proLékaře.cz | 27.7.2025



PŮVODNÍ PRÁCE

# Klinické skúšania liečiv v Európskej únii a Českej republike v rokoch 2006, 2009 a 2012

## Clinical trials in the European Union and the Czech Republic in the years 2006, 2009 and 2012

**Juraj Šesták • Věra Strnadová**

Došlo 19. listopadu 2014 / Přijato 25. listopadu 2014

**Súhrn**

Cieľom práce je analýza klinických skúšaní (KS) vykonaných v Európskej únii (EÚ) a v Českej republike (ČR) v rokoch 2006, 2009 a 2012. Predmetmi záujmu tejto analýzy sú dve hlavné oblasti: charakterizácia populácie účastníkov (pozornosť je venovaná predovšetkým vekovej a pohlavnej štruktúre účastníkov klinických skúšaní, ako aj faktu, či boli do klinických skúšaní zaraďovaní zdraví dobrovoľníci a/alebo pacienti) a zameranie klinických skúšaní (fázy klinických skúšaní a diagnózy, na ktoré boli klinické skúšania zamerané). Pozornosť bola taktiež zameraná na zistenie prípadných rozdielov medzi EÚ a ČR ako aj na nárast resp. pokles počtu klinických skúšaní v jednotlivých diagnózach v čase ako následok implementácie Smernice 2001/20/EC Európskeho parlamentu a Rady zo 4. apríla 2001.
**Kľúčové slová:** klinické skúšania • zameranie • účastnícka populácia • zdraví dobrovoľníci • placebo

**Summary**

The aim of this paper is to analyze clinical trials conducted in the European Union and the Czech Republic in the years 2006, 2009 and 2012. The analysis has two main points of interest: characterization of the study population (the attention is paid to the age and gender profile of the subjects' population as well as to the fact whether healthy volunteers and/or patients were enrolled) and clinical trials focus (the phases of clinical trials and therapeutic areas the trials were focused on). In addition, the aim of this paper is to discover possible differences between the EU and the CR and to find out if the implementation of *Directive 2001/20/EC of the European Parliament and Council from 4th of April 2001* had any influence on the number of clinical trials being conducted (per therapeutic area and time).
**Keywords:** clinical trials • focus • participant population • healthy volunteers • placebo

PharmDr. Juraj Šesták (✉) • V. Strnadová
Ústav humánní farmakologie a toxikologie Farmaceutickej fakulty
Veterinární a farmaceutická univerzita
Palackého 1–3, 612 42 Brno
e-mail: juraj.sestak@seznam.cz

### Úvod

Skôr, ako sa nové liečivo objaví na trhu, a stane sa tak dostupné pacientom, musí prejsť zložitým procesom vývoja, ktorý obvykle trvá dlhé roky. V priebehu tohto procesu musí skúmaná látka podstúpiť časovo náročné výskumy v laboratóriách a predklinické testy na zvieratách. Klinické skúšania sú tak „iba" zavŕšením zložitého procesu, ktorého sa v konečnom dôsledku zúčastnia nielen tisíce expertov z radov chemických inžinierov, biológov, farmaceutov, lekárov, štatistikov, ale v neposlednom rade aj bežných ľudí – či už pacientov a/alebo zdravých dobrovoľníkov. Každý človek, ktorý užil nejaký liek alebo bol zaočkovaný, sa automaticky stáva akýmsi subjektom, na ktorom je testovaná bezpečnosť a účinnosť daného prípravku. Slovo „testovaný" znie možno trochu pritvrdo, ale to len do momentu, kým si priznáme, že naše znalosti z oblasti ľudského zdravia sú ešte stále limitované a neexistuje oblasť, v ktorej by sme mohli s určitosťou vyhlásiť, že o nej vieme úplne všetko. Každý človek sa tak v momente užitia lieku stáva súčasťou jedného veľkého vedecko-výskumného kolosu, ktorý je hybnou silou súčasnej medicíny. Malo by nás preto zaujímať, ktorým smerom sa dnešná medicína uberá, aké sú fakty, predpovede, kam treba upriamiť svoju pozornosť a čo treba zmeniť.

### Pokusná časť

Informácie o KS boli stiahnuté 30. apríla 2013 z databázy „EU Clinical Trials Register"[1)], ktorá je voľne

proLékaře.cz | 27.7.2025



dostupná z internetovej stránky EMA[2]. Použitím možnosti „Advanced Search: Search tools“ boli nastavené vyhľadávacie kritériá nasledovne:

- Pre KS vo fáze 1 uskutočnené v EÚ v roku 2006:
  1. V poli „Select Country“ boli vybrané všetky krajiny okrem možnosti „Outside EU/EEA (PIP Studies)“.
  2. V poliach „Select Age Range“ a „Select Trial Status“ boli vybrané všetky ponúkané možnosti.
  3. V poli „Select Trial Phase“ bola vybraná iba jedna možnosť: „Phase One“.
  4. V poli „Select Gender“ bola vybraná možnosť „Both“.
  5. V poli „Select Date Range“ bola vybraná možnosť od 1. januára 2006 do 31. decembra 2006.
  6. Polia „Select Rare Disease“, „IMP with orphan designation in the indication“, „Orphan Designation Number“ a „Results Status“ boli ponechané neoznačené alebo nevyplnené
- Pre KS vo fáze 1 uskutočnené v ČR v roku 2006:
  1. V poli „Select Country“ bola vybraná možnosť „Czech Republic“, pričom parametre v bodoch 2. až 6. (viď vyššie) boli nastavené rovnako.
- Pre KS vo fázach 2–4 bola v bode 3. vybraná zodpovedajúca možnosť.
- Pre KS v rokoch 2009 a 2012 bol zmenený rok v bode 5.

Použitím možnosti „Search“ našla databáza klinické skúšania, ktoré zodpovedali prednastaveným vyhľadávacím filtrom. Vo väčšine prípadov bol nájdený vysoký počet KS (niekedy viac ako 1000). Limitovaná veľkosť internetového okna (na jednom okne bolo zobrazených max. 20 klinických skúšaní) neumožňovala stiahnuť informácie o všetkých skúšaniach naraz, a bolo ich tak potrebné sťahovať zvlášť (v sériách po 20).

Následne bola v programe Microsoft Excel 2010 zostavená tabuľka, do ktorej boli vkladané nasledujúce informácie o KS:

- EudraCT číslo – podľa sekcie „A.2 EudraCT Number:“ textového súboru
- rok
- EÚ/ČR
- fáza KS
- pohlavie účastníkov – podľa sekcie „F.2 Gender.“ textového súboru
- veková štruktúra účastníkov – podľa sekcie „F.1 Age Range.“ textového súboru
- Použitie placeba – podľa sekcie „D.8 Information on Placebo:“ textového súboru. Ak položka vyslovene obsahovala slovo “YES”, do tabuľky bolo uvedené, že v danom klinickom skúšaní bolo placebo použité. Ak obsahovala slovo „NO“ alebo nebol žiaden popis k dispozícii, bolo do tabuľky uvedené, že v danom klinickom skúšaní placebo použité nebolo.
- zahrnutie zdravých dobrovoľníkov do KS – podľa položky „F.3.1 Healthy volunteers:“ textového súboru
- zahrnutie pacientov do KS – podľa položky „F.3.2 Patients:“ textového súboru
- diagnóza, na ktorú bolo KS zamerané – podľa položky „A.3 Full title of the trial:“ a sekcie „E. General Information on the Trial“

Do takto vytvorenej tabuľky boli následne vložené ďalšie 4 stĺpce, ktoré boli použité na zatriedenie skúmanej diagnózy do kapitol a blokov podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb – 10. revízie (MKCH 10). Termíny „Kapitola“ alebo „Zameranie“ vo výsledkoch, diskusii a závere tohto článku sa vzťahujú na názvy kapitol v MKCH 10.

Pravidlo „hviezdička – krížik“ sa vzhľadom na možnosť následného vyhodnotenia nedalo použiť. V tomto prípade bol kódovaný iba kód „hviezdička“, teda napr., ak bolo klinické skúšanie zamerané na liečbu retinopatie pri DM 2, bol použitý iba kód H36.0* (Diabetická retinopatia) bez predchádzajúceho použitia kódu E11.3† (diabetes mellitus nezávislý od inzulínu s očnými komplikáciami).

Na zatriedenie diagnóz do skupín bol potrebný online tréning[3], diskusia s publikáciou od BOWIE and SCHAFFER[4] a online verzia MKCH 10[5]. Anglické názvoslovie bolo preložené do slovenčiny s pomocou slovenskej verzie MKCH 10, ktorá je k dispozícii na internetovej stránke Národného centra zdravotníckych informácií[6].

K získaniu výsledkov z takto pripravenej tabuľky bol použitý program Microsoft Excel 2010.

## Výsledky

***Počet klinických skúšaní (KS)*** *(tab. 1)*

Celkový počet klinických skúšaní v EÚ za všetky tri sledované roky bol 8389. Medzi rokmi 2006 a 2009 je badateľný výrazný nárast v počte KS o 564, čo predstavuje 21,57 %. V roku 2012 prišlo v porovnaní s rokom 2009 naopak k prudkému poklesu počtu skúšaní o 584 (–18,37 %) a výsledné číslo bolo dokonca nižšie ako v roku 2006 (o 20 KS, –0,76 %).

*Tab. 1. Počet klinických skúšaní*

| Rok | Európska únia | Česká republika |
|---|---|---|
| 2006 | 2615 | 407 |
| 2009 | 3179 | 452 |
| 2012 | 2595 | 375 |
| **celkom** | **8389** | **1234** |

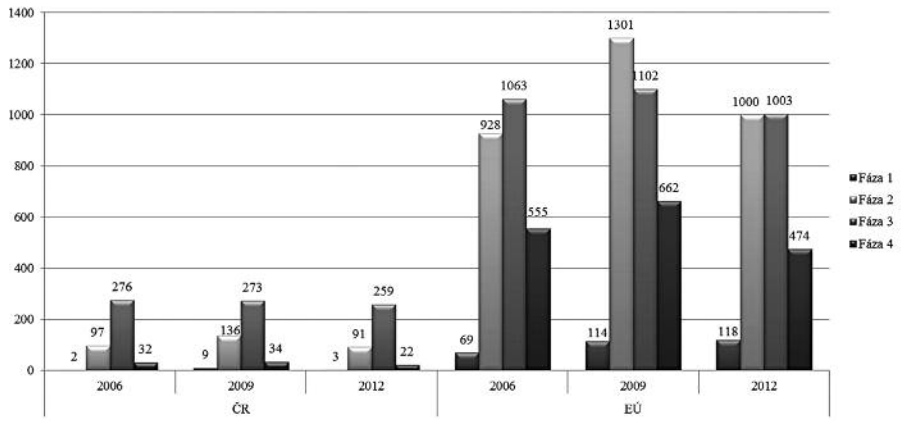
Podobný trend vývoja sa dal pozorovať aj v Českej republike. Z celkového počtu 1234 KS (súčet za všetky skúmané roky) sa v roku 2009 vykonávalo 452 KS, čo predstavovalo nárast oproti roku 2006 o 45 (11,06 %). Podobne ako v EÚ aj v ČR prišlo k výraznému poklesu počtu KS medzi rokmi 2009 a 2012 (o 77–17,04 %) a ich počet bol o 32 (–7,8 %) nižší ako v roku 2006.

Z podielu počtu obyvateľov (EÚ – 501,403,599 a ČR – 10,516,125) a počtu KS (8389 v EÚ a 1234 v ČR) sme zistili, že priemerný obyvateľ ČR má viac ako 7krát vyššiu šancu stretnúť sa so žiadosťou a vstup do klinického skúšania ako priemerný obyvateľ EÚ.

Z grafu 1 je zrejmé, že v ČR vo všetkých skúmaných rokoch jednoznačne prevažovali KS vo fáze 3, ktorých celkové zastúpenie predstavovalo 65,48 % (808 KS). V roku 2006 tvorili 67,81 % (276 KS), v roku 2009 60,40 % (273 KS) a v roku 2012 až 69,07 % (259 KS).

proLékaře.cz | 27.7.2025






*Graf 1. Počet klinických skúšaní v EÚ a ČR v rokoch 2006, 2009 a 2012 podľa fáz výskumu*

Najnižší podiel mali naopak klinické skúšania vo fáze 1 (14 KS), ktoré podľa dostupných údajov tvorili iba 1,13 % zo všetkých KS. Druhý najnižší podiel mali KS vo fáze 4 (7,13 %), ktorých sa celkovo vykonalo 88. Zvyšok tvorili KS fázy 2 s 26,25 % zastúpením (324 KS).

V EÚ naopak prevažovali KS vo fáze 2 (3229 KS), ktoré tvorili 38,4 9 % zo všetkých KS (v roku 2009 dokonca 40,92 %). S miernym odstupom nasledovali KS vo fáze 3 (3168 KS) s 37,76 % zastúpením. Podstatne väčší podiel v porovnaní s ČR mali nielen KS vo fáze 1, ktorých sa vykonalo 301 (3,59 %) ale hlavne štúdie fázy 4, ktoré tvorili 20,16 % (1691 KS).

Najvýraznejšie rozdiely v porovnaní s celkovým počtom KS vykázali klinické štúdie vo fáze 1. Ich počet sa v EÚ v sledovaných rokoch nielenže neznížil, ale naopak, vykazoval dokonca neustály nárast (+65,22 % medzi rokmi 2006 a 2009, +3,51 % medzi rokmi 2009 a 2012). V ČR prišlo naopak k veľkej fluktuácii. Po relatívne obrovskom 450 % náraste (z 2 na 9) medzi rokmi 2006 a 2009 prišlo v roku 2012 k poklesu o 66,67 % (z 9 na 3).

Zaujímavé výsledky prinieslo aj porovnanie štúdií vo fáze 2 v EÚ, kde po 40,19% náraste medzi rokmi 2006 a 2009 poklesol ich počet v roku 2012 o 23,13 %. Podobný trend vykázala táto fáza aj v ČR (+40,20 % v roku 2009, –33,09 % v roku 2012).

Trend v počte KS vykonaných vo fáze 4 sa podobal fáze 2. V EÚ narástol ich počet v roku 2009 o 19,27 % (v ČR o 6,25 %), avšak v roku 2012 poklesol o 28,40 % (o 35,29 % v ČR).

Najmenej výrazné odchýlky v EÚ aj v ČR zaznamenali v priebehu rokov klinické štúdie vo fáze 3. V roku 2009 bol zaznamenaný mierny nárast v EÚ (3,67 %) a len veľmi mierny pokles v ČR (–1,09 %). V roku 2012 zaznamenala pokles v ich počte EÚ (–8,98 %) ako aj ČR (–5,13 %).

### *Pohlavná štruktúra účastníkov KS*

Zo získaných údajov pre EÚ za celé sledované obdobie bolo zistené, že v 99,90 % (8381 KS) mohli byť účastníkmi KS rovnako ženy ako aj muži. Iba 2 KS (0,02 %) vyslovene uviedli, že účastníkmi môžu byť len muži a 6 KS (0,07%) sa mohli zúčastniť iba ženy.

V ČR sa vykonalo iba 1 KS (0,08 %), ktoré vyslovene uviedlo, že účastníčkami môžu by iba ženy. Do ostatných KS (1233, 99,92 %) mohli byt zaraďovaní muži aj ženy.

Pre ďalšie štatistické porovnávanie neboli rozdiely v pohlavnej štruktúre ďalej skúmané, nakoľko z uvedených údajov vyplýva, že by neboli štatisticky významné.

### *Zdravotný stav účastníkov KS*

Vo veľkej väčšine prípadov boli do KS v EÚ zahrnutí výlučne pacienti (7924 KS, 94,46 %). Iba zdraví dobrovoľníci boli účastníkmi v 349 KS (4,16 %). Veľmi malé percento (1,38 %) tvorili KS, do ktorých mohli byt zaraďovaní zdraví dobrovoľníci ako aj pacienti (116 KS).

Čo sa týka vzájomného porovnania fáz KS so zdravými dobrovoľníkmi, najvyšší % podiel vykázali štúdie fázy 4 (150 KS, 8,87 %), po ktorých nasledovali KS fázy 1 (14 KS, 7,97 %). Fázy 2 a 3 mali podobne vysoké absolútne čísla (160, resp. 131 KS), v % porovnaní však tvorili štúdie so zdravými dobrovoľníkmi 4,96 % (fáza 2) a 4,14 % (fáza 3).

Podobne ako v EÚ tak aj v ČR boli do KS zaraďovaní väčšinou iba pacienti (97,97 %). Iba zdraví dobrovoľníci boli účastníkmi v 23 KS (1,86 %). Iba do 2 KS mohli byť zaraďovaní tak pacienti ako aj zdraví dobrovoľníci (0,16 %).

### *Veková štruktúra účastníkov KS (tab. 2)*

Podiel ľudí na KS, ktorí mohli byť mladší ako 18 rokov, tvoril 14,21 % v EÚ a 11,75 % v Českej republike. Pre výpočet daných hodnôt boli do skupiny „KS s účastníkmi mladšími ako 18 rokov“ zaradené všetky vekové kategórie, v ktorých figurovali ľudia mladší ako 18 rokov (teda napr. aj kategórie „2 roky – 64 rokov“, „12–64 rokov“ atď.). Do skupiny „KS s účastníkmi iba staršími ako 18

*Tab. 2. Zastúpenie vekových kategórií účastníkov v klinických skúšaniach (v %)*

| Veková kategória | Európska únia | Česká republika |
|---|---|---|
| 18 rokov až > 65 rokov | 70,49 | 78,12 |
| 18 rokov až 64 rokov | 13,93 | 9,24 |
| 2 roky až 17 rokov | 2,72 | 2,43 |
| 12 rokov až > 65 rokov | 1,82 | 2,35 |
| iné vekové kategórie | 11,04 | 7,86 |
| **celkom** | **100,00** | **100,00** |

proLékaře.cz | 27.7.2025



rokov“ boli naopak zaradené iba vekové kategórie, v ktorých figurovali len 18-ročné alebo staršie osoby.

***Charakteristika zdravých dobrovoľníkov*** *(tab. 3)*

Celkovo mohli byť deti mladšie ako 18 rokov účastníkmi v 24,09 % európskych a 64 % českých KS so zdravými dobrovoľníkmi.

*Tab. 3. Zastúpenie vekových kategórií zdravých dobrovoľníkov v klinických skúšaniach (v %)*

| Veková kategória | Európska únia | Česká republika |
|---|---|---|
| 18 rokov až 64 rokov | 40,64 | 16,00 |
| 18 rokov až > 65 rokov | 32,26 | 20,00 |
| 28 dní až 23 mesiacov | 7,96 | 36,00 |
| iné vekové kategórie | 19,14 | 28,00 |
| **celkom** | **100,00** | **100,00** |

***Zameranie KS za všetky sledované roky***

Najčastejšie skúmanou problematikou v KS v EÚ (graf 2) boli nádorové ochorenia s 22,91 % zastúpením. Nasledovali choroby nervového systému s 10,41 %, choroby endokrinných žliaz a výživy (7,61 %) a choroby obehovej sústavy (7,61 %). Ďalšie kapitoly mali zastúpenie v rozmedzí 6,56–4,37 %. Iné kapitoly a nezatriedené diagnózy tvorili 16,32 %.

Najčastejšie skúmanou problematikou v KS v ČR (graf 3) boli nádorové ochorenia s 20,18 % zastúpením. Nasledovali choroby nervového systému s 12,40 %, choroby endokrinných žliaz a výživy (11,59 %), choroby svalovej a kostrovej sústavy (9,89 %) a choroby obehovej sústavy (9,00 %). Kapitoly na 6. až 10. mali zastúpenie v rozmedzí 6,24–3,00 %. Iné kapitoly a nezatriedené diagnózy tvorili 13,37 %.

***Zameranie KS podľa fáz výskumu vo všetkých sledovaných rokoch***

Viac ako polovica (51,83 %) všetkých KS fázy 1 v EÚ bola zameraná na nádorové ochorenia, 7,97 % na choroby endokrinných žliaz a 5,98 % na infekčné a parazitárne choroby. Ostatné zamerania tvorili 34,22 %.

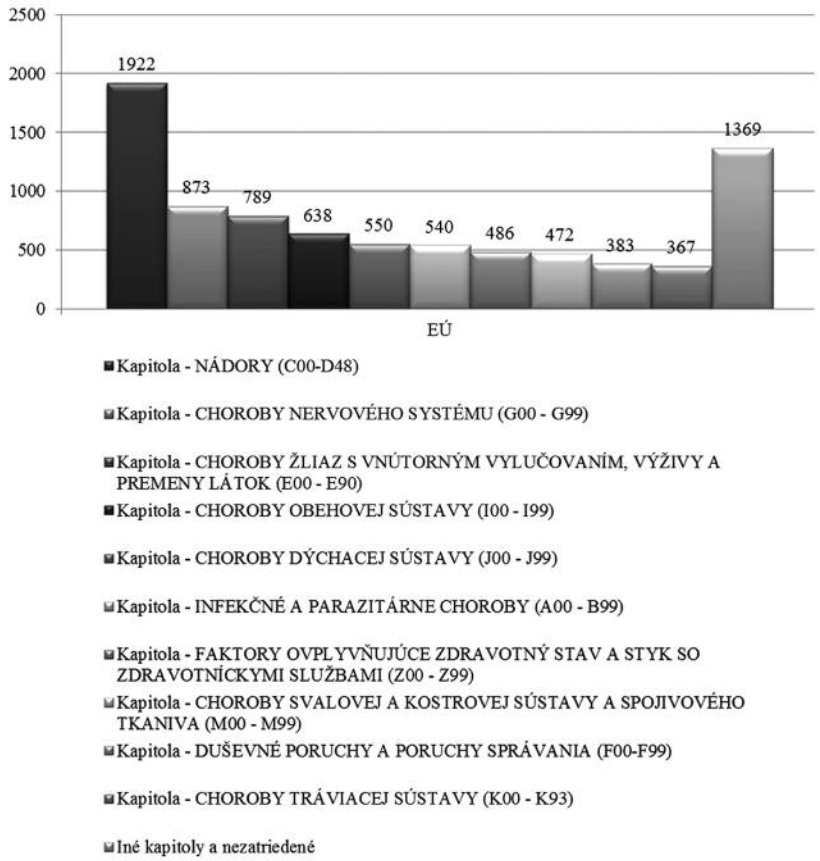
Aj vo fáze 2 bolo pozorované pomerne vysoké zastúpenie KS zameraných na nádorové ochorenia (35,58 %). Nasledovali KS so zameraním na choroby nervového systému (9,04 %), choroby žliaz s vnútorným vylučovaním a choroby dýchacej sústavy, zhodne so 6,41 %. Ostatné zamerania tvorili 42,55 %.

V KS vo fáze 3 sa opäť najväčšia pozornosť venovala nádorovým ochoreniam (16,64 %). Nasledovali KS zamerané na choroby endokrinných žliaz (12,91 %) a choroby nervového systému (10,70 %).

Situácia v KS fázy 4 bola v celku odlišná. Jednoznačne v nej viedli KS zamerané na choroby nervového systému (13,66 %) a choroby obehovej sústavy s 9,40 %. KS zamerané na nádorové ochorenia sa prepadli až na 9. miesto s 5,32 %.

***Zameranie KS s účastníkmi mladšími ako 18 rokov***

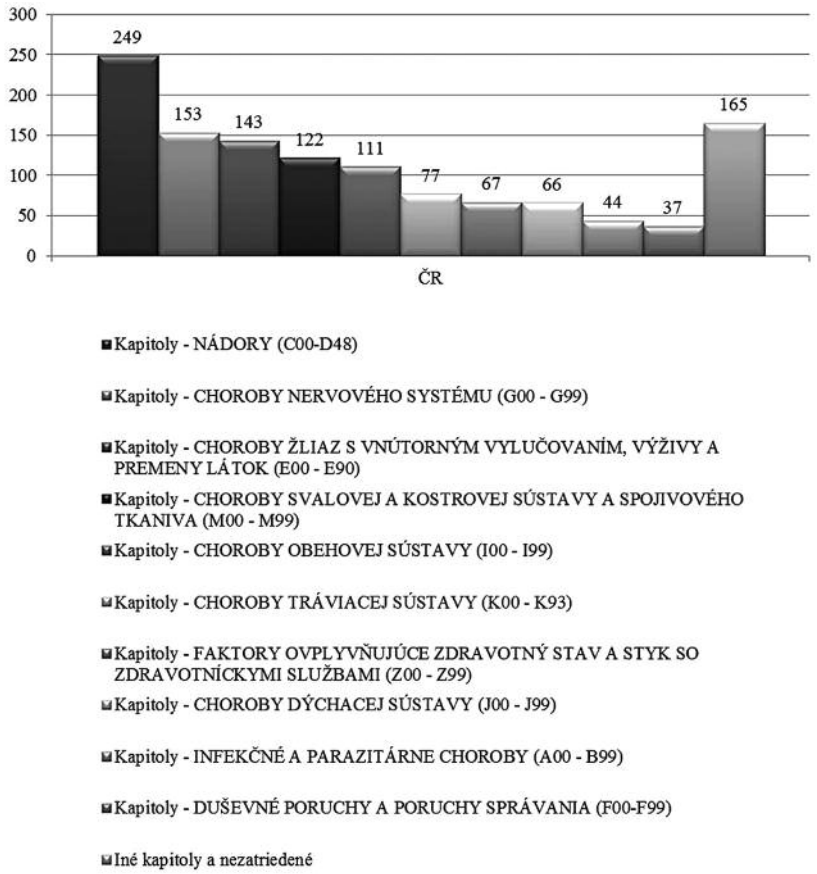
Z celkového počtu 1192 KS vykonaných na osobách




*Graf 2. Zameranie klinických skúšaní v EÚ za všetky sledované roky (řazeno postupně dle legendy)*

proLékaře.cz | 27.7.2025






*Graf 3. Zameranie klinických skúšaní v ČR za všetky sledované roky (řazeno postupně dle legendy)*

mladších ako 18 rokov v EÚ bolo 13,84 % zameraných na nádorové ochorenia, 11,58 % na choroby žliaz s vnútorným vylučovaním, 11,41 % na faktory ovplyvňujúce styk so zdravotnými službami, 10,74 % na choroby dýchacej sústavy a 8,05 % na choroby nervového systému.

Z celkového počtu 145 KS vykonaných na osobách mladších ako 18 rokov v Českej republike bolo 16,55 % zameraných na faktory ovplyvňujúce styk so zdravotnými službami, 15,17 % na choroby nervového systému, 13,10 % na nádorové ochorenia, 9,66 % na choroby dýchacej sústavy a 8,97 % na choroby žliaz s vnútorným vylučovaním.

### *Zameranie KS so zdravými dobrovoľníkmi*

Najčastejšie skúmanou oblasťou v KS so zdravými dobrovoľníkmi v EÚ boli faktory ovplyvňujúce zdravotný stav a styk so zdravotníckymi službami (51,18 %), v tomto prípade vakcinácie a iné prostriedky prevencie proti infekčným chorobám. Ďalej nasledovali KS zamerané na duševné poruchy a poruchy správania (10,32 %) a na treťom mieste (7,53 %) skončili KS, ktorých zameranie sa nedalo zatriediť podľa MKCH 10 (skúmali napr. farmakokinetiku a bezpečnosť liečiv bez vzťahu k nejakej primárnej chorobe alebo diagnóze).

Zaujímavé výsledky prinieslo rovnaké porovnanie pre ČR, kde všetky KS (až na jedno) boli zamerané na faktory ovplyvňujúce zdravotný stav a styk so zdravotníckymi službami. 1 KS skúmalo vplyv antidiabetika na zníženie váhy u obéznych osôb.

Jednoznačne prevažujúcim zameraním KS na zdravých dobrovoľníkoch mladších ako 18 rokov v EÚ boli faktory ovplyvňujúce zdravotný stav a styk so zdravotníckymi službami. Najpočetnejšie skupiny (spolu 75 %) tvorili: 20 KS s vakcínami proti chrípke, 18 KS s vakcínami proti pneumokokom, 17 KS s vakcínami proti meningokokom, 11 KS s kombinovanými vakcínami (proti záškrtu, čiernemu kašľu, detskej mozgovej obrne, tetanu, hepatitíde B, meningokokom a *Haemophilus influenzae*) a 9 KS s vakcínami proti žltačke typu B.

Ak boli KS v ČR vykonávané na zdravých dobrovoľníkoch mladších ako 18 rokov, tak ich zameranie spadalo pod jedinú kapitolu MKCH 10. Vo všetkých prípadoch sa jednalo o výskum vakcín – bezpečnosť, mieru tolerancie a schopnosť navodiť imunitnú odpoveď. V 8 KS (50,00 %) sa tieto ukazovatele sledovali na vakcínach proti meningokokom, v 5 KS (31,25 %) na vakcínach proti pneumokokom, po jednom KS (6,25 %) mali zastúpenie vakcíny proti chrípke, rotavírusom a kombinovaná vakcína proti osýpkam, príušniciam a ružienke.

### *Použitie placeba v KS*

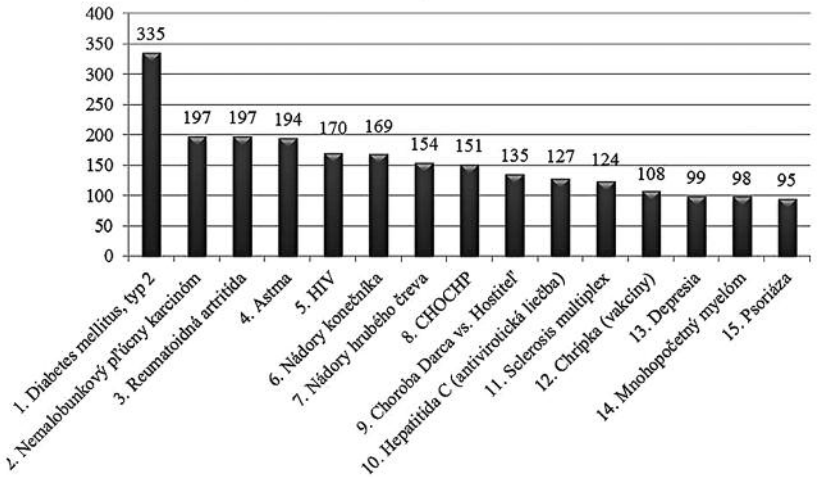
Zistené výsledky poukazujú na vyššiu mieru použitia placebo v KS vykonaných v ČR. Zatiaľ čo v EÚ bolo placebo použité v 45,39 % klinických štúdií, v ČR dosiahlo

*Tab. 4. Zastúpenie placebom kontrolovaných štúdií (v %)*

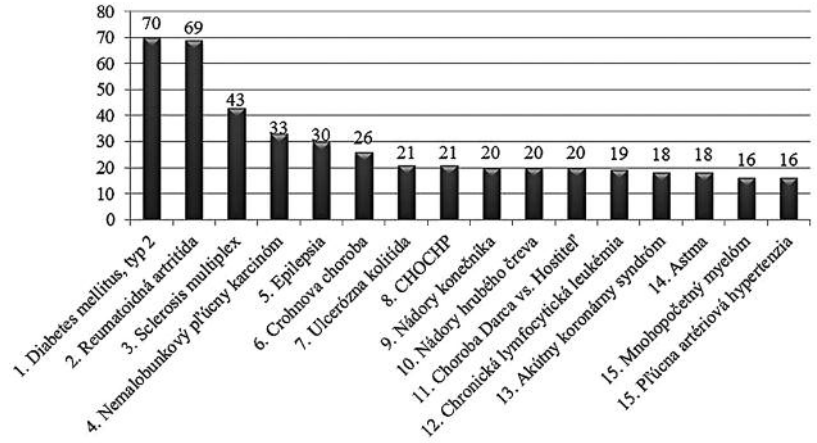
| Fáza klinického skúšania | Európska únia | Česká republika |
|---|---|---|
| 1 | 19,60 | 21,43 |
| 2 | 54,32 | 62,50 |
| 3 | 44,19 | 69,14 |
| 4 | 35,54 | 44,32 |

proLékaře.cz | 27.7.2025






*Graf 4. Najčastejšie skúmané diagnózy v klinických skúšaniach v EÚ*




*Graf 5. Najčastejšie skúmané diagnózy v klinických skúšaniach v ČR*

toto číslo výrazne presiahlo polovicu všetkých KS – 62,48 % (tab. 4).

Oveľa vyšší percentuálny podiel placebom kontrolovaných štúdií v ČR voči EÚ bol zaznamenaný v KS zameraných na:

- infekčné a parazitárne choroby (59,09 % v ČR a 33,33% v EÚ) – 25,76 % rozdiel
- faktory ovplyvňujúce zdravotný stav a styk so zdravotníckymi službami (50,75% v ČR a 26,95 % v EÚ) – 23,80 % rozdiel
- choroby tráviacej sústavy (84,42 % v ČR a 60,76 % v EÚ) – 23,66 % rozdiel
- choroby obehovej sústavy (79,28 % v ČR a 60,50 % v EÚ) – 18,78 % rozdiel

Naopak, podobné percentuálne rozdelenie medzi ČR a EÚ v placebom kontrolovaných, resp. nekontrolovaných štúdiách bolo zistené v KS zameraných na choroby nervového systému a choroby endokrinných žliaz, kde boli rozdiely menšie ako 7 %, hoci aj tu bolo zastúpenie placebom kontrolovaných štúdií v ČR vyššie ako v EÚ.

***Najčastejšie skúmané diagnózy v KS***

Najčastejšie skúmanou diagnózou v KS v EÚ bola cukrovka typu 2. Za ňou nasledovali s veľkým odstupom KS zamerané na reumatoidnú artritídu a nemalobunkový pľúcny karcinóm. KS zamerané na 15 v grafe 4 uvedených diagnóz tvorili 28,05 % všetkých KS vykonaných v EÚ.

Najčastejšie skúmanou diagnózou v KS v ČR bola tiež cukrovka typu 2, tesne nasledovaná reumatoidnou artritídou. Na treťom mieste skončili KS zamerané na sklerózu multiplex. KS zamerané na 15 v Grafe 5 uvedených diagnóz tvorili 37,28 % všetkých KS vykonaných v ČR.

## Diskusia

Európska komisia konštatuje, že medzi rokmi 2007 a 2011 prišlo v Európskej únii k 25 % poklesu počtu žiadostí o vykonanie klinického skúšania (z približne 5000 na 3800)[7, 8]. Pripisuje to predovšetkým vplyvu Smernice 2001/20/EC, ktorá zvýšila byrokratickú záťaž pre zadávateľov KS a vytvorila nejednotné prostredie pre vykonávanie KS v členských krajinách EÚ. Naše výsledky síce nedokážu tento fakt podporiť ani vyvrátiť (pretože sa nezaoberali žiadosťami o vykonanie KS), na druhú stranu však prinášajú dôkaz o naozaj výraznej zmene v celkovom počte KS. Ak by však spomínaná Smernica mala naozaj negatívny vplyv na vykonávanie KS, bolo

proLékaře.cz | 27.7.2025



by veľmi nepravdepodobné, aby sa ich počet medzi rokmi 2006 a 2009 zvýšil o viac ako 20 %. Ani samotný pokles počtu skúšaní o 18 % medzi rokmi 2009 a 2012 sa podľa nášho názoru nedá pripísať negatívnemu vplyvu Smernice 2001/20/EC[9], pretože ten by sa prejavil už podstatne skôr a nie až skoro 10 rokov po jej odsúhlasení.

Príčina takejto veľkej fluktuácie bude pravdepodobne ležať medzi inými faktormi, ktoré majú zásadný vplyv na vykonávanie skúšaní: účastnícka populácia, skúmaná diagnóza a finančná stránka. Môžeme predpokladať, že účastnícka populácia sa v Európe v priebehu posledných 5–6 rokov v podstate nezmenila. Nezaznamenali sme žiadne medzinárodné konflikty, ktoré by výrazne ovplyvnili počet obyvateľov EÚ. Medzinárodná situácia v Európe je tiež pomerne stála. Neobjavila sa taktiež žiadna choroba alebo diagnóza, ktorá by mohla mať signifikantný vplyv na klinické skúšania.

Poslednou premennou ostáva finančná stránka výskumu. Je všeobecne známe, že uvedenie nového liečiva na trh môže stáť výskumnú spoločnosť až 10 miliárd dolárov[10] a len málo firiem si môže dovoliť takúto čiastku zaplatiť. Každé rozhodnutie o vývoji nového liečiva a s ním spojené náklady na KS si preto každá firma starostlivo zvažuje. Ak sa v tomto strategickom rozhodnutí zmýli, má to za následok prepad cien jej akcií, pokles dôvery a finančné straty, ktoré musí vykompenzovať. Navyše, ak sa k tomu pridá aj finančná kríza, ktorá sa objavila v USA v roku 2008 a postupne sa rozšírila aj do ostatných oblastí sveta, je viac ako pravdepodobné, že v rámci udržania svojich pozícií na trhu sa bude snažiť obmedziť výdavky, a to predovšetkým tie, ktoré neohrozia jej súčasnú situáciu. Hoci dopad finančnej krízy na farmaceutický biznis nebol až tak závratný, prepad EBIT (výnosy pred vyplatením podielov a zdanením (Earnings Before Interest and Taxes) pre top 10 farmaceutických spoločností, ktoré spolu ovládajú asi 1/3 trhu, činil medzi rokmi 2009 a 2010 približne 34 miliárd Eur[11]. Napríklad medziročný prepad tržieb farmaceutického giganta Pfizer (číslo 1 na svetovom trhu) v roku 2012 bol 6,3 miliardy amerických dolárov[12]. A keďže viac ako 3/4 čistých príjmov farmaceutických spoločností sú spätne investované do vývoja liečiv, je viac ako pravdepodobné, že práve škrty v rozpočte pre výskum stoja za prepadom počtu KS v EÚ. Túto úvahu podporuje aj skutočnosť, že PricewaterhouseCoopers konštatovala, že práve v roku 2009, teda asi prvýkrát za posledných 40 rokov, poklesli vo farmaceutickom priemysle investície do výskumu a vývoja.

Spomínaný fakt je podporený aj údajmi z grafu 1, na ktorom je vidieť, že hlavný podiel na poklese KS mali štúdie z fázy 2, ktorých počet medzi rokmi 2009 a 2012 poklesol až o vyše 23 %. Práve štúdie v tejto fáze majú za úlohu svojimi dátami podporiť účinnosť nových molekúl a poskytnúť základy pre vykonávanie vyšších fáz KS, ktoré sú však finančne podstatne náročnejšie. Prudký pokles svedčí pravdepodobne o tom, že mnohé firmy sa rozhodli pozastaviť výskum „menej nádejných“ molekúl a financovať výskum liečiv, od ktorých sa sľubovalo najviac alebo takých, ktorých vývoj bol už skoro na konci a bolo jednoduchšie ho dokončiť ako ho zmraziť a znovu obnovovať. To podľa nášho názoru dokazujú aj štúdie vo fáze 3, ktorých počet sa v čase síce veľmi nemenil, ale v roku 2012 bol nižší, ako by sa po roku 2009 dalo očakávať.

Na druhej strane je vidieť, že štúdie vo fáze 1 zaznamenali síce len malý, ale neustály nárast. Štúdie v tejto fáze sú oveľa menej finančne náročné a náklady na ich vykonanie sú až stonásobne nižšie v porovnaní s fázami 2 a 3. Z celkových výsledkov sa teda zdá, že sponzori KS sa síce rozhodli prehodnotiť veľké investície do vyšších fáz klinického výskumu ale zároveň si v zálohe ponechali pomerne vysoký počet molekúl, ktorých ďalší výskum môže po zlepšení finančnej situácie okamžite napredovať.

V ČR bola situácia podobná ako v EÚ. Táto podobnosť s EÚ spočíva pravdepodobne v tom, že sponzormi KS v ČR sú v prevažnej miere zahraničné spoločnosti, ktoré do KS zahrnú veľký počet krajín a ČR tak iba kopírovala trend zvýšku Európy.

Celkový počet štúdií v ČR poklesol podľa našich výsledkov medzi sledovanými rokmi 2006 a 2012 o 7,8 %, čo korešponduje so zisteniami Novak et al.[13] o počte novoregistrovaných štúdií v ČR medzi rokmi 2006 a 2012 (–5,1 %). Na druhej strane však stoja štatistiky SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv v Prahe), ktorý tvrdí, že počet žiadostí o vykonanie KS sa v ČR naopak zvýšil o 11,59 %[14].

Zaujímavým zistením je, že fázy 3 tvorili v ČR väčšinu a niekedy až takmer 2/3 všetkých KS, čo potvrdzujú aj výročné správy SÚKL. Je to veľký rozdiel oproti zvyšku EÚ, kde prevažovali štúdie vo fáze 2. Dôvodom sú pravdepodobne dve skutočnosti:

1. Pre nižšie fázy klinického výskumu sú potrebné špecializované centrá, ktoré nie sú v ČR bežnou záležitosťou. Zapríčinil to odlišný politicko-ekonomický vývoj ČR a zvyšku „západných krajín“ EÚ v minulosti. V ČR sa prvé centrá začali objavovať až po roku 2000 (2004 Plzeň, 2010 Praha), kedy sa ČR stala členom EÚ, zharmonizovali sa legislatívne požiadavky a stabilizovala politická a ekonomická situácia

2. Pre fázy 4 KS je zvyčajne potrebná relatívne veľká populácia pacientov, ktorí daný liečivý prípravok užívajú. Keďže nové liečivé prípravky sú veľmi drahé, poisťovne v ČR sprístupňujú takúto liečbu obyčajne iba pacientom, u ktorých bežná liečba nezabrala, ich stav je vážny a použitie tejto liečby odsúhlasil revízny lekár poisťovne[15, 16]. Pre sponzorov KS je teda asi zložité nájsť dostatočný počet pacientov na to, aby sa im štúdia v ČR vyplatila.

Navyše, SÚKL vyslovene nevyžaduje vykonávanie postregistračných štúdií na území ČR. Jedinou podmienkou je, aby bol o takýchto štúdiách informovaný[17].

Analýza pohlavnej štruktúry účastníkov KS preukázala, že do viac ako 99 % klinických skúšaní mohli byť zaraďovaní muži aj ženy. To je v súlade so štúdiou, ktorú vykonal McDermot so spolupracovníkmi[18] a zistili, že počet KS, ktoré špecificky vyraďovali ženy z KS klesal každých 10 rokov o približne 50 % (na 3 % v roku 1991). Ak by sa v tomto trende naďalej pokračovalo, v roku 2011 by toto číslo malo byť nižšie ako 1 %, čo potvrdila aj naša analýza. Reálna situácia však môže byť niekedy úplne iná, čo dokazujú štúdie zaoberajúce sa skutočným zastúpením žien v KS zameraných napríklad na kardio-

proLékaře.cz | 27.7.2025



vaskulárne ochorenia. Tieto dokázali, že reálne zastúpenie žien sa pohybuje na úrovni 30 %[19, 20]. Regulačné úrady by teda podľa nášho názoru mali stále venovať zvýšenú pozornosť aj pomernému zastúpeniu oboch pohlaví v KS.

V súvislosti s vekovými kategóriami účastníkov KS sme medzi ČR a EÚ nezistili výrazné rozdiely. Zo zozbieraných údajov vyplýva, že ľudia starší ako 65 rokov môžu tvoriť významnú skupinu účastníkov KS, pretože samotný vek nie je vylučovacím kritériom. Štúdie, ktoré sa zaoberali vekovou štruktúrou účastníkov KS, však preukázali, že teória nie vždy zodpovedá praxi. Murthy et al.[21], Lewis et al.[22] a Hutchins et al.[23] napríklad preukázali, že percentuálny podiel ľudí starších ako 65 rokov sa v onkologických štúdiách pohyboval na úrovni 25–32 %. Až 61 % nádorových ochorení sa však objaví u ľudí starších ako 65 rokov. Rochon P. et al.[24] dokonca konštatovali, že v KS na nesteroidné antiflogistiká bolo iba 2,1 % ľudí starších ako 65 rokov a v jednom klinickom skúšaní na Alzheimerovu chorobu sa dokonca neobjavil ani jeden pacient, ktorý by prekročil hranicu 65 rokov (toto skúšanie pritom mohlo zahrnúť aj staršiu populáciu). Takéto štúdie teda nespĺňali podmienku, že účastníci KS majú byť reprezentatívnou vzorkou populácie, ktorá má skúšaný liek v budúcnosti užívať. Regulačné úrady EMA a FDA by sa podľa nášho názoru mali viac zamerať na skutočný vek účastníckej populácie, a ak to uznajú za vhodné, percentuálnym podielom určovať minimálny počet účastníkov v tej ktorej vekovej kategórii.

Pomerne veľké rozdiely sme zistili vo vekovom rozdelení zdravých dobrovoľníkov. Kým v EÚ sa viac ako 3/4 KS mohli vykonať iba na zdravých dospelých dobrovoľníkoch, v ČR bola situácia presne opačná, pričom najčastejšie sa do KS mohli zaraďovať malé deti medzi 28. dňom a 23. mesiacom života (viac ako 1/3 KS). Zameranie KS, do ktorých mohli byť títo zdraví dobrovoľníci zaraďovaní, ukazuje, že v EÚ sa popri faktoroch spojených so zdravotníckymi službami objavujú aj duševné poruchy, choroby tráviacej alebo respiračnej sústavy, v ČR sa KS takmer výhradne zamerali na faktory spojené so zdravotníckymi službami. Až 22 KS bolo totiž zameraných na vakcinácie, pričom u zdravých dobrovoľníkov mladších ako 18 rokov (16 KS) sa jednalo výlučne o toto zameranie. Z toho 15 KS bolo zameraných na choroby, proti ktorým nie je očkovanie v ČR povinné[25, 26]. Väčšina vakcinačných štúdií bola vykonaná na deťoch mladších ako 2 roky[27–29].

Hoci sme nenašli žiadne štúdie, s ktorými by sa naše výsledky dali porovnať, bolo by podľa nás vhodné podnietiť ďalší výskum v tejto oblasti a zodpovedať nasledujúce otázky:

1. Prečo sa KS vykonávané na zdravej dospelej populácii v EÚ takmer vôbec neobjavili v ČR?
2. Čo vedie rodičov zdravých detí v ČR k tomu, aby sa zúčastnili KS zameraných na očkovanie proti chorobám, voči ktorým sa povinne neočkuje? Sú ich dôvody iné/je ich motivácia vyššia ako vo zvyšku EÚ?

V kapitole venovanej zameraniu KS sme zistili, že štúdie boli najčastejšie zamerané na výskum liečby nádorových ochorení. Platilo to rovnako pre EÚ ako aj pre ČR, všetky skúmané roky a všetky fázy klinického výskumu (okrem fázy 4). Podľa údajov EuroStatu[30] a štatistík WHO (European Detailed Mortality Database)[31] však nie sú nádorové ochorenia vedúcou príčinou úmrtí v ČR ani V EÚ. Sú ním totiž choroby obehového systému, ktoré prispievajú k celkovej úmrtnosti až 42 % v EÚ a 53 % v ČR. To všetko napriek faktu, že manažment chorôb obehového systému je v dnešnej dobe pomerne dobre zvládnuteľný a k dispozícii je široká paleta rôznych druhov liečiv. Príčinou takto vysokého počtu úmrtí teda pravdepodobne nie je absencia farmakologickej terapie, ale absencia faktorov, na ktoré by mal dbať samotný jedinec – správny životný štýl, zdravé stravovanie, dostatok pohybu a eliminácia stresu. Podľa našich údajov sa totiž farmakologická terapia chorôb obehovej sústavy dostala až na 4. miesto v EÚ a 5. miesto v ČR, čo pravdepodobne svedčí o fakte, že táto oblasť je už pomerne dobre preskúmaná a sponzori KS sa radšej zameriavajú na ochorenia, ktorých manažment je ešte stále nedostatočný.

Farmakologická terapia nádorových ochorení je na druhej strane stále sa vyvíjajúcim odvetvím. Hoci úspešnosť liečby nádorových ochorení sa v posledných rokoch zvyšuje, zatiaľ nemáme k dispozícii liek, ktorý by dokázal spoľahlivo vyliečiť aspoň jeden druh zhubných nádorov. Existuje tu teda ešte veľké pole neobjavených možností a predovšetkým obrovský počet pacientov, ktorí čakajú na efektívnu liečbu. Z našich údajov je zrejmé, že výskum vo fázach 1 KS, ktoré majú väčšinou za cieľ otestovať úplne nové liečivá je práve zameraný na nádorové ochorenia.

Prekvapením boli spočiatku vysoké počty KS, ktoré sa zameriavali na výskum infekčných a parazitárnych ochorení. To nebolo v súlade s často citovaným predpokladom, že sponzori KS nemajú záujem o výskum v tejto oblasti, pretože sa to finančne neoplatí, a preto sa v poslednom období na trh nedostalo žiadne nové antibiotikum[32]. Keď sme však podrobnejšie rozdelili zameranie týchto KS, zistili sme, že približne 70 % KS bolo zameraných na antivirotiká (predovšetkým HIV a hepatitída) alebo antimykotiká, pričom bakteriálne ochorenia obsadili až 3. miesto. V skúmaných rokoch sme zachytili iba jednu novú látku na boj s bakteriálnymi chorobami, zatiaľ čo ostatné skúšania sa venovali výskumu už známych liečiv alebo ich kombinácií. Sme si samozrejme vedomí faktu, že analýza vybraných rokov nemôže poskytnúť celkový obraz o výskume v tejto oblasti. Spellberg et al.[33] vo svojej publikácii zistili, že v roku 2002 nebolo FDA registrované žiadne a v roku 2003 len dve nové antibakteriálne liečivá. Navyše, po výskume u siedmich najväčších biotechnologických spoločností našli iba jedno antibakteriálne liečivo vo fáze vývoja. Našimi výsledkami teda môžeme potvrdiť, že výskum nových liečiv v tejto oblasti je minimálny a v blízkej budúcnosti nemožno očakávať žiadne nové antibiotiká, ktoré by pomohli v boji proti stále sa zvyšujúcej rezistencii k antibiotikám.

Miera použitia placeba v KS je v ČR oveľa vyššia ako vo zvyšku EÚ. Prakticky vo všetkých sledovaných oblastiach bolo zastúpenie placebom kontrolovaných štúdií v ČR vyššie ako v EÚ, pričom tento rozdiel bežne predstavoval aj 20 %. Najmä v oblastiach, kde by sme očakávali nízke miery použitia placeba (napr. nádorové

proLékaře.cz | 27.7.2025



ochorenia), sme zistili, že počet KS, kde placebo mohlo byť použité, bol v ČR až vyše 37 %, čo je vyše dvojnásobok toho, čo je priemerom EÚ. Bohužiaľ sme nenašli žiadne štúdie, s ktorými by sa naše výsledky dali porovnať, a ani žiadne diskusie, prečo tomu tak je. Naše výsledky však možno poukázali na oblasť, ktorej sa v ČR ani v EÚ doteraz možno nevenovala dostatočná pozornosť, a štatistiky v tomto smere chýbajú. Je teda na mieste sa spýtať, či nie sú českí účastníci KS vo zvýšenej miere ukrátení o najlepšiu možnú terapiu (viď Helsinskú deklaráciu[34]).

Pomer počtu KS na obyvateľa je v ČR 7krát vyšší ako v EÚ. Je všeobecne známe, že sponzori KS sa čoraz viac zameriavajú na oblasť strednej a východnej Európy, a to predovšetkým z nasledujúcich dôvodov:

1. Finančné náklady sú asi o 1/3 nižšie ako v USA alebo západnej Európe.
2. Skúšajúci lekári a pomocný personál sú rovnakými odborníkmi ako ich kolegovia vo zvyšku západných krajín.
3. Milióny potenciálnych účastníkov, predovšetkým pacientov, ktorí predtým na svoje ochorenia neužívali žiadnu liečbu (tzv. treatment naive patients).
4. Nábor účastníkov do KS je rýchlejší ako vo zvyšku EÚ.
5. Kvalita získaných dát je porovnateľná alebo vyššia ako vo zvyšku EÚ alebo USA[35–38].

Na jednej strane je táto štatistika pozitívna, pretože hovorí o tom, že k mnohým obyvateľom ČR sa dostane nová terapia skôr ako až po odsúhlasení Európskou komisiou, na druhej strane je však treba dbať na zvýšenú opatrnosť v schvaľovaní klinických skúšaní.

## Záver

Analýzou údajov z verejne dostupnej databázy EudraCT sme získali podrobný prehľad o počte a zameraní KS v EÚ a v ČR v rokoch 2006, 2009 a 2012. Zo získaných informácií sme sformulovali nasledujúce závery.

Veľká fluktuácia počtu KS s 20 % nárastom v roku 2009 nepodporuje tvrdenie Európskej komisie, že Smernica 2001/20/EC mala negatívny legislatívny vplyv na vykonávanie KS. Podľa nášho názoru stála v pozadí 18 % poklesu počtu KS medzi rokmi 2009 a 2012 skôr finančná kríza, ktorá mala negatívny dopad na celý segment klinického výskumu.

Ďalej sme zistili, že v ČR prevažovali na rozdiel od EÚ klinické štúdie vo fáze 3, čo pravdepodobne poukazuje na nedostatok pracovísk základného výskumu liečiv ako aj prevažnú výrobu generických liečiv vo farmaceutických firmách so sídlom v ČR. Zároveň to odzrkadľuje skutočnosť, že vykonávanie postregistračných marketingových štúdií v ČR nie je pre sponzorov KS povinnosťou.

V oblasti zamerania KS sme prišli k záveru, že väčšina štúdií sa orientovala na terapiu nádorových ochorení, i keď v popredí záujmu sponzorov KS stáli aj diagnózy, na ktoré v dnešnej dobe neexistuje kauzálna, ale iba symptomatická liečba – napr. sclerosis multiplex, Alzheimerova a Parkinsonova choroba.

Terapia bakteriálnych ochorení stojí na okraji záujmu farmaceutických spoločností. V priebehu troch skúmaných rokov (2006, 2009, 2012) sa nám podarilo zaznamenať iba jednu novú antibakteriálnu látku.

V oblasti vekovej a pohlavnej štruktúry účastníckej populácie sme dospeli k záveru, že diskriminácia na základe pohlavia ani veku by už teoreticky nemala byť problémom dnešných KS.

Výrazné rozdiely sme zistili vo vekových kategóriách zdravých dobrovoľníkov, ktorí sa mohli zúčastniť KS. Zatiaľ čo v EÚ výrazne prevažovala dospelá populácia, v ČR mohli byť do nadpolovičnej väčšiny skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi zaraďované deti.

V ČR bola podľa našich zistení miera použitia placeba výrazne vyššia ako v EÚ, v niektorých oblastiach klinických skúšaní bola viac ako dvojnásobná.

Počet KS na počet obyvateľov je v ČR viac ako 7krát vyšší ako priemer v EÚ.

*Sme si samozrejme vedomí možných nepresností, nakoľko údaje boli zozbierané z jedinej databázy a nezahŕňajú dlhšie časové obdobie. Napriek tomu sme si dovolili prezentovať faktické závery, ku ktorým sme pri analýze dát dospeli.*

Výsledky boli súčasťou rigoróznej práce obhájenej v roku 2014 na FaF VFU Brno.

**Stret záujmov:** žiadny.

## Literatúra

1. **EU Clinical Trials Register.** https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search.
2. **European Medicines Agency.** http://www.ema.europa.eu/ema/.
3. **World Health Organization.** ICD-10 Interactive Self Learning Tool. http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10training/.
4. **Bowie M. J., Schaffer R**. Understanding ICD-10-CM and ICD-10-PCS: A Worktext. Clifton Park: Delmar 2011; 586 s.
5. **World Health Organization.** http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en.
6. **Národné centrum zdravotníckych informácií.** http://www.nczisk.sk/Standardy-v-zdravotnictve/Pages/Medzinarodna-klasifikacia-chorob-MKCH-10.aspx.
7. **European Commission.** Fostering EU's attractiveness in clinical research: Commission proposes to revamp rules on trials with medicines. http://europa.eu/rapid/press-release_IP-12-795_en.htm.
8. **European Commission.** Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf.
9. **Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001.** http://ec.europa.eu/health/files/ eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf.
10. **Herper M.** The Truly Staggering Cost Of Inventing New Drugs. Forbes 2012. http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2011/08/03/rallying-pharmas-rebels/print/.
11. **Rolandberger.** Global pharmaceutical industry is in a strategic crisis – business models must be adjusted. http://www. rolandberger.com/expertise/industries/pharmaceuticals/Pharmaceutical_industry_in_a_strategic_crisis.html.
12. **Pfizer.** Financial performance. http://www.pfizer.com/files/investors/financial_reports/annual_reports/2012/performance.html.
13. **Novak T., Belotserkovsky M., Payeur G.** Decline of Clinical Trials in Central and Eastern Europe: Fluctuation or Trend? Applied Clinical Trials Online. http://www. appliedclinicaltrial-

proLékaře.cz | 27.7.2025



sonline.com/appliedclinicaltrials/Online+Extras/Decline-of-Clinical-Trials-in-Central-and-Eastern-/ArticleStandard/Article/detail/846044?contextCategoryId=47497.

14. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Výroční zpráva o činnosti SÚKL. http://www.sukl.cz/sukl/vyrocni-zprava-o-cinnosti-sukl.
15. **Dostál O.** Právní aspekty dostupnosti tzv. biologické léčby v systému veřejného zdravotního pojištění. Medicína pro promoci 2011; 12, 40–46.
16. **Platforma zdravotních pojištěnců ČR.** Ukončování úhrady nákladné péče: Rady pro pojištěnce. http://www.zdravotnipojistenci.cz/article/navod-ukonceni-lecby.
17. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** PASS – Poregistrační studie bezpečnosti. http://www.sukl.cz/leciva/pass-poregistracni-studie-bezpecnosti.
18. **McDermott M., et al.** Changes in study design, gender issues, and other characteristics of clinical research published in three major medical journals from 1971 to 1991. J Gen Intern Med 1995; 10, 13–18.
19. **Melloni C., et al.** The female heart is vulnerable to cardiovascular disease emerging prevention evidence for women must inform emerging prevention strategies for women. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010; 3, 118–119.
20. **Lee P. Y., et al.** Representation of Elderly Persons and Women in Published Randomized Trials of Acute Coronary Syndromes. JAMA 2001; 286 (6), 708–713.
21. **Murthy V. H., et al.** Participation in Cancer Clinical Trials: Race, Sex-, and Age-Based Disparities. JAMA 2004; 291(22), 2720–2726.
22. **Lewis J. H., et al.** Participation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer Clinical Trials. Journal of Clinical Oncology 2003; 21(7), 1383–1389.
23. **Hutchins L. F., et al.** Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. N Engl J Med 1999; 341(27), 2061–2067.
24. **Rochon P. A., et al.** The evolution of clinical trials: inclusion and representation. JAMC 1998; 159(11), 1373–1374.
25. **Národní referenční centrum pro analýzu epidemiologických dat.** Očkování – trendy infekcí České republice. http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/2014_Trendy_ockovacich_nakaz.pdf.
26. **Česká vakcinologická společnost ČLS JEP.** Otázky a odpovědi. http://www.vakcinace.eu/otazky-a-odpovedi-blue.
27. **Dagan R., et al.** Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae Shortly before Vaccination with a Pneumococcal Conjugate Vaccine Causes Serotype-Specific Hyporesponsiveness in Early Infancy. J Infect Dis. 2010; 201(10), 1570–1579.
28. **Douglas R. M., et al.** Antibody Response to Pneumococcal Vaccination in Children Younger than Five Years of Age. J Infect Dis. 1983; 148(1), 131–137.
29. **Galil K., et al.** Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. J Infect Dis. 2002; 186(1), 102–105.
30. **Eurostat.** Health statistics – Atlas on mortality in the European Union. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 2009; 215.
31. **World Health Organization.** European Detailed Mortality Database: Comparison between various causes of death in one selected country. http://data.euro.who.int/dmdb/.
32. **Conly J. M., Johnston B. L.** Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005; 16(3), 159–160.
33. **Spellberg B., et al.** Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future. Clin Infect Dis 2004; 38, 1279–1286.
34. **World Medical Association.** WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.
35. **Niedzielska D. L.** The Reality of Clinical Trials in Central and Eastern Europe. Journal of Clinical Research Best Practices 2013; 9(5).
36. **Pricewaterhousecoopers.** Clinical trials in Poland – key challenges. http://www.pwc.com/en_gx/gx/pharma-life-sciences/assets/clinical-trials-in-poland-2010.pdf.
37. **Covance.** Central and Eastern Europe Plays Increasingly Leading Role in Clinical Trials. http://blog.covance.com/2013/09/central-eastern-europe-plays-increasingly-leading-role-clinical-trials/.
38. **Cerny K., Lins R., Goethals F.** Early phase studies in patients: A multicenter approach offers new opportunities within enlarged EU. http://www.sgs.com/~/media/Global/Documents/ Technical%20Documents/SGS-Clinical-CEE-In-Patients-EN-09.pdf.