda by ho vůbec, bez zákonné povinnosti ho využít, přezkoumávala. Za lepší řešení bych považovala povinnost vyšetření pacienta na studii nezávislým odborníkem.

Prvním z problémů v případě výběru subjektů u genové terapie je fakt, že lék, který mohl způsobit vážné zdravotní komplikace, a který v laboratorní fázi dokonce způsobil smrt několika zvířat, byl testován na asymptomatických dobrovolnících, pro které účast ve studii nemohla mít žádný terapeutický význam. Podle mezinárodních standardů nesmí být rizika v nepoměru s očekávaným přínosem studie.⁸⁶ Pokud se očekává přínos pouze pro společnost, studie smí pro subjekt představovat jen akceptovatelné riziko.⁸⁷ Přijatelnost rizika hodnotí v ČR EK.⁸⁸ Vzhledem k tomu, že předchozí výsledky prokázaly vysokou toxicitu, a že někteří experti na genovou terapii varovali před velkým rizikem, domnívám se, že EK by účast asymptomatických dobrovolníků neschválila.

Překážkou pro zařazení Dana do studie měla být i jeho agresivita. Tamní EK proti omezeným vylučujícím kritériím náboru subjektů nic nenamítala. Zadavatel výběr subjektů hodnocení popisuje v protokolu⁸⁹, který je povinen předložit EK před jejím stanoviskem⁹⁰. Zadavatel by měl volbu

⁸³ § 52 odst. 2 písm. c bod 2 ZL

⁸⁴ v případě běžné léčby by dostával účinné léky, které by lékař mohl v případě neuspokojivého průběhu léčby vyměnit nebo doplnit jinými, více viz ELLIOTT, C. 2010, str. 56

⁸⁵ sekce 253B.095 – Release before commitment, Minnesotské zákony, dostupné na <https://www.revisor.mn.gov/statutes/?id=253B.095>

⁸⁶ V ČR § 52 odst. 3 písm. a

⁸⁷ bod 6.C.7 Příručky Rady Evropy pro členy etických komisí

⁸⁸ § 53 odst. 7 písm. b ZL

⁸⁹ příloha 1 VSKP – bod 4: výběr subjektů hodnocení a jejich vyřazení

⁹⁰ § 5 odst. 2 písm. a VSKP

vyklučujících kritérií zdůvodnit⁹¹ a EK by při posuzování protokolu měla podle mého názoru respektovat obecně přijímané postupy a názory doktríny, konečné posouzení vhodnosti výběru subjektů je však pouze na subjektivním posouzení jejich členů.

Poněkud odlišný problém nastal v Jessově případě, kdy zadavatel nechal tamní úřady schválit protokol, který upravoval podmínky zařazení subjektů do studie poměrně přísně. Tyto podmínky však zkoušející poté bez souhlasu těchto orgánů změnili. V ČR má zadavatel povinnost o významné změně protokolu informovat SÚKL i EK.⁹² Ty změnu posoudí a vydají k ní stanovisko⁹³ a v případě ohrožení bezpečnosti subjektů hodnocení zastaví.⁹⁴ Vzhledem ke kontrole informací poskytnutých subjektu před jeho zařazením do studie a porovnávání jejich kompletnosti s protokolem tyto instituce případnou změnu protokolu odhalí i v případě neohlášení zadavatelem.

4.3. Vedení samotného klinického hodnocení

Dalším, z hlediska možné kontroly SÚKLEM a EK odlišným, případem porušení protokolu v Jessově případě, byla změna dávkování ve vztahu ke schválené hodnotě. Tato změna nastala až po zařazení subjektu do studie, a tak by už nepodléhala bezprostřední kontrole SÚKLU a EK. V tomto případě, pokud zadavatel takové změny neohlásí, případně když zkoušející tyto změny učiní bez vědomí zadavatele, mají SÚKL a EK velmi omezené možnosti, jak toto pochybení včas zjistit.

K neméně závažnému porušení v oblasti vedení studie došlo v CAFÉ Study delegací pravomocí zkoušejícího na nezpůsobilou osobu. Jedním ze základních požadavků ohledně klinického hodnocení je, aby bylo vedeno osobami s příslušnou kvalifikací. Zadavatel je zodpovědný za výběr zkoušejícího⁹⁵, jehož kvalifikaci kontroluje i EK před vydáním stanoviska.⁹⁶ Při přenesení svých pravomocí je zkoušející povinen zajistit, aby všechny osoby podílející se na hodnocení měly dostatečnou kvalifikaci.⁹⁷ Splnění tohoto požadavku však není EK ani SÚKLEM před zahájením studie nijak kontrolováno. Údaje o kvalifikaci osob podílejících se na provádění hodnocení obsahuje teprve souhrnná zpráva o klinickém hodnocení⁹⁸ vypracovávaná až po skončení studie. Nedostatečnou kvalifikaci mohou odhalit také monitoři, kteří mohou ověřit, zda zkoušející nepřenáší pravomoci na neoprávněné osoby.⁹⁹ V každém případě je však tento problém napraven nejdříve v průběhu hodnocení, kdy zapojení nekvalifikovaného pracovníka již mohlo ohrozit subjekty hodnocení. Vhodné

⁹¹ bod 6.C.3 Příručky Rady Evropy pro členy etických komisí

⁹² § 56 odst. 1 písm. a ZL

⁹³ § 56 odst. 1 písm. c, resp. b ZL

⁹⁴ § 56 odst. 9, resp. § 53 odst. 13 ZL

⁹⁵ § 12 odst. 2 VSKP

⁹⁶ § 5 odst. 2 písm. f VSKP

⁹⁷ § 7 odst. 4 písm. a VSKP

⁹⁸ požadavky na její obsah viz příloha 9 VSKP

⁹⁹ bod 2 písm. h přílohy 10 VSKP

řešení by podle mého názoru spočívalo jednak v povinnosti zkoušejícího oznámit EK okruh osob, které se na studii budou podílet, a uvést jejich kvalifikaci, a zároveň v následné možnosti EK kontrolovat zapojení pouze těchto oznámených osob.

Další povinností, porušenou v obou kauzách, je řádně ohlásit neočekávané nežádoucí účinky. V genové terapii by podle českých zákonů zadavatel musel neprodleně informovat SÚKL i EK o nových skutečnostech, které mohou mít vliv na bezpečnost subjektů.¹⁰⁰ Tyto úřady takové skutečnosti posoudí a případně studii zastaví, což by se nejspíš také v případě genové terapie stalo. Pokud však zadavatel tuto svou povinnost nesplní, mají úřady velmi omezené možnosti, jak se o neočekávaných nežádoucích účincích dozvědět. Z obrovského množství hlášení, které americké úřady obdržely po Jessově smrti, vyplývá, že opomenutí této povinnosti je poměrně časté. V drtivé většině jistě nejde o úmyslné zatajení, je proto především důležité, aby byli lékaři upozorňováni na nezbytnost důsledného ohlašování.

V případě CAFÉ Study spočíval problém v neinformování subjektů o nežádoucích účincích, které se objevily až po jejich zařazení do studie. V českém právu povinnost subjekty informovat stanoví zkoušejícímu zákon o léčivech¹⁰¹. Splnění tohoto požadavku může kontrolovat EK, to ovšem naráží na problém popsany v minulém odstavci. V případě neohlášení neočekávaných nežádoucích účinků se o nich může EK dozvědět až při pravidelné kontrole nebo při kontrole roční zprávy o bezpečnosti¹⁰².

Při výskytu závažných nežádoucích účinků, zhoršování stavu subjektu nebo neefektivitě léčby musí subjekt ze studie zkoušející vyřadit. Podrobnou specifikaci kritérií vyřazení stanoví protokol, který před povolením klinického hodnocení posuzuje SÚKL i EK.¹⁰³ Zkoušející CAFÉ study sice tvrdí, že u Dana žádné nežádoucí účinky nepozorovali, jeho matka však opakovaně upozorňovala na jeho zhoršující se stav. Lékaři jistě nemají žádnou zákonnou povinnost vyřadit subjekt na základě žádostí třetích osob, podle mého názoru by však bylo vhodné na základě těchto urgencí jeho stav alespoň přezkoumat. V ČR by se Danova matka mohla také obrátit na EK s žádostí o kontrolu. Tu musí EK ze zákona vykonávat alespoň jednou ročně, v případě ohrožení subjektů má však možnost provádět dohled častěji.¹⁰⁴ Případné vyslyšení žádosti o kontrolu je však jen na jejím zhodnocení.

Každý subjekt musí mít možnost svou účast v klinickém hodnocení kdykoliv ukončit.¹⁰⁵ Tato zásada byla formulována již v Norimberském kodexu a je zahrnuta také ve všech ostatních etických

¹⁰⁰ § 56 odst. 3 ZL

¹⁰¹ § 52 odst. 5 ZL

¹⁰² § 53 odst. 11, resp. § 58 odst. 8 ZL, specifikováno v příloze 7 VSKP

¹⁰³ § 13 odst. 2 písm. b, resp. § 5 odst. 2 písm. a VSKP

¹⁰⁴ § 53 odst. 11 ZL

¹⁰⁵ § 52 odst. 3 písm. e ZL

i právních normách. Subjekt však musí cítit, že se v případě odstoupení od studie nijak nezhorší jeho podmínky. Splnění tohoto požadavku lze ale kontrolovat jen velmi těžko. Konkrétní Danova situace by v ČR nemohla nastat, jak již bylo ukázáno výše. Ovlivňování subjektů, aby setrvaly ve studii, však jistě může být reálný problém, především z důvodu obrovské informační nerovnosti mezi zkoušejícím a subjektem. Pokud by tento nátlak byl činěn pouze ústně, je možné, že by nebyl odhalen ani v případě kontroly hodnocení. Řešení vidím v důrazu na důsledné informování subjektů o jejich právech spojených s účastí ve studii.

4.4. Ovlivňování zkoušejících

Možná nejzávažnějším problémem spojeným s klinickými studii, který se projevil v obou případech, je ovlivňování zkoušejících pomocí financování výzkumu. Takto motivovaní zkoušející mohou mít tendenci přehlížet, nebo dokonce tajit, možná rizika hrozící subjektům, s cílem vyhovět požadavkům zadavatele.

Britská studie z roku 2003 ukazuje, že „studie zadávané farmaceutickými společnostmi vykazují častěji pozitivní výsledky než studie s jinými zadavateli“¹⁰⁶.

Přímé ovlivňování výsledků studie dokonce vyplývá z korespondence mezi zástupcem společnosti AstraZeneca¹⁰⁷ a zájemcem o vedení studie zabývající se produktem této společnosti. Zástupce společnosti píše, že rozhodnutí financovat zájemcovu studii „záleží na schopnosti [...] práce ukázat konkurenční výhodu“ léčiva vyráběného společností.¹⁰⁸

V ČR je výše odměny pro zkoušejícího posuzována EK před vydáním souhlasného stanoviska se zahájením hodnocení.¹⁰⁹ V případě, že shledá odměnu nepřiměřenou, může požadovat, aby ji zadavatel snížil. K zamítnutí klinického hodnocení kvůli navržené výši odměny dosud nedošlo.¹¹⁰

V obou kauzách však příslušné úřady odměnu posuzovaly a dospěly k závěru, že její výše je přiměřená a úsudek zkoušejících neovlivní. Toto zhodnocení se ukázalo jako mylné. Stanovit výši odměny, která už bude pro zkoušejícího znamenat nepřiměřenou motivaci, je totiž vzhledem k rozdílné morální úrovni jednotlivých lékařů v podstatě nemožné, a je proto pouze na EK, zda výši odměny ještě uzná za vhodnou.

¹⁰⁶ Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *British Medical Journal*. 2003, 326:1167. Dostupné z: <http://www.bmj.com/content/326/7400/1167>

¹⁰⁷ významná farmaceutická společnost, která byla mj. zadavatelem CAFÉ Study

¹⁰⁸ <http://dida.library.ucsf.edu/pdf/piv09b10>

¹⁰⁹ § 53 odst. 7 písm. j ZL

¹¹⁰ e-mailová komunikace s MUDr. A. Němcovou, vedoucí oddělení klinických hodnocení, SÚKL, ze dne 5. 4. 2013

Problematickým momentem, způsobeným snahou zkoušejícího vyhovět zadavateli, bylo i určení Danovy diagnózy. Způsob stanovení diagnózy se před zařazením subjektu do studie nijak nekontroluje, taková všeobecná kontrola by také v případě studií zahrnujících tisíce subjektů byla velmi nákladná a neefektivní. Alespoň částečné řešení spatřuji v institutu tzv. druhého názoru¹¹¹, díky němuž si subjekt, který má o diagnóze, případně o reakci na hodnocené léčivo, pochybnosti, může vyžádat konzultaci od jiného odborníka a případně účast ve studii odmítnout.

5. De lege ferenda

Domnívám se, že česká právní úprava klinického hodnocení je relativně zdařilá a odpovídá mezinárodním standardům. Přesto má několik aspektů, které by se podle mého názoru daly řešit lépe. Dílčí změny navrhuji rovnou u konkrétního problému v minulé kapitole, zde se budu věnovat pouze komplexnějším záležitostem.

Za jeden z hlavních koncepčních problémů považuji poměrně vysokou nepřehlednost hierarchie mezi jednotlivými normami, jak právními, tak etickými. Vzhledem k velkému množství mezinárodních a unijních pokynů s různou mírou závaznosti mohou mít osoby bez právního vzdělání, zabývající se klinickým hodnocením v praxi, problém se ve shluku pravidel, která často ani nepoužívají jednotnou terminologii, orientovat. Považovala bych proto za užitečné vytvoření alespoň jakéhosi oficiálního dokumentu určeného pro praktiky a majícího za cíl utřídit vztahy mezi jednotlivými normami.

Další pomoc v orientaci pro lékaře provádějící klinické hodnocení by mohla představovat kodifikace medicínského výzkumu jako celku, tzn. laboratorní i klinické hodnocení a ověřování nových postupů pomocí nezavedených metod, neboť tyto jeho části spolu úzce souvisejí a často se prolínají.

Vhodné by podle mého názoru bylo také vtělit obsah vyhlášky o správné klinické praxi do zákona o léčivech. Jak poukazuje docent Křepelka, tato vyhláška neobsahuje problematiku, která by se často měnila, ani se nejedná o úpravu ryze odborných záležitostí.¹¹²

Konkretizovat některé instituty, případně vyložit jejich význam by také, v případě jeho ratifikace, mohl Dodatkový protokol k Úmluvě o biomedicíně. Ten by také některé zásady, které jsou v současnosti pouze na úrovni etických norem, začlenil do právního řádu. Tyto zásady bývají však

¹¹¹ § 28 odst. 3 písm. c zákona č. 372/2001 Sb. o zdravotních službách

¹¹² KŘEPELKA, F., 2004, s. 48-49

v praxi respektovány i dnes, z tohoto pohledu by tak protokol nejspíš neznamenal žádný významný posun.

5.1. Motivace zkoušejících

Jedním z nejzávažnějších nebezpečí se ukázala motivace zkoušejících prokázat pozitivní výsledek klinické studie, ta totiž v důsledku může způsobit zvýšení pravděpodobnosti výskytu všech ostatních problémů.

Vzhledem k tomu, že veřejný sektor nemá dost prostředků na financování celého medicínského výzkumu, je nezbytná výrazná účast farmaceutických firem¹¹³, jejichž hlavním cílem je samozřejmě úspěch jejich produktu a generování zisku. Proto si myslím, že konflikt zájmů se nedá zcela odstranit.

Jedním z pravidel, které by ale podle mého názoru měly být dodržovány, je striktní oddělení osoby zkoušejícího od zadavatele. Dále by zkoušející neměl mít finanční účast na hodnoceném léčivu nebo společnosti, která ho vyrábí, a tím ani zájem na jeho zhodnocení případným úspěchem ve studii.¹¹⁴ Toto pravidlo po Jessově smrti zavedli i v Pensylvánské univerzitě.¹¹⁵

Je však poměrně nepravděpodobné, že by čeští zkoušející měli významné podíly v zahraničních farmaceutických společnostech. V českém prostředí se mohou objevovat spíše případy nedokumentované odměny od zadavatele, případně hrazení účasti na konferencích a podobně. Riziko tohoto podplácení je však podstatně hůře řešitelné.

Domnívám se také, že by subjekty měly být dopředu informovány o finanční odměně zkoušejícího, stejně jako klienti pojišťoven musí být informováni o zprostředkovatelské provizi prodejce. Tento fakt by proto měl být uveden v poučení subjektu před vyslovením souhlasu.

I bez finančního prospěchu však mohou být zkoušející nepřiměřeně motivováni k prokázání pozitivních výsledků. Zkoušející genové terapie chtěl podle svých slov dosáhnout především „uznání svých kolegů“ nezbytného pro „úspěch v soupeření o granty“.¹¹⁶ Kromě osobního zájmu, ať už finančního nebo profesního, může ke katastrofám vést i přehnaná touha po „prospěšnosti pro lidstvo a vědění“, jak se ukázalo např. za druhé světové války. Tento typ nebezpečné motivace zřejmě nelze

¹¹³ více viz American Council on Science and Health. Collaboration Between Science and Industry: Pro's and con's of the Conflict-of-Interest Movement, dostupné z: <http://www.scribd.com/doc/111407918/Collaboration-Between-Science-and-Industry-Pro%E2%80%99s-and-Con%E2%80%99s-of-the-Conflicts-of-Interest-Movement>

¹¹⁴ podrobněji LO, B., FIELD, M. J. *Conflict of interest in medical research, education, and practice*. Washington, D. C.: National Academies Press, 2009, ISBN 03-091-3188-9, s. 117-118. Dostupné z: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=12598&page=R1

¹¹⁵ STEINBROOK, R. The Gelsinger Case. EMANUEL, Ezekiel J. *The Oxford textbook of clinical research ethics*. New York: Oxford University Press, 2008, s. 110-120. ISBN 978-0-19-516865-5, s. 115, dostupné z: <http://cirge.stanford.edu/May%209%20-%20Gelsinger%20vs.%20UPenn/Gelsinger%20-%20Oxford%20Textbook.pdf>

¹¹⁶ WILSON, J. M.. 2009, s. 155

odstranit legislativně. Situaci by však mohly alespoň částečně zlepšit vyšší sankce, které by při úmyslném porušení povinností hrozily.

5.2. Kontrola

Nejrozsáhlejší kontrola SÚKLEM a EK je v ČR prováděna před zahájením klinického hodnocení. Rozsah této kontroly je podle mého názoru, až na dílčí změny navržené v minulé kapitole, dostatečný. Jak ale podotýká Wilson, „kontrola studie před jejím zahájením lidské subjekty plně nechrání“.¹¹⁷ V průběhu studie vykonává EK dohled primárně pouze jednou za rok. Kromě toho probíhá kontrola prostřednictvím monitorů a auditorů. Ta je však v rozsahu i frekvenci omezena pokyny zadavatele¹¹⁸, který může mít zájem na utajení pochybení.

Proto bych považovala za vhodnější zřízení institutu nezávislých monitorů, kteří by studie kontrolovali z vlastního podnětu při zohlednění míry rizika pro subjekty, zvýšeného konfliktu zájmů a podobně.¹¹⁹ Fungování tohoto institutu by mohlo být hrazeno z povinných příspěvků zadavatelů. Tito monitoři by podle mého názoru také měli mít možnost vykonávat kontroly na základě podnětů třetích osob. To by usnadnilo situace podobné případu Danovy matky.

Efektivitu dohledu by také mohla zvýšit povinnost uvádět v poučení pro subjekty kontakt na kontrolní orgány a výzvu, aby se na ně v případě podezření na porušování povinností či neřešených problémů subjekty obrátily.

5.3. Činnost EK

Z aplikace české právní úpravy vyplynulo, že v zajišťování hladkého průběhu studií hrají velkou roli především EK, na jejichž činnost jsou kladeny poměrně vysoké požadavky. Ty by však se stoupajícím počtem hodnocení v ČR mohly být zavaleny množstvím případů. I proto by bylo vhodné zavedení nezávislého monitoringu, který by převzal část agendy EK.

Ředitelka EK dohlížející na CAFÉ Study ve výsledku uvedla, že podle ní není účelem činnosti EK chránit subjekty hodnocení.¹²⁰ To je podle mého názoru velmi nebezpečný, ale nepříliš častý názor. Větší problém vidím v potenciálním ovlivnění EK poskytovatelem zdravotních služeb, který EK zřídil, a který může mít na pozitivním výsledku studie také zájem. Toto riziko naznačuje také prof. Elliott.¹²¹

¹¹⁷ WILSON, R. F., 2010, s. 324

¹¹⁸ § 21 odst. 2, resp. § 22 odst. 3

¹¹⁹ Srov. SHALALA, D. Protecting Research Subjects: What Must Be Done. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2000, č. 11, s. 4. Dostupné z: <http://irb.ufl.edu/ethics/shalala.pdf>

¹²⁰ <http://www.scribd.com/doc/50462451/Keane-Deposition-Excerpt>

¹²¹ ELLIOTT, C., 2013

Řešením by byla povinnost vyžádat si stanovisko minimálně dvou EK, což už některá česká centra dělají nyní.¹²² V důsledku by to však způsobilo ještě větší zátěž pro jednotlivé EK.

5.4. Poučení před souhlasem

Co se týče informací poskytnutých před souhlasem, velmi mě zaujal postup, kdy subjekt po obdržení informací od lékaře dostane přístup do vzdělávacího systému. V něm doma bez jakéhokoli tlaku shlédne interaktivní informační video. Informace v něm by měly být samozřejmě podány pro subjekt srozumitelným způsobem. K jednotlivým pasážím se může libovolně vracet a pokládat otázky online. Každé kliknutí myši je archivováno a v případě hrozící žaloby je jasné, jaké informace subjekt obdržel. Některé nemocnice již tento program využívají a podle průzkumu mezi jejich pacienty značně zvyšuje míru porozumění informacím.¹²³ Podle mého názoru by mohlo být prospěšné povinné používání nějaké formy tohoto programu českými zkoušejícími.

Závěr

Cílem této práce bylo zhodnotit dostatečnost české právní úpravy klinického hodnocení vzhledem k možným rizikům pro subjekty vzešlým z rozboru zahraničních kauz.

K ohrožení subjektů hodnocení může, kromě možných nežádoucích účinků nutně spojených s testováním nového léčiva, dojít v důsledku chyby zkoušejícího, nedostatečné regulace klinického hodnocení případně úmyslného podvodu zadavatele nebo zkoušejícího. Věřím, že nejčastěji jde o neúmyslnou chybu lékaře, právní úpravou je však možné řešit pouze druhé dvě možnosti.

Z předchozích kapitol vyplynulo, že česká právní úprava vedení studií je poměrně kvalitní, jedním z důvodů, proč se v ČR podobné kauzy nevyskytly, je však nepochybně i fakt, že v USA probíhá několikanásobně víc studií¹²⁴, což velmi komplikuje důkladnou kontrolu. V případě většího nárůstu počtu studií vedených v ČR by tedy mohla nastat potřeba zefektivnění některých institutů a procesů.

Proto jsem v poslední kapitole nastínila několik možných úprav. Tato navrhovaná řešení by znamenala zvýšení administrativních, personálních a finančních nároků. Současně jsem se však snažila nabídnout způsob, jak při zvýšeném počtu studií odebrat část agendy přetíženým EK.

¹²² např. <http://www.ctcrychnov.com/pacienti>

¹²³ více viz DRIVER, J. Informed Consent: It's Not Just a Form, It's a Process. *HealthLeaders Media* [online]. 2008. Dostupné z: http://www.healthleadersmedia.com/content/213995/topic/WS_HLM2_TEC/Informed-Consent-Its-Not-Just-a-Form-Its-a-Process.html

¹²⁴ v jednu chvíli 200-300 tisíc klinických studií se 7-8 miliony zapojených subjektů, viz Bioethical Lessons From the Gelsinger Case: Three Myths of Human Experimentation. [online]. Dostupné z: <http://www.sskrplaw.com/lawyer-attorney-1482386.html>

Dodatečná finanční zátěž spojená s těmito změnami by znamenala jen marginální zvýšení nákladů zadavatelů v poměru s jejich ročními výdaji na výzkum a marketing.¹²⁵ Vyšší nároky na regulační orgány, zadavatele a zkoušející by se navíc podle mého názoru neměly stát překážkou snahy o zvýšení ochrany subjektů. Zda se ČR podobné případy pochybení vyhnou, však nebude záviset jen na právní úpravě, ale do velké míry například i na morální úrovni lidí se studii spojených.

Důležitým faktorem, kromě nastavení pravidel ohledně vedení klinického hodnocení, je také úprava odpovědnosti za případnou škodu, sankcí, které v případě porušení povinností hrozí, a možnost se soudní cestou náhrady škody domoci. V posuzovaných zahraničních případech se ukázalo, že přes jasné porušení práva zkoušejícím i zadavatelem nemusí dojít k jejich adekvátnímu sankcionování. Patrně to bylo hlavně v případě CAFÉ Study, kdy soud zamítl žalobu Danovy matky s tím, že univerzita jako státní orgán je chráněna zákonnou imunitou, a že nebylo prokázáno, že „AstraZeneca má povinnost stavět zájmy subjektů výzkumu nad zájmy společnosti“.¹²⁶

Nedůsledné sankcionování viníků však může vést k menšímu respektování zákonných požadavků a v důsledku způsobit ohrožení subjektů. Bylo by tedy zajímavé zjistit, jak jsou tyto aspekty upraveny a realizovány v ČR. Rozsah této práce to ale bohužel neumožňuje.

Ze stejného důvodu jsem se zde nezabývala ani manipulací s výsledky studií, v nichž spočívá další potenciální hrozba pro pacienty. V zahraničí jsou známy případy prepisování dat nebo selektivního zveřejňování pouze pozitivních výsledků, které vedly k častému předepisování léku a v důsledku k stovkám sebevražd.¹²⁷

Těmto otázkám, a tématu klinického hodnocení léčiv obecně, bych se ráda dále věnovala podrobněji v práci většího rozsahu.

¹²⁵ např. společnost Pfizer utratí ročně kolem 5 mld. USD za výzkum a 11 mld. USD za marketing, viz MAHAN, D. *Profiting from Pain: Where Prescription Drug Dollars Go*. Washington, DC, 2002, s. 34. Dostupné z: <http://familiesusa2.org/assets/pdfs/PPreport89a5.pdf>. Vědecká studie. Families USA Foundation.

¹²⁶ rozsudek č. 27-CV-07-1679, State of Minnesota, County of Hennepin, District Court, Fourth Judicial District, dostupný na http://www.circare.org/dw/27cv071679_order_20080211.pdf

¹²⁷ FEELEY, J., FISK, M. C. Glaxo Said to Have Paid \$1 Billion in Paxil Suits (Update2). Bloomberg [online]. 2009. Dostupné z: http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=newsarchive&sid=aEr_s70bGdYo

Použitá literatura

Monografie, stav ke dni 12. 4. 2013

1. HAŠKOVCOVÁ, H. *Informovaný souhlas: proč a jak?*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007, 104 s. ISBN 978-807-2624-973
2. KOPEČNÁ, Eva, Jiří PASEKA a Anetta JEDLIČKOVÁ. *Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení: praktická příručka nejen pro zkoušející tým a monitory, kteří se účastní nebo chtějí účastnit klinických hodnocení*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, 144 s. ISBN 978-80-7262-602-1
3. KŘEPELKA, F. *Mezinárodní standard a vnitrostátní právo klinického hodnocení léčiv*. Brno, 2001. Dostupné z: http://is.muni.cz/el/1422/podzim2008/SOC019/um/Rigorozni_prace-odevzdana_verze.pdf. Rigorózní práce. Masarykova univerzita.
4. KŘEPELKA, F. *Právo zdravotnického výzkumu*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2004, Spisy Právnické fakulty Masarykovy univerzity v Brně. ISBN 80-210-3605-2
5. LO, B., FIELD, M. J. *Conflict of interest in medical research, education, and practice*. Washington, D. C.: National Academies Press, 2009, ISBN 03-091-3188-9. Dostupné z: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=12598&page=R1
6. STEINBROOK, R. The Gelsinger Case. EMANUEL, Ezekiel J. *The Oxford textbook of clinical research ethics*. New York: Oxford University Press, 2008, s. 110-120. ISBN 978-0-19-516865-5, dostupné z: <http://cirge.stanford.edu/May%209%20-%20Gelsinger%20vs.%20UPenn/Gelsinger%20-%20Oxford%20Textbook.pdf>
7. STRNADOVÁ, V., SVOBODNÍK, A., KŘEPELKA, F. *Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-802-4719-177
8. ŠUSTEK, P., HOLČAPEK T. *Informovaný souhlas: teorie a praxe informovaného souhlasu ve zdravotnictví*. Vyd. 1. Praha: ASPI, 2007, Právní rukověť. ISBN 978-807-3572-686

Články a studie, stav ke dni 12. 4. 2013

9. American Council on Science and Health. *Collaboration Between Science and Industry: Pro's and con's of the Conflict-of-Interest Movement*, dostupné z: <http://www.scribd.com/doc/111407918/Collaboration-Between-Science-and-Industry-Pro%E2%80%99s-and-Con%E2%80%99s-of-the-Conflicts-of-Interest-Movement>
10. *Bioethical Lessons From the Gelsinger Case: Three Myths of Human Experimentation*. [online]. Dostupné z: <http://www.sskrplaw.com/lawyer-attorney-1482386.html>
11. DRIVER, J. *Informed Consent: It's Not Just a Form, It's a Process*. *HealthLeaders Media* [online]. 2008. Dostupné z: http://www.healthleadersmedia.com/content/213995/topic/WS_HLM2_TEC/Informed-Consent-Its-Not-Just-a-Form-Its-a-Process.html
12. ELLIOTT, C. *A referenced summary of the Dan Markingson case*. *Dan Markingson Investigation* [online]. 2012. Dostupné z: <http://www.markingson.blogspot.cz/>
13. ELLIOTT, C. *Has the Department of Psychiatry been faking research subject records? New evidence comes to light*. *Fear and Loathing in Bioethics* [online]. 2013. Dostupné z: <http://loathingbioethics.blogspot.cz/2013/02/has-department-of-psychiatry-been.html>

14. ELLIOTT, C. Making a Killing. *Mother Jones*. 2010, č. 55. Dostupné z: <http://www.scribd.com/doc/36883035/Making-a-Killing-by-Carl-Elliott>
15. ELLIOTT, C. Were Research Subjects Mistreated in the CATIE Study?. *Mad in America: Science, Psychiatry and Community* [online]. 2012. Dostupné z: <http://www.madinamerica.com/2012/11/were-research-subjects-mistreated-in-the-catie-study/>
16. FEELEY, J., FISK, M. C. Glaxo Said to Have Paid \$1 Billion in Paxil Suits (Update2). *Bloomberg* [online]. 2009. Dostupné z: http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=newsarchive&sid=aEr_s70bGdYo
17. GELSINGER, P. Jesse's Intent. Dostupné z: <http://www.circare.org/submit/jintent.pdf>
18. HELMS, R. No Charges Filed: The Medical Manslaughter of Jesse Gelsinger. *Guinea Pig Zero* [online], č. 7. Dostupné z: <http://www.guineapigzero.com/manslaughter.html>
19. LANE, C. When Drug Trials Go Terribly Wrong: Lessons from a Bereaved Mother. *Psychology Today* [online]. 2009. Dostupné z: <http://www.psychologytoday.com/blog/side-effects/200906/when-drug-trials-go-terribly-wrong-lessons-bereaved-mother>
20. MAHAN, D. *Profiting from Pain: Where Prescription Drug Dollars Go*. Washington, DC, 2002. Dostupné z: <http://familiesusa2.org/assets/pdfs/PPreport89a5.pdf>. Vědecká studie. Families USA Foundation.
21. MAREK, P., ŠPECIÁNOVÁ, Š. Preklinický vývoj léčiv a na něj navazující první fáze klinického hodnocení. *Medical Tribune*. 2012, č. 19. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/28105-preklinicky-vyvoj-leciv-a-na-nej-navazujici-prvni-faze-klinickeho-hodnoceni>
22. např. HARRIS, J. Scientific Research Is a Moral Duty. *Journal of Medical Ethics*. 2005, č. 31. Dostupné z: <http://jme.bmj.com/content/31/4/242.full.pdf+html>
23. NELSON, D. a R. WEISS. Gene Test Deaths Not Reported Promptly: NIH Was Unaware of 'Adverse Events'. *Washington Post* [online]. 2000. Dostupné z: <http://www.washingtonpost.com/wp-srv/WPcap/2000-01/31/080r-013100-idx.html>
24. NELSON, D., WEISS R. Hasty Decisions in the Race to a Cure?: Gene Therapy Study Proceeded Despite Safety, Ethics Concerns. *Washington Post* [online]. 1999. Dostupné z: <http://www.washingtonpost.com/wp-srv/WPcap/1999-11/21/101r-112199-idx.html>
25. OLSON, J. a P. TOSTO. The Death of Subject 13. *Pioneer Press* [online]. 2008. Dostupné z: <http://web.mnstate.edu/gracyk/courses/medical%20ethics/Death%20of%20Subject%2013.pdf>
26. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *British Medical Journal*. 2003, 326:1167. Dostupné z: <http://www.bmj.com/content/326/7400/1167>
27. REITZ, K. Don't Compromise Ethics in Human Experiments, Bioethics Expert Says. *Virginia School of Law* [online]. 2008. Dostupné z: http://www.law.virginia.edu/html/news/2008_spr/milstein.htm
28. SHALALA, D. Protecting Research Subjects: What Must Be Done. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2000, č. 11. Dostupné z: <http://irb.ufl.edu/ethics/shalala.pdf>
29. SHEEHAN, J. G.; Fraud, conflict of interest, and other enforcement issues in clinical research, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 74, March 2007, Supplement 2, dostupné z: http://www.ccjm.org/content/74/Suppl_2/S63.full.pdf+html
30. SORO, S. Nová pravidla pro klinická hodnocení. *Zpravodaj Zdraví-EU* [online]. 2012, č. 95. Dostupné z: http://ec.europa.eu/health-eu/newsletter/95/newsletter_cs.htm

31. STRNADOVÁ, V. O čem se diskutuje v oblasti klinických studií. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2007, č. 21. Dostupné z: <http://solen.cz/artkey/far-200703-0005.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Ddepresia%20a%20endokriny%20system%26sfrom%3D360%26spage%3D30>
32. STROUP, T. S., GEDDES, J. R. Randomized Controlled Trials for Schizophrenia: Study Designs. *Schizophrenia Bulletin*. 2008, č. 34. Dostupné z: <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/34/2/266.full.pdf+html>
33. SUCHÝ, D., HORA, M., FÍNEK, J. Vývoj a klinické hodnocení nových léčiv. *Ces Urol*. 2009, 13(2). Dostupné z: http://www.czechurol.cz/dwnld/0902_141_148.pdf
34. WELLS, F.; Fraud and misconduct in medical research, *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 43, dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.1997.tb00129.x/pdf>
35. WILSON, J. M. Lessons learned from the gene therapy trial for ornithine. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009, č. 96. Dostupné z: <http://www.genetics.ucsd.edu/BIOM242/WilsonOTC.pdf>

Další zdroje, stav ke dni 12. 4. 2013

36. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00034892>
37. <http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/ChercheSig.asp?NT=195&CM=1&DF=&CL=ENG>
38. <http://dida.library.ucsf.edu/pdf/pjv09b10>
39. http://oba.od.nih.gov/rdna_rac/rac_about.html
40. http://www.circare.org/dw/27cv071679_order_20080211.pdf
41. http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/02_biomedical_research_en/guide/Guide_EN.pdf
42. <http://www.ctcrychnov.com/pacienti>
43. <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=11610>
44. <http://www.scribd.com/doc/113945040/Stay-of-Commitment-for-Dan-Markingson>
45. <http://www.scribd.com/doc/113964347/Olson-Request-to-IRB-for-Updated-Consent-Form>
46. <http://www.scribd.com/doc/49672419/CAFE-Study-Full-Protocol>
47. <http://www.scribd.com/doc/49731932/Kenney-competence-assessment>
48. <http://www.scribd.com/doc/49742149/Olson-Examiner-Statement-Commitment>
49. <http://www.scribd.com/doc/50462451/Keane-Deposition-Excerpt>
50. <http://www.sukl.cz/leciva/obecne-otazky>
51. <http://www.sukl.cz/sukl/sankce-ulozene-podle-zakona-o-lecivech?highlightWords=sankce>
52. <https://www.revisor.mn.gov/statutes/?id=253B.095>