

Rozdział 4

Zagadnienia etyczne i ich historia w badaniach klinicznych

Piotr Iwanowski, Teresa Brodniewicz

4.1. Normy etyczne a badania kliniczne	58
4.2. Kodeksy etyki lekarskiej.....	60
4.3. Międzynarodowe standardy etyczne	61
4.4. Pogłębianie wiedzy o etycznej ocenie badań klinicznych	65

Chociaż trudno to sobie dzisiaj wyobrazić, to jeszcze dwie dekady temu w prowadzonych badaniach klinicznych nie obowiązywały jasno określone standardy etyczne, w odróżnieniu od dość dobrze ukształtowanych standardów zwykłej praktyki lekarskiej.

W niniejszym rozdziale przedstawiono zarys historii norm etycznych, etyki lekarskiej oraz historii międzynarodowych standardów etycznych odnoszących się do badań klinicznych, wraz z krótkim omówieniem tych standardów.

4.1. Normy etyczne a badania kliniczne

4.1.1. Zarys historii norm etycznych

Pojęcie **etyki** nie jest pojęciem jednorodnym. Istnieją różnorodne systemy **norm etycznych**, nierzadko dość odległych od siebie, a nawet sprzecznych. Normy etyczne mogą opierać się na następujących **systemach wartości**:

- moralność (nieradko mylona właśnie z etyką),
- religia,
- kultura, obyczaje,
- prawo,
- ugruntowane zasady wykonywania danego zawodu (etyka zawodowa – np. lekarska).

Dane postępowanie w jednym systemie etycznym może być akceptowalne czy wręcz pożądane, a w innym naganne czy zabronione. Przykładowo – można mieć do czegoś prawo stanowione (ustawowe), nie mając jednak prawa moralnego – i na odwrót.

Sokrates i Platon uważali, że gdyby ludzie wiedzieli na czym polega dobro, działaliby zgodnie z tą wiedzą. Jednak fakt, iż ktoś dokładnie wie, jak postępować, nie gwarantuje, że tak właśnie postąpi. Postępowanie danego człowieka jest bowiem wypadkową także charakteru i światopoglądu tej osoby, jej cech wrodzonych i nabytych. Od zarania dziejów ludzie tworzyli różne systemy etyki, mające być konkretną pomocą, wskazówką dla postępowania w różnych sytuacjach życiowych czy zawodowych. Systemy etyki odwołują się niemal zawsze do postępowania pojedynczego człowieka i dotyczą głównie sytuacji, w których spotykają się czy ścierają różne racje i interesy – szczególnie kiedy interes jednostki spotyka się z interesem grupy albo całego społeczeństwa. Doskonałym przykładem takiej sytuacji są właśnie badania kliniczne, często będące jednocześnie eksperymentami medycznymi z udziałem ludzi (*biomedical research*).

4.1.2. Etyka we współczesnych badaniach klinicznych

Współczesne badania kliniczne to dziedzina, w której typowo stykają się następujące interesy:

- **interes jednostki** – pacjenta (chęć poprawy stanu zdrowia) albo zdrowego ochotnika uczestniczącego w badaniu (interes zarobkowy),
- **interes badacza** – lekarza **oraz jego zespołu badawczego**: może to być interes naukowy (zwłaszcza w przypadku badań niekomercyjnych), interes zarobkowy (zwłaszcza w przypadku badań komercyjnych), prestiż uczestnictwa w renomowanym projekcie badawczym; wiele badań klinicznych jest projektami naukowymi najwyższej próby, dążącymi do poznania nieznanych jeszcze mechanizmów działania leków czy funkcjonowania organizmu ludzkiego, np. mechanizmów immunologicznych,
- **interes społeczeństwa** (chęć uzyskania dostępu do lepszych, to jest bardziej skutecznych i bezpiecznych metod leczenia),
- **interes przedsiębiorcy** (np. firmy farmaceutycznej sponsorującej badanie) – w przypadku badań komercyjnych (badanie kliniczne jako inwestycja w nowy lek, która w przyszłości przyniesie zyski).

W sytuacji styku tych – niewątpliwie czasami bardzo rozbieżnych – interesów, w dobie prymatu interesu jednostki i poszanowania autonomii uczestnika badania – zdrowego ochotnika lub pacjenta (por. rozdział 17) nieodzownym staje się skonfrontowanie projektu badawczego z obowiązującymi normami etycznymi. Choć oceny takiej formalnie dokonuje komisja etyczna/bioetyczna (por. rozdział 15), to jednak **znajomość panujących norm i kodeksów etyki jest w praktyce niezbędna**:

- sponsorowi (lub firmie prowadzącej badania na zlecenie, CRO) do właściwego skonstruowania protokołu badania i warunków uzyskiwania zgody uczestnika,
- lekarzowi – badaczowi i jego zespołowi badawczemu,
- zespołowi monitorującemu badanie i nadzorującemu jego przebieg (por. rozdział 19).

Wśród uznanych i mających zastosowanie do badań klinicznych norm etycznych na pierwszym miejscu należy wymienić normy zawodowej etyki lekarskiej (deontologiczne). Część norm międzynarodowych, mających zastosowanie do badań klinicznych, ma jednak charakter szerszy i odnosi się także do działań innych osób i organizacji zaangażowanych w badanie kliniczne (sponsora, monitora). Dla porządku należy dodać, że nie ma szczególnych norm etyki, które wiązałyby bezpośrednio samego uczestnika badania (pacjenta).

4.2. Kodeksy etyki lekarskiej

Za najstarszy zwięzły **kodeks etyki lekarskiej** możemy bez wątpienia przyjąć samą przysięgę lekarską, spisana przez greckiego lekarza Hipokratesa w V w p.n.e., do tej pory składaną przez adeptów medycyny. Z kolei pierwszy nowożytny kodeks etyki lekarskiej powstał w 1803 r. w Anglii (Thomas Percival) [1].

Za najstarszy kodeks powstały na ziemiach polskich uznaje się ogłoszone w 1876 r. w zaborze austriackim Uchwały Towarzystwa Lekarzy Galicyjskich. Kolejne kodeksy, jeszcze pod zaborami, powstawały w Warszawie i Lwowie [2]. Pierwszy kodeks etyki lekarskiej ogłoszony przez samorząd lekarski w niepodległej Polsce z 1935 r. obowiązywał jeszcze przez kilka lat po zakończeniu II wojny światowej, do momentu rozwiązania izb lekarskich. Kolejne kodeksy w latach 60. i 70. XX wieku opracowało Polskie Towarzystwo Lekarskie. Reaktywowany po wielu latach niebytu samorząd lekarski ogłosił w 1991 r. obowiązujący do dziś *Kodeks Etyki Lekarskiej* (KEL), nowelizowany w latach 1993 i 2003 [3].

Należy podkreślić, że kodeksy etyki lekarskiej regulują przede wszystkim zwykłą (niebadawczą, nieeksperymentalną) praktykę lekarską, choć zazwyczaj zawierają również zapisy o badaniach biomedycznych, a także o związkach lekarzy z przemysłem, co ma konkretne znaczenie w przypadku badań komercyjnych sponsorowanych przez przemysł. I tak, obowiązujący polski KEL [3] poświęca jeden z rozdziałów działalności badawczej lekarza, już na jego wstępie odwołując się do standardów międzynarodowych: Deklaracji Helsińskiej i Dobrej Praktyki Klinicznej (patrz poniżej). O ile szczegółowe zapisy tego rozdziału mają brzmienie generalnie odpowiadające obowiązującym w Polsce przepisom prawnym (ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry, ustawy – Prawo farmaceutyczne) i standardów międzynarodowych dotyczących badań biomedycznych (patrz niżej), o tyle rozdział o związkach lekarza z przemysłem zawiera kilka postanowień swoistych. I tak, KEL podkreśla, że mimo faktu finansowania przez przemysł, lekarz (badacz) powinien podejmować w pełni obiektywne decyzje kliniczne i działania w najlepszym interesie poszczególnych uczestników badań. KEL nakłada na lekarza-badacza obowiązek samodzielnego upewnienia się, że dany komercyjny projekt badawczy odpowiada „zasadom etyki”, niezależnie od formalnej opinii komisji etycznej/bioetycznej. KEL zakazuje również prowadzenia badań, których celem jest „promocja leków lub wyrobów medycznych”. I wreszcie KEL zabrania jasno przyjmowania wynagrodzenia za samo skierowanie pacjenta na badania kliniczne komercyjne (tzw. *referral fee*).

4.3. Międzynarodowe standardy etyczne

4.3.1. Kodeks Norymberski

Nowożytna historia standardów etycznych prowadzenia badań biomedycznych z udziałem ludzi jest względnie krótka i ma swój początek dopiero w czasach bezpośrednio po II wojnie światowej. Wtedy to, w roku 1947, amerykańscy sędziowie prowadzący proces norymberski osądzający lekarzy z hitlerowskich Niemiec, którzy dopuszczali się zbrodniczych eksperymentów medycznych na jeńcach obozów koncentracyjnych, sformułowali pierwszy skodyfikowany, 10-punktowy zbiór zasad etycznego prowadzenia badań z udziałem ludzi – zwany Kodeksem Norymberskim [4]. Kodeks ten po raz pierwszy dobitnie konstytuował dobrowolną zgodę uczestnika jako warunek konieczny i podwalinę etycznego prowadzenia eksperymentu biomedycznego. Badania muszą mieć sens i podstawy naukowe oraz powinny mieścić się w ramach realizacji jakiejś zdrowotnej potrzeby społeczeństwa. Ryzyko eksperymentu nie może być nieadekwatnie wysokie, zaś prowadzić go mogą tylko badacze o odpowiednio wysokich kwalifikacjach. Każdy uczestnik ma prawo do wycofania się z już rozpoczętego badania.

Mimo że Kodeks Norymberski jako taki nie został nigdy oficjalnie inkorporowany do prawa żadnego kraju ani do systemu etycznego żadnego liczącego się towarzystwa lekarskiego, to jednak z jego zasad wyrastają wszystkie kluczowe standardy etyki badań powstałe w II połowie XX wieku i w wieku XXI.

4.3.2. Deklaracja Helsińska

Tak jak pokłosiem eksperymentów prowadzonych przez nazistów było powstanie Kodeksu Norymberskiego, tak kilkanaście lat później, na początku lat 60. XX wieku, pokłosiem afery talidomidu (por. rozdział 1) było uchwalenie w 1964 roku przez Światowe Stowarzyszenie Lekarzy (World Medical Association) Deklaracji Helsińskiej [5]. Do wymienionych zasad Kodeksu Norymberskiego dodano m.in. wymóg sformułowania planu (protokołu) badawczego i jego dopuszczenia przez ciało niezależne od lekarza-badacza (którą to funkcję pełnią współcześnie komisje bioetyczne i podobne ciała (por. rozdział 15). Dodano szereg bardziej szczegółowych zapisów, w tym o zasadach prowadzenia badań eksperymentalnych połączonych z opieką lekarską nad pacjentem, o udostępnieniu ewentualnych dobrodziejstw badania dla jego uczestników także po jego zakończeniu oraz o zasadach upubliczniania faktu prowadzenia badań i ich wyników.

Treść Deklaracji była już ok. 10 razy aktualizowana. Spore kontrowersje budziły na przestrzeni tych aktualizacji zapisy o dopuszczalności badań z użyciem placebo. Placebo pozostaje jednym z ważniejszych dylematów współczesnej bioetyki: z jednej strony jego dopuszczalność w przypadku leczenia chorób, na które istnieją skuteczne leki, bywa ciągle kwestionowana – z drugiej jednak placebo w badaniu klinicznym poprawia jego siłę statystyczną, pozwalając w sumie na zmniejszenie całkowitej liczby uczestników badania. Ponadto wiele wytycznych rozwoju leków w danej dziedzinie medycyny oraz wiele samych agencji rejestracji leków wymaga wprost przedłożenia wyników badań z użyciem placebo przy wnioskowaniu o dopuszczenie nowego leku do obrotu. Prawdopodobnie dystansowanie się od kolejnej aktualizacji Deklaracji było przyczyną odwołania się w obowiązującej aktualnie Dyrektywie unijnej 2001/20/WE o badaniach klinicznych [6] do wcześniejszej (z 1996 r.) niż aktualnej w 2001 r. (z 2000 r.) wersji Deklaracji. Co ciekawe, uchwalone niedawno rozporządzenie unijne o badaniach klinicznych, które wejdzie w życie w 2016 r. (lub później) [7], także odwołuje się do nie najnowszej wersji (z 2008 r.) na moment uchwalenia tego rozporządzenia (kiedy obowiązywała już aktualizacja Deklaracji z jesieni 2013 r.).

Do przestrzegania Deklaracji zobowiązuje większość współczesnych protokołów badań klinicznych, niektóre nawet przytaczają w całości jej treść.

4.3.3. Raport Belmoncki

Po uchwaleniu Deklaracji Helsińskiej, mimo coraz bardziej powszechnego funkcjonowania (w świecie zachodnim) nowożytnych standardów bioetycznych prowadzenia badań biomedycznych, na światło dzienne wypływały wcześniejsze i późniejsze przypadki badań mocno od tych standardów odstające. Jednym z wcześniejszych był głośny przypadek badań, *nota bene* finansowanych środków publicznych, nad historią naturalną kiły, rozpoczętych w USA w latach 30. XX wieku na grupie kilkuset ubogich czarnoskórych mężczyzn w Instytucie Tuskegee w Alabamie (tzw. *Tuskegee study*). Mimo że jedną z badanych kohort stanowili mężczyźni mający wcześniej kontakt z kiłą (lub wprost tą chorobą zakażonych), obserwację tej kohorty prowadzono aż do wczesnych lat 70., mimo że już w latach 40. XX wieku wprowadzono wynalezioną właśnie penicylinę jako skuteczny standard leczenia tej choroby. Pacjentów nie informowano przy tym ani na jaką *de facto* chorobę cierpią, ani o alternatywnych metodach postępowania, w szczególności dostępnej antybiotykoterapii [8]. Za sprawą *Tuskegee study* na nowo ożyła za oceanem dyskusja o warunkach dopuszczalności badań biomedycznych z udziałem ludzi. Powołano tam Narodową Komisję Ochrony Osób Uczestniczących w Badaniach Biomedycznych i Behawioralnych, która opracowała w 1978 r. raport dookreślający etyczne zasady i wytyczne dotyczące badań z udziałem ludzi, znany jako Raport Belmoncki (od nazwy posiadłości w amerykańskim stanie Maryland, gdzie komisja ta obradowała). Raport rozgraniczył badawczy (eksperymentalny) zakres działania lekarskiego od zwykłej praktyki lekarskiej, podkreślając jednak, że działania z obu zakresów mogą być prowadzone równocześnie.

Ustanowił także jako podstawowe zasady etyczne: zasadę szacunku dla osób, dobroczynności (działanie dla dobra pacjenta) oraz sprawiedliwości. Na straży tych zasad stoją niezbędne w każdym projekcie badawczym narzędzia: właściwy (sprawiedliwy i bezstronny) dobór uczestników, świadoma zgoda uczestnika oraz systematyczna ocena stosunku ryzyka i korzyści. Wagę stosowania tego ostatniego narzędzia ilustruje najlepiej sama *Tuskegee study*: to co było etyczne w latach 30. XX wieku (bierna obserwacja rozwoju kiły) przestało takie być kilkanaście lat później (wraz z wprowadzeniem antybiotykoterapii jako skutecznego standardu leczenia choroby). Dostępny jest pełen polski przekład Raportu Belmonckiego [9].

4.3.4. Dobra Praktyka Kliniczna

Lata 70. i 80. XX wieku to okres niespotykanego wcześniej przyspieszenia rozwoju nowych technologii medycznych, w tym wdrażania rosnącej liczby nowych leków, głównie przez przemysł farmaceutyczny. Szybko okazało się, że prawne i etyczne systemy w najbardziej nawet rozwiniętych państwach nie nadążały za tym rozwojem; co więcej, wobec postępującej globalizacji nauki i przemysłu paląca stawała się potrzeba globalnej harmonizacji wymogów. Z takiej właśnie potrzeby w 1990 r. przedstawiciele odnośnych władz lekowych oraz przemysłu farmaceutycznego z Unii Europejskiej, Stanów Zjednoczonych i Japonii powołali Międzynarodową Konferencję ds. Harmonizacji (*International Conference on Harmonisation – ICH*), która w ciągu kolejnych lat opracowała szereg bardziej szczegółowych niż omawiane powyżej – międzynarodowych standardów badań (także przedklinicznych) i dopuszczania nowych leków. Wytyczne ICH są przede wszystkim standardami jakościowymi i naukowymi, jednak jedna z nich, uchwalona w 1996 r. i oznaczona kodem E6, Dobra Praktyka Kliniczna, jest także po części standardem bioetycznym [10]. Określa ona szereg zasad prowadzenia badań klinicznych, konstytuuje pojęcie sponsora badania (także jego monitora), określa szczegółowo ich obowiązki, a także obowiązki samego lekarza-badacza, w tym odnoszące się do uzyskiwania zgody uczestnika badania, także zgody zastępczej, jak również obowiązków raportowania informacji o zdarzeniach niepożądanych w toczących się badaniach. Dobra Praktyka nakreśliła nową rolę samych komisji etycznych/bioetycznych – nie tylko opiniujących na wstępie projekt (protokół) badania, ale także nadzorujących jego przebieg. Dobra Praktyka zdefiniowała też szereg zagadnień technicznych, m.in. kształt protokołu badania, broszury badacza oraz zawartość akt badacza i sponsora na różnych etapach badania klinicznego.

W Polsce i Europie przez niemal dekadę Dobra Praktyka Kliniczna ICH była podstawowym, szczegółowym standardem prowadzenia badań klinicznych (z niej też wywodzi się nazwa stowarzyszenia, którego członkowie opracowali niniejszy podręcznik) [11]. Na początku bieżącego stulecia jej zasady stały się podwaliną obowiązujących obecnie aktów prawnych w wielu krajach, w tym unijnych dyrektyw o badaniach klinicznych [12] i pochodnych im przepisów krajowych, w tym polskich ustaw i rozporządzeń wykonawczych odnoszących się do badań klinicznych (por. rozdział

14). Dlatego też dzisiaj przełożenie wprost na prowadzenie badań bardziej mają owe akty prawne, tym niemniej Dobra Praktyka Kliniczna ICH pozostaje złotym standardem, do którego ciągle chętnie odwołują się protokoły badań klinicznych.

O jakości i spójności tego standardu ICH najlepiej świadczy fakt, że od momentu powstania i ogłoszenia, przez niemal dwie dekady z powodzeniem funkcjonuje on w niezmiennym kształcie (dla ścisłości w 2014 r. ruszyły prace nad jego aktualizacją [10]).

4.3.5. Inne międzynarodowe standardy

Szereg bardziej szczegółowych, skodyfikowanych zasad etyki badań biomedycznych z udziałem ludzi znajdziemy w kolejnych międzynarodowych standardach:

- *Handbook for Good Clinical Research Practice*

Opracowany w 2005 r. (jako rozwinięcie pierwszej wersji z 1995 r.) przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) obszerny podręcznik, czerpiący w dużym stopniu z Dobrej Praktyki Klinicznej ICH, zawierający omówienie m.in. takich zagadnień, jak określenie ryzyka badania klinicznego czy kwalifikacji badacza i zespołu badawczego [13].

- *International Ethical Guidelines for Biomedical Research CIOMS*

Obszerne wytyczne wydane w 2002 r. przez Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (CIOMS) z siedzibą w Genewie, opracowane we współpracy z WHO. Podejmują szczegółowo takie zagadnienia etyki badań, jak m.in. dopuszczalność zachęt dla uczestników, prowadzenie badań w krajach/środowiskach biednych, badania z udziałem osób mogących podlegać naciskom (*vulnerable participants*), badania u dzieci, badania u kobiet, badania u ciężarnych [14].

- *Konwencja o Ochronie Praw Człowieka i Godności Istoty Ludzkiej wobec Zastosowań Biologii i Medycyny (Europejska Konwencja Bioetyczna)*

Europejska Konwencja Bioetyczna, zwana też Konwencją z Oviedo, została uchwalona w 1997 r., jednak nie została jeszcze podpisana i ratyfikowana przez wszystkie kraje europejskie. Polska podpisała tę konwencję w 1999 r., jednak dotychczas jej nie ratyfikowała, co oznacza, że formalnie ciągle nie jest ona elementem polskiego porządku bioetycznego i prawnego [15].

Konwencja określa podstawowe warunki dopuszczalności badań biomedycznych z udziałem ludzi, spójne z ww. standardami – takie jak dobrowolna zgoda uczestnika, konieczność minimalizacji ryzyka, konieczność zatwierdzenia protokołu badania przez niezależną komisję etyczną. Nakreślone też zostały warunki dopuszczalności badań w oparciu o zgodę zastępczą uczestnika, po raz pierwszy wyraźnie rozróżniające kwestie zgody i sprzeciwu uczestnika. Ten zapis konwencji oznacza uznanie, że uczestnik niezdolny (niekompetentny) do wyrażenia świadomej zgody może być jednak kompetentny do wyrażenia sprzeciwu – który to musi być przez badacza respektowany.

- *Protokół dodatkowy do Konwencji o Prawach Człowieka i Biomedycynie dotyczący badań naukowych na człowieku*

Protokół ten, udostępniony w 2005 roku, na razie podpisały i ratyfikowały nie-liczne kraje europejskie. Będzie on mógł być podpisany i ratyfikowany przez Polskę dopiero po ratyfikacji ww. Konwencji z Oviedo [16].

Protokół ten dobitnie, w pierwszym swym punkcie, potwierdził zasadę wyższości interesu i dobrostanu jednostki (uczestnika badania) nad wyłącznym interesem społeczeństwa bądź samej nauki. Znajdziemy tu także odniesienie wprost do kwestii niezależności komisji etycznej/bioetycznej i konieczności deklaracji ewentualnego konfliktu interesów. Szczegółowo dookreśla też warunki badań opartych na zgodzie zastępczej, szczególnie w stanach nagłych, a także dopuszczalność badań u kobiet ciężarnych i osób pozbawionych wolności.

4.4. Pogłębianie wiedzy o etycznej ocenie badań klinicznych

Czytelnikom zainteresowanym pogłębieniem wiedzy o standardach bioetycznych badań klinicznych można polecić m.in. cenną inicjatywę *Szkolenia i Dokumenty Dotyczące Oceny Etycznej Badań Biomedycznych (Training and Resources in Research Ethics Evaluation – TRREE)*. TRREE to międzynarodowe konsorcjum osób ze środowisk głównie akademickich, którego celem jest m.in. przygotowywanie szkoleń bioetycznych skierowanych pierwotnie do członków komisji etycznych/bioetycznych. Są to bezpłatne szkolenia online w formule *e-learning* z certyfikatem, warte odbycia także przez inne osoby zainteresowane badaniami klinicznymi. Materiały inicjatywy TRREE są dostępne w kilku językach europejskich, w tym także w polskim [17].

Przypisy

- [1] Bynum W.F., Hardy A., Jacyna S., Lawrence C., Tansey E.M., *The Western Medical Tradition 1800 to 2000*, Cambridge University Press, New York, 2006.
- [2] Tulczyński A., *Historia i ewolucja kodeksów etycznych*, [w:] Kielanowski T. (red.), *Etyka i deontologia lekarska*, Warszawa, PZWL, 1985.
- [3] *Kodeks Etyki Lekarskiej*, Nadzwyczajny VII Krajowy Zjazd Lekarzy, Toruń, 2003.
- [4] Shuster E., *Fifty Years Later: The Significance of the Nuremberg Code*. *N Engl J Med* 1997; 337: 1436-1440.
- [5] World Medical Association; www.wma.net
- [6] Dyrektywa 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 04.04.2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady Dobrej Praktyki Klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka.

- [7] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchynienia Dyrektywy 2001/20/WE.
- [8] Cobb W.M., *The Tuskegee syphilis study*, J Natl Med Assoc 1973; 65: 345-8.
- [9] Galewicz W (red.), *Badania z udziałem ludzi. Antologia bioetyki*, Tom 3. TAIWPN Universitas, Kraków, 2011.
- [10] The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, www.ich.org
- [11] Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, www.gcpl.org.pl
- [12] Dyrektywa Komisji 2005/28/WE z 08.04.2005 r. ustalająca zasady oraz szczegółowe wytyczne Dobrej Praktyki Klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów.
- [13] Handbook for good clinical research practice (GCP): guidance for implementation. WHO Library, www.who.int
- [14] International Ethical Guidelines for Biomedical Research, Council For International Organizations Of Medical Sciences, Geneva 2002, www.cioms.ch
- [15] Konwencja o Ochronie Praw Człowieka i Godności Istoty Ludzkiej Wobec Zastosowań Biologii i Medycyny: Konwencja o Prawach Człowieka i Biomedycynie, Rada Europy, Oviedo, 1997, www.coe.int
- [16] Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research, Rada Europy, Strasbourg, 2005, www.coe.int
- [17] *Szkolenia i Dokumenty Dotyczące Oceny Etycznej Badań Biomedycznych*, www.trree.org