

Přehled celosvětových témat v oblasti klinického hodnocení

Autor: **Ing. Marie Fialíková, MBA**

Pracoviště: Fakulta humanitních studií Univerzity Karlovy

Abstract

In the last decade the area of clinical evaluation was exposed to a significant pressure of new and frequently ground-breaking, scientific inventions in the area of medicine, biology, chemistry, physics and information technologies. Codes of ethics, principles and procedures relating to the clinical evaluation should be also developing in the same pace as the science develops. In spite of the fact that numerous codes of ethics and directives relating to the clinical research came into existence in various parts of the world, we still encounter controversial topics that still wait for their resolution. The very significant global topics include: insufficient acquaintance of a patient participating in a clinical evaluation, conflict of interests, availability of treatment after completion of a clinical evaluation, fraudulent behavior, fate of the good clinical practice directive, different interpretation of valid legislation of the European Union and other topics.

Key words: *clinical evaluation, ethics of clinical research, patient*

ÚVOD

Dle zákona o léčivech (zákon č. 378/2007 Sb.) je klinické hodnocení jakékoli systematické testování prováděné na subjektech hodnocení za účelem zjištění či ověření klinických, farmakologických nebo jiných farmakodynamických účinků, včetně stanovení nežádoucích účinků. Zahrnuje studium absorpce, distribuce, metabolismu nebo vylučování jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost léčivých přípravků, včetně klinických hodnocení probíhajících v jednom místě (monocentrické klinické hodnocení), v několika místech (multicentrické klinické hodnocení), v celé České republice (národní klinické hodnocení), popřípadě ve více státech (mezinárodní klinické hodnocení). Multicentrickým klinickým hodnocením je takové klinické hodnocení, které je prováděno podle jednoho protokolu na několika místech klinického hodnocení,

a tudíž i několika zkoušejícími, přičemž místa hodnocení se mohou nacházet v České republice, popřípadě v dalších členských státech EU, anebo i v třetích zemích (mezinárodní klinické hodnocení).

Klinická hodnocení, jako více či méně **kontrolované a řízené výzkumné studie**, jsou organizovány po desítky let. **Etické kodexy, zákony a principy**, které se k oblasti testování léčivých přípravků v různých částech světa vztahují, vznikaly a vyvíjely se hlavně v průběhu minulého století. K významným vývojovým posunům etických principů a legislativy často docházelo po tragických událostech zapříčiněných nedostatečnou úrovní etických kodexů, etických principů a legislativy nebo jejich záměrným nedodržováním, nedbalostí či laxním přístupem. Příkladem etických kodexů vztahujících se k oblasti klinického hodnocení, které vznikaly v průběhu dvacátého století, jsou: Norimberský kodex (Nuremberg Code, 1947), Ženevská deklarace (The Declaration of Geneva, 1948), Helsinská deklarace (Declaration of Helsinki, 1964), Belmontská zpráva (The Belmont Report, 1979), Mezinárodní etický kodex pro biomedicínský výzkum zahrnující výzkum na člověku (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 1982), Úmluva o biomedicině (Convention on Human Rights and Biomedicine, 1997) a další. Příkladem etických kodexů, které vznikaly o staletí, až tisíciletí dříve, jsou: Hippokratova přísaha (Hippocratic Oath, 5.-4. století př.n.l.), Hammurabiho zákon (Code of Hammurabi, 1760). V současné době patří mezi nejuznávanější etické kodexy oblasti klinického hodnocení **Směrnice správné klinické praxe** (Good Clinical Practice, 1996). Tato směrnice vznikla na základě jednání **Mezinárodní konference o technických požadavcích pro registraci léčiv pro lidské užití** (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Směrnice správné klinické praxe byla do legislativy Evropské unie začleněna v dubnu 2001 a do legislativy USA byla začleněna v říjnu 2008.

Úspěšné uvedení léčivého přípravku na trh je ovlivněno nejen tím, zda jsou klinická hodnocení prováděna dle příslušné legislativy a etických kodexů či principů, ale také například poměrem délky vývoje léčivého přípravku a délky klinických hodnocení, kvalitou získaných informací, rychlostí a efektivností zařazování pacientů, kompetencí partnerských smluvních výzkumných společností (Contract Research Organizations, CROs) a jejich více či méně efektivní vztah se zadavatelem, kvalitou výběru kompetentních zkoušejících a jejich informovanost v oblasti klinického hodnocení (např. znalost správné klinické praxe, legislativy atd.), řádnými a odborně provedenými přípravnými procesy, které klinickému hodnocení předcházejí (plánování, analýza, děje známé jako 'feasibility processes'), a samozřejmě také sociální, politickou a ekonomickou úroveň v oblastech, ve kterých bude klinické hodnocení prováděno. Od první sekundy vývoje léčivého přípravku vidíme obrovský tlak na efektivní a co nejméně finančně nákladný vývoj léčivého přípravku, zatímco

sledování nejnovějšíetické úrovně, která se oblasti výzkumu a vývoje humánních léčivých přípravků týká, může být a bývá opomíjena.

Legislativa a etické principy, které se k oblasti klinického hodnocení v různých částech světa vztahují, vznikaly, vyvíjely se, zanikaly, nebo byly aktualizovány. Kontrolní úřady (například Státní ústav pro kontrolu léčiv a úřady zastávající obdobné funkce) začaly v průběhu druhé poloviny dvacátého století pracovat specifičtěji, opatrněji, rozvážněji, klinická hodnocení začala být organizována nejen v místě vývoje léčivého přípravku, ale **mezinárodně**(důvody pro organizování mezinárodních klinických hodnocení jsou vyjmenovány v tabulce č. 1.níže). Tyto významné kroky vedly k získání mnohem **kvalitnějších informací o hodnoceném léčivém přípravku** (léčivé přípravky se staly bezpečnějšími a účinnějšími), než bylo na začátku dvacátého století možné. Na druhé straně přispěly také ke vzniku **mnoha etických otázek, sporných témat, dalších tragických událostí**. Příkladem je provádění klinického výzkumu na snadno ovlivnitelné (vulnerabilní, zranitelné) nebo nedostatečně informované populaci, či provádění výzkumu nekompetentními zkoušejícími s velmi nízkou etickou, morální a vědeckou zodpovědností.Dále také například provádění klinického hodnocení v zemích, ve kterých nedochází ze strany odpovědných úřadů k řádné kontrole (nebo takový úřad dokonce neexistuje),zneužívání možnosti kompenzace nákladů spojených s účastí v klinickém hodnocení atd.

Tabulka č. 1: Důvody pro organizování mezinárodních klinických hodnocení⁽³⁾
- větší množství pacientů, kteří se klinického hodnocení účastní
- více kompetentních zkoušejících, kteří se na klinickém hodnocení podílí
- shromažďování informací a dokumentace pro úspěšné marketingové uvedení léčivého přípravku na trh dané země
- nižší náklady na provádění klinického hodnocení v některých zemích
- rychlejší získání souhlasného stanoviska kontrolního úřadu (obdobného jako je SUKL v České republice)
- v některých zemích mají pacienti vyšší motivaci účastnit se klinických hodnocení (například z důvodu kvalitnější dostupné zdravotní péče)
- větší množství neléčených pacientů
- překonání rozdílů v dostupnosti určitých léčivých přípravků nebo postupů, které jsou pro úspěšné provedení klinického hodnocení potřebné

Jaká jsou současná sporná témata, které provádění klinického hodnocení provázejí? Jsou to například různápodvodná jednání lékařů, provádění klinického hodnocení v zemích, ve kterých není po ukončení klinického hodnocení dostupná odpovídající zdravotní péče, pacienti, kteří se účastní klinického hodnocení, nejsou o klinickém hodnocení a léčivém přípravku dostatečně informováni, klinické hodnocení je ve třetí zemi prováděno i přesto, že v zemi vyspělé, ze které je toto klinické

hodnocení organizováno, prováděno být nesmí (obdrželo tam zamítavé stanovisko kontrolního úřadu, etické komise).

PODVODNÁ JEDNÁNÍ

Nepodílí-li se na klinickém hodnocení kompetentní zkoušející, spoluzkoušející, koordinátoři, monitoři klinického hodnocení (ClinicalResearchAssociates, CRAs), manažeři oddělení klinických hodnocení (a další pracovníci podílející se na klinickém hodnocení) s důkladnou znalostí legislativy a etických principů vztahujících se k oblasti klinického hodnocení, může docházet k neetickému jednání, které negativně ovlivňuje, zkresluje a znehodnocuje získávané informace o léčivém přípravku a celé nejen finančně nákladné klinické hodnocení. **Dochází tak k vážnému ohrožení zdraví právě se účastnících se pacientů, ale i těch, kteří léčivý přípravek teprve užívat budou.** Proč ale k podvodnému jednání dochází? Důvody mohou být následující: finanční důvody (například platby za provádění klinického výzkumu na neexistujících pacientech), snaha zakrýt nedostatky v dokumentaci klinického hodnocení (chybějící záznamy o vyšetřeních, nedostatečné písemné záznamy o podávaném hodnoceném léčivém přípravku) nebo různá pochybení (opomenutí určitého vyšetření, které v době návštěvy pacienta mělo být provedeno), snaha zkoušejících a dalších pracovníků ukázat se v 'lepší světlo'.

DOSTUPNOST LÉČBY PO UKONČENÍ KLINICKÉHO HODNOCENÍ

V rozvojových zemích se dostupnost léčivých přípravků a zdravotní péče, v porovnání s vyspělými částmi světa, liší (odlišná je často i mezi vyspělými státy samotnými.). **Dostupná běžná léčba** v rozvojových zemích často neodpovídá standardům, které jsou po ukončení klinického hodnocení nutné.⁽¹⁾

I ve vyspělých zemích se nezdá stane, že pacient na léčbu, která mu v průběhu účasti v klinickém hodnocení pomáhala, po ukončení účasti již nemá nárok. Pro osvětlení tohoto tématu bych uvedla případ, kdy se pacient účastní klinického hodnocení IV fáze s registrovaným léčivým přípravkem, ale vzhledem k politicko-ekonomické situaci na tento přípravek po ukončení účasti v klinickém hodnocení již **nemá nárok** (nesplňuje podmínky pro léčbu hrazenou ze zdravotního pojištění).

NEDOSTATEČNÁ INFORMOVANOST PACIENTŮ

Dosažení **dostatečné úrovně informovanosti pacientů** účastnících se klinického hodnocení je palčivou otázkou ve všech částech světa. V západním, vyspělém světě často nacházíme zkoušející, kteří se z různých důvodů nemají **čas** pacientovi dostatečně věnovat. Ve státech méně rozvinutých zase nacházíme zkoušející, kteří si **důležitost informovanosti pacienta** absolutně neuvědomují.

Informací, které by měly být v rámci dokumentu informovaného souhlasu pacienta zmíněny, je mnoho. Tyto informace jsou nezřídka sdělovány pacientovi nesrozumitelně, často jsou psány komplikovaným jazykem (překlady z cizojazyčných vzorů jsou prováděny neodborně, ve snaze psát informovaný souhlas laickým jazykem může být informovaný souhlas ještě více nesrozumitelný a komplikovaný, než původní znění), text informovaného souhlasu pacienta je příliš dlouhý. Dokument informovaného souhlasu a děje, které se k informovanému souhlasu vztahují (podrobná diskuze s pacientem, ponechání pacientovi dostatek času na promyšlení účasti a případnou komunikaci s rodinou, příležitost klást otázky), jsou podceňovány. To, jakým způsobem jsou informace o klinickém hodnocení pacientovi sdělovány, ovlivňuje také vztah mezi pacientem a lékařem. V případě paternalistického **vztahu mezi pacientem a lékařem** pacient informace přijímá, není zvyklý se na nejasnosti ptát, a tudíž se k němu nemusí dostat ani ty nejpodstatnější informace. V případě vztahu, pro který je charakteristická vzájemná komunikace a otevřenost, vztahu, ve kterém je pacient aktivní a nemá obavy klást otázky, se pacient má možnost o účasti v klinickém hodnocení svobodně a samostatně rozhodnout.⁽³⁾

Kulturní odlišnosti jednotlivých zemí, ve kterých je klinické hodnocení prováděno, mohou přinést pestrou paletu odlišností vážících se k informovanému souhlasu pacienta. Příkladem takové odlišnosti je nutná přítomnost manžela při rozhovoru o klinickém hodnocení a informovaném souhlasu pacienta, schopnost porozumět psanému textu (neboť někteří pacienti nemusí umět číst a psát), odlišná úroveň vzdělání (pacienti mohou mít potíže pochopit svá práva a mohou být více nakloněni k doporučením zkoušejících) a další.

KLINICKÉ HODNOCENÍ, KE KTERÉMU BYLO VYDÁNO POZITIVNÍ STANOVISKO KONTROLNÍHO ÚŘADU V ZEMI ROZVOJOVÉ A NEGATIVNÍ STANOVISKO KONTROLNÍHO ÚŘADU V ZEMI VYSPĚLÉ.

Může být eticky přijatelné a ospravedlnitelné klinické hodnocení, které neobdrželo pozitivní stanovisko kontrolního úřadu v zemi rozvinuté, vyspělé, v zemi, ze které je klinické hodnocení financováno, ale je prováděno v zemi rozvojové? Ano, či ne? **Klinická hodnocení organizovaná v rozvojových, méně vyspělých zemích a zemích, které nemají dostatečnou etickou ochranu, by**

měla být zahájena až po obdržení pozitivního stanoviska etické komise v zemi, která klinické hodnocení organizuje (ze které klinické hodnocení pochází), a etické komise země, ve které je výzkum organizován.⁽⁴⁾

Absolutně nedostatečná komunikace mezi kontrolními úřady a etickými komisemi jednotlivých zemí, nedostatečná kompetence a aktivita kontrolních úřadů a etických komisí méně vyspělých zemí (v některých případech kontrolní úřady a etické komise ve třetích zemích neexistují) způsobuje, že jsou klinická hodnocení prováděna bez respektování pravidla, které je zmíněno v předchozím odstavci. Další významnou otázkou je, zda je přijatelné, provádět klinické hodnocení v zemích, ve kterých pacienti nebudou mít z výsledků výzkumu a hodnoceného léčivého přípravku žádný prospěch, a hodnocený léčivý přípravek pro ně z různých důvodů nebude dostupný. Odpověď na tuto otázku je 'ne'.^(11,12)

KONFLIKT ZÁJMŮ

Zkoušejícíby neměli získávat finanční profit od společností, které klinická hodnocení sponzorují. Tato finanční motivace může **negativně ovlivňovat schopnost lékaře odborně a eticky klinické hodnocení posoudit.**⁽²⁾ Lze tento názor respektovat a uplatnit v dnešní době? Klinická hodnocení jsou běžně prováděna pod smluvním vztahem mezi zadavatelem a zkoušejícím, institucí, ambulancí. Součástí tohoto smluvního vztahu je také výše finanční odměny za účast na provádění klinického hodnocení. Zkoušejícímu tedy jsou poskytovány platby za aktivní účast na provedení klinického hodnocení. Zvláště v poslední době diskutovaný vztah mezi zadavatelem a zkoušejícím dostává kromě čistě komerčního záměru i záměr výzkumný. Jak jsou ale tyto dva zdánlivě naprosto odlišné záměry vztahu mezi lékařem (tedy zkoušejícím) a zadavatelem ochraňovány, aby zůstaly na přijatelné etické rovině? Klíčové etické otázky tohoto tématu jsou následující: Jsou zkoušející vždy vybíráni k účasti na provedení klinického hodnocení na základě jejich odborných kvalit a vhodnosti jejich pracoviště pro provedení klinického hodnocení, anebo na základě dobrého komerčního vztahu se zadavatelem či podle jiných méně důležitých kritérií? Je klinické hodnocení organizováno s výzkumným záměrem, nebo se záměrem komerčního charakteru?

Vhodné prostředí pro konflikt zájmů vzniká i při běžně prováděných náhradách nákladů, které jsou s účastí v klinickém hodnocení spojeny, účastnícím se pacientům. Výše náhrad nákladů bývá často stanovena na nerealistických odhadech, bývá paušalizována, místo aby byla naprosto individuálně stanovena s ohledem na sociální, ekonomickou a kulturní úroveň lokality, ve které je klinické hodnocení prováděno, a individuální pacientovy potřeby. Dochází tak k nepřiměřené motivaci

účastnících se pacientů, ohrožení jejich autonomie, může to vést až ke zkrácení a znehodnocení získávaných informací, dokonce ke znehodnocení celého klinického hodnocení. Důsledkem takového jednání je zvyšování ceny konečného přípravku, ohrožení nejen účastnících se pacientů, ale i těch, kteří budou léčivý přípravek užívat po jeho zavedení na trh.

PLACEBO A SMĚRNICE SPRÁVNÉ KLINICKÉ PRAXE

Používání placeba je již po několik desetiletí velmi kontroverzním tématem oblasti klinického hodnocení. Rozdílné názory nalézáme nejen v odborných diskusích, ale i v existujících etických kodexech, které s prováděním klinického hodnocení souvisí. Například Mezinárodní etický kodex pro biomedicínský výzkum zahrnující výzkum na člověku (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects) a Helsinská deklarace (Declaration of Helsinki) jsou více striktní v tematice placeba než běžně akceptovaná Směrnice správné klinické praxe (Good Clinical Practice, 1996).^(5,6) V článku 29 Směrnice správné klinické praxe (vydané v roce 2000, jedná se o 5. revizi Směrnice správné klinické praxe) je řečeno, že placebo může být v klinickém hodnocení použito pouze v případě, že neexistuje žádná jiná osvědčená intervence. Přínos, rizika, komplikace a efektivita nových metod by měly být porovnány s nejlepšími, osvědčenými, preventivními, diagnostickými a léčebnými metodami. V případě, že neexistuje žádná jiná osvědčená diagnostická, léčebná či terapeutická metoda, placebo může být v klinickém hodnocení použito. Tematika placeba je, mimo několik dalších kontroverzních témat (např.: poskytování hodnoceného léčivého přípravku po ukončení klinického hodnocení, zmíněná také v následné revizi Směrnice správné klinické praxe (vydané v roce 2008, jedná se o 6. aktualizaci této směrnice). Směrnice správné klinické praxe navržené po roce 1996 (5. a 6. Aktualizace Směrnice správné klinické praxe) nejsou všeobecně přijímány, proto je i v rámci EU jako závazná verze Helsinské deklarace z roku 1996. Směrnice 2001/20/ES a rovněž i Směrnice 2005/28/ES odkazuje ve svých ustanoveních na Helsinskou deklaraci přijatou Valným shromážděním Světové lékařské asociace v roce 1996. Tímto se promítá úprava Helsinské deklarace do právního předpisu EU. Rovněž Americký úřad pro potraviny a léky (Food and Drug Administration, FDA) nepřijal úpravu změn Helsinské deklarace, které byly provedeny po roce 1996 a aktualizoval právní úpravu (21 CFR part 312).^(9, 10) Obsah tohoto nařízení přímo vychází ze čtvrté revize Směrnice správné klinické praxe (červen, 1996), **ale je na jakýchkoli následných revizích této směrnice nezávislý.**⁽⁷⁾ **Právě kvůli pochybnostem a diskuzím ohledně následných revizí Směrnice správné klinické praxe, leží nad osudem této listiny otazník.**

V případě, že by byly všeobecně přijímány pátá a šestá revize Směrnice správné klinické praxe, organizace klinických hodnocení by se stala velmi nákladnou, v některých regionech by klinická

hodnocení byla neproveditelná, nebyla by prováděna na co největším množství pacientů v co nejrozmanitějších regionech světa, poskytovaná zdravotní péče v různých vybraných lokalitách by nemusela odpovídat požadovaným nejnovějším standardům, lékaři, kteří by měli klinické hodnocení provádět, by nebyli na nejnovější diagnostické postupy a léčebné metody proškoleni, cena klinického hodnocení by velmi vzrostla stejně jako cena konečného léčivého přípravku.

SPORNÉ OTÁZKY V RÁMCI EVROPY

Rozdílná interpretace směrnice Evropského parlamentu a Rady č. 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků a směrnice Komise č. 2005/28/ES ze dne 8. dubna 2005, kterou jsou stanoveny podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků (tato evropská úprava má kořeny ve již výše zmiňované Směrnici správné klinické praxe (GoodClinicalPractice, E6 ICH GCP 1996) vydané v rámci Mezinárodní konference o technických požadavcích pro registraci léčiv pro lidské užití) komplikuje organizaci klinických hodnocení v celé Evropské unii. Příkladem takovéto rozdílné interpretace je význam intervenčního klinického hodnocení a neintervenčního klinického hodnocení. V některých zemích jsou IV fáze klinických hodnocení považovány za ne-intervenční, v některých státech tomu tak není. Dalším příkladem je také rozdíl v interpretaci podstatných a nepodstatných dodatků protokolu.

Velmi diskutovaným tématem byl ještě v nedávné době veřejný přístup k databázi kontrolních úřadů Evropské unie zabývajících se dohledem nad klinickými hodnoceními (EudraCT, European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials). Doposud měly do této databáze přístup pouze kontrolní úřady zabývajících se léčivými přípravky, Evropská komise, Evropská léková agentura a zadavatelé. Zadavatelé mají od roku 2004 povinnost podávat žádost o stanovisko ke klinickému hodnocení také s pomocí výše zmíněné databáze EudraCT. Informace o klinických hodnoceních byly až do 22. března 2011 pro veřejnost naprosto utajeny.⁽⁸⁾ Veřejnost tak neměla možnost dozvědět se podrobnosti o již ukončených, probíhajících a plánovaných klinických hodnoceních. Nyní jsou prostřednictvím této databáze veřejně dostupné informace o designu klinického hodnocení, zadavateli, hodnoceném léčivém přípravku, terapeutické oblasti a stav (zda je klinické hodnocení schváleno, právě probíhající nebo ukončeno). Prostřednictvím této databáze se však nedozvíme o výsledcích a závěrech klinického hodnocení.⁽⁸⁾

ZÁVĚR

Klinický výzkum a etika klinického výzkumu jsou nedílně spjaty s vývojem nových léčivých přípravků. Již mnohokrát se v minulosti potvrdilo, že pokud úroveň etiky přímo nenásleduje nebo dokonce nepředchází vědecký pokrok, dochází k těm nejtragičtějším událostem. V blízké budoucnosti bude oblast klinického výzkumu procházet nemalými změnami, které budou souviset hlavně s prudce se rozvíjícím vědeckým pokrokem směrem k personalizované léčbě (tzv. personalized medicine).⁽¹³⁾ Tento fakt viditelně ovlivní oblast klinického hodnocení nejen na teoretické, ale hlavně na praktické úrovni.

Použitá literatura:

- 1) David M Studdert and Troyen A Brennan, Clinical trials in developing countries: scientific and ethical issues, MJA 1998; 169: 545-548, dostupné na <http://www.mja.com.au/public/issues/nov16/studdert/studdert.html>, 25. června 2011
- 2) Government of Canada, TRI-COUNCIL POLICY STATEMENT, 2010, dostupné na <http://www.pre.ethics.gc.ca/eng/policy-politique/initiatives/tcps2-eptc2/chapter7-chapitre7/>, 11. července 2011
- 3) Kath Maguire, Doctor/patient relations, dostupné na http://www.ucel.ac.uk/shield/docs/notes_doctor_patient.pdf, 15. března 2011
- 4) National Bioethics Advisory Commission, dostupné na <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/clinical/execsum.html>, 20. ledna 2011
- 5) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), dostupné na http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf, 1. srpna 2011
- 6) WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, dostupné na <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>, 15. května 2011
- 7) Declaration of Helsinki, dostupné na http://en.wikipedia.org/wiki/Declaration_of_Helsinki, 22. dubna 2011

- 8) The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP®), dostupné na <http://www.encepp.eu/events/index.html>, 1. července 2011
- 9) W. Thomas Smith, FDA Requires Foreign Clinical Studies be in Accordance with Good Clinical Practice to Better Protect Human Subjects, dostupné na http://www.americanbar.org/newsletter/publications/aba_health_resource_home/Volume5_02_smith.html, 24. července 2011
- 10) Pavel Strnad, Správná klinická praxe při provádění klinického hodnocení léčiv a její uplatnění v rámci právní úpravy členských států Evropské unie, dostupné na http://www.ak-ps.cz/files/smernice_200528_16052006.pdf, 23. srpna 2011
- 11) Deadly Medicine, Vanity Fair, leden 2011, dostupné na <http://www.vanityfair.com/politics/features/2011/01/deadly-medicine-201101#gotopage3>, 22. srpna 2011
- 12) Reidar K. Lie, M.D., Ph.D., Ethical issues in clinical trial collaborations with developing countries - with special reference to preventive HIV vaccine trials with secondary endpoints, dostupné na <http://www.ethica.uib.no/who.pdf>, 11. srpna 2011
- 13) Laviero Mancinelli¹, Maureen Cronin¹ and Wolfgang Sadée; Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine, 2000, *AAPS PharmSci*, 2:1-13, dostupné na <http://www.springerlink.com/content/r63m6862174w3280/fulltext.pdf>, 25. června 2011