

CZU 615.2/.3.038

CERCETAREA CLINICĂ A PRODUSELOR MEDICAMENTOASE: ACTUALITĂȚI ȘI TENDINȚE

Sergiu PARII^{1*}, Alina UNGUREANU¹, Vladimir VALICA^{1,2}

¹*Centrul Științific al Medicamentului*

²*Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică*

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova*

Autor corespondent*: sergiu.parii@usmf.md

Rezumat

Cercetarea clinică bazată pe dovezi pornește de la proiecte fundamentale, proiecte desfășurate pe animale de laborator, pentru a continua pe subiecți umani, mai întâi, ca regulă pe voluntari sănătoși, apoi pe cohorte de pacienți. Cele mai elocvente din punct de vedere al preciziei statistice sunt studiile clinice randomizate, evaluările sistemice și meta-analizele.

Procesele clinice de investigare sunt preponderent de tip ciclic sau recurent. Astfel, este important să fie stabilit clar design-ul proiectului de studii clinice. În acest fel, se poate defini abordarea față de executarea proiectului: anumite acțiuni, responsabilități definite, ordinea stabilită de acțiuni, etape și repere. Această standardizare îmbunătățește managementul proiectelor de cercetare clinică.

Cuvinte cheie: cercetare clinică, medicina bazată pe dovezi, medicina personalizată

Abstract

CLINICAL RESEARCH OF DRUGS: NEWS AND TRENDS

Evidence-based clinical research starts from basic projects, carried out in laboratory animals, to continue in human subjects, first as a rule in healthy volunteers, then in cohorts of patients. The most eloquent in terms of statistical precision are randomized clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses.

Clinical investigation processes are mainly of cyclical or recurring

type. Thus, it is essential to establish the design of the clinical trial design clearly. In this way, the approach to the execution of the project can be defined: specific actions, defined responsibilities, and the established order of steps, stages and milestones. This standardization improves the management of clinical research projects.

Keywords: clinical research, evidence-based medicine, personalized medicine.

Medicina bazată pe dovezi reprezintă aplicarea explicită și judicioasă a dovezilor curente în adoptarea deciziilor privind îngrijirea personală a pacienților. Implementarea acestui tip de medicină implică integrarea experienței clinice individuale cu cele mai bune dovezi clinice disponibile din cercetarea sistematică. Acestea reprezintă o cercetare clinică centrată pe pacient, care include teste diagnostice de precizie, markeri de prognosticare, precum și măsuri terapeutice. Definiția actuală a practicii medicale bazate pe dovezi reia integrarea celor mai bune dovezi din cercetare cu expertiza clinică și cu valorile pacientului [1, 2].

Cercetarea clinică bazată pe dovezi pornește de la proiecte fundamentale, proiecte desfășurate pe animale de laborator, pentru a continua pe subiecți umani, mai întâi, ca regulă pe voluntari sănătoși, apoi pe cohorte de pacienți. Cele mai elocvente, din punct de vedere al preciziei statistice, sunt studiile clinice randomizate, evaluările sistemice și meta-analizele. Fiecare nivel de cunoaștere atrage după sine un anumit stadiu de aplicabilitate și reproductibilitate. Capacitatea, forța statistică și cea clinică a cercetării cresc direct proporțional cu numărul de subiecți implicați [3, 4].

Faza de start-up a unui **studiu clinic** (SC) multinațional este faza cea mai sensibilă și cu impact cel mai puternic în ciclul de viață al unui SC. Orice eroare în implementarea acestei faze poate fi remediată mai târziu cu mari costuri financiare și de timp, și poate influența negativ calitatea rezultatelor obținute. Astfel, este crucială cooperarea reală și riguroasă la această etapă nu numai în cadrul echipelor multinaționale [5, 6].

Procesele clinice de investigare sunt preponderent de tip ciclic sau

recurent. Astfel, este important să fie stabilit clar design-ul proiectului de studii clinice. În acest fel, se poate defini abordarea față de executarea proiectului: anumite acțiuni, responsabilități definite, ordinea stabilită de acțiuni, etape și repere. Această standardizare îmbunătățește managementul proiectelor de cercetare clinică [5, 7].

Pentru efectuarea cu succes a activității de studii clinice sunt necesare echipe complete, instruite și motivate. Motivația se referă nu numai la aspectul financiar dar și la comportament, colaborarea cu sponsorul și echipa de cercetare.

Inconveniente care pot afecta buna desfășurare a SC:

- fezabilitatea nerealistă;
- protocoale excesiv de complicate pentru personalul medical și subiecți;
- protocoale ce presupun urmărirea subiecților pe termen lung;
- studii care presupun comunicarea cu pacientul de pe telefonul personal al investigatorului;
- accesul la internet pentru completarea unor date pe site-uri securizate, cu sisteme complicate de parolare, care consumă mult timp;
- aspecte legate de arhivarea documentelor a SC (ex. responsabilitatea investigatorului principal pentru arhivare pe 25 ani);
- corespondențe numeroase prin curierat rapid, documente care trebuie semnate și trimise tot prin curierat rapid, presiune frecventă prin e-mailuri.

Potențialii subiecți sunt reticenți să accepte studii placebo-controlate/vaccinuri. Astfel, este binevenită cointeresarea pacienților prin prevederea de analize medicale gratuite periodice pe durata SC și evitarea comparării cu placebo [8, 9].

Regulamentul European 536/2014 aduce schimbări esențiale în domeniul SC intervenționale. Misiunea acestui regulament este de a asigura un acces rapid la tratamente noi inovatoare. Crearea unui portal UE unic optimizează procesul de autorizare a SC, prin aprobare unică, termene stabilite și transparență. Depunerea centralizată a unui

singur dosar de SC pentru toate țările participante și posibilitatea de evaluare în paralel a documentelor specifice acestuia (part. 1) cât și a documentelor adaptate pentru fiecare stat membru participant (part. 2) reduc timpul total de aprobare a studiului. Simplificarea rapoartelor de siguranță, precizările aduse formularului și procedurii consimțământului informat, elucidarea abordării în cazul SC cu risc scăzut prezintă adesea o importanță crucială pentru evaluarea diagnosticilor și tratamentelor standard, optimizându-se astfel utilizarea medicamentelor și contribuind la un nivel ridicat de sănătate publică [9, 10].

Pe lângă respectarea legislației din domeniul medical, desfășurarea SC, cât și activitatea de colectare de probe în vederea cercetării medicale, generic denumită biobanking, presupun respectarea legislației din domeniul protecției datelor cu caracter personal (**GDPR- General Data Protection Regulation**), care a intrat în vigoare la nivelul UE din 2018. Probele biologice recoltate (sânge, țesuturi), vârsta, sexul, evoluția și istoricul medical sunt toate date cu caracter personal atât timp cât sunt legate de o persoană și, dat fiind că vorbesc despre sănătatea acestei persoane, intră în categoria datelor personale sensibile. Principiile GDPR solicită, pe lângă altele, existența unui temei clar pentru prelucrarea datelor și informarea concisă, transparență, accesibilitate, utilizând un limbaj clar al persoanei ale cărei date se prelucrează. Conform GDPR trebuie să fie obligații pentru fiecare entitate implicată în SC: personal medical, companiile de monitorizare a SC (CRO), laboratoare, unități de cercetare, companii beneficiare [11].

Există o asumție fundamentală printre clinicieni cum că rezultatele emise de laboratorul clinic sunt întotdeauna corecte. Cu toate că această presupunere este în cele mai multe cazuri corectă, există anumite circumstanțe în care laboratorul va produce rezultate inconsistente cu constatările clinice. Procesul de testare este o întreprindere complexă care are ca scop central generarea rezultatelor *in vitro*, înglobând în așa fel o gamă largă de activități, pornind de la comandarea testelor și conlucrând cu raportarea rezultatelor lor [2].

Într-o perspectivă amplă, procesul de testare poate fi privit ca un „ciclu”, pornind de la „mintea” medicului care propune testele, apoi

dezvoltat cu colectarea, manipularea, transportul, stocarea și pregătirea biospecimenelor (faza preanalitică), analiza probelor (faza analitică), urmată de validarea, interpretarea și raportarea testelor (faza postanalitică) și încheindu-se cu ceea ce a avut medicul inițial în minte, contabilizând în final deciziile clinice, care vor reieși din acestea [12].

Cel mai frecvent erorile în medicina de laborator apar în faza preanalitică, de exemplu colectarea probelor neconforme (volum/calitate necorespunzătoare – probe hemolizate, volum insuficient ori inadecvat, colectare în container greșit, coagulare necorespunzătoare). Cauzele mai puțin frecvente țin de contaminarea prin fluide perfuzabile, contaminarea încrucișată a aditivilor în tuburile de sânge și depozitarea inadecvată a probelor [13].

Laboratoarele de analiză au diferite modalități de abordare în ceea ce privește creșterea impactului rezultatelor testelor asupra pacienților. Aceste metode includ optimizare/ asistență în cererea efectuării testelor, prin colaborarea între clinicieni și specialiștii de laborator atât în faza preanalitică cât și în etapele test-reflexive ale fazei postanalitice. În plus, în faza postanalitică poate apărea necesitatea interpretării în regim de urgență a rezultatelor, comentariilor și a rapoartelor individualizate. Intervalul de referință a fost descris ca fiind cel mai utilizat instrument de luare a deciziilor medicale. Este esențial pentru a determina dacă o persoană este sau nu sănătoasă. Tendința actuală este de a stabili intervale de referință armonizate la nivel național pentru a minimiza confuzia medicilor și pentru a spori siguranța pacienților [14].

Laboratoarele care promovează studii clinice și furnizează rezultate biologice sunt numeroase, variate și contribuie semnificativ la interpretarea rezultatelor SC. Regulamentele Bunelor Practici Clinice (GCP) sunt transcrise juridic în majoritatea statelor. Pe lângă acestea, ***Bunele Practici Clinice de Laborator (GCLP)*** reprezintă un standard ce se adoptă acum la nivel global în toate tipurile de laboratoare care testează probe biologice în cadrul studiilor clinice. GCLP joacă un rol semnificativ în asigurarea conformității cu principiile GCP. GCLP reprezintă un sistem al calității care poate fi ușor înțeles și aplicat, iar pentru laboratoarele care testează probe ce provin de la pacienți înscriși

în SC, acest tip de acreditare reprezintă un avantaj incontestabil [14].

Tendențele majore, care definesc actualmente ocrotirea sănătății, în special maladiile cronice la nivel mondial, sunt: creșterea prevalenței, inovațiile și costurile noilor tehnologii (diagnostic și tratament). Domeniul sănătății se află sub presiune când este vorba de rambursarea acestor noi tehnologii. Pentru a lua cele mai bune măsuri din punct de vedere al rentabilității, factorii de decizie au nevoie de baze de date vaste și inteligente pentru fiecare maladie. Totuși, majoritatea previziunilor despre tratamentele inovatorii provin din subgrupuri mici de pacienți din SC. Astfel, prezintă importanță incontestabilă implementarea IT și principiilor de **e-Sănătate** în cercetarea clinică [7, 15].

Formatul electronic de raportare clinică (e-CRF), un instrument de colectare a tuturor datelor din diferite surse electronice și de pe suport de hârtie, este important pentru că face posibilă colectarea și organizarea acestor date într-un mod care să îndeplinească protocolul studiului și permite prelucrarea lor eficientă. Formularele standard înseamnă simplificarea sistemelor de captare a datelor electronice pentru personalul antrenat în studiile clinice. De asemenea, e-CRF simplifică fluxul de date în timpul colectării prin sistemul de submitii, fie că e vorba de un singur studiu sau de un studiu multi-centric, optimizând astfel timpul necesar de pregătire și schimbul de date între partenerii și furnizorii de sisteme e-CRF [4, 7, 15].

Etica în SC este definită de către *Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs (AAHRPP)* ca o filosofie morală și caută să adreseze întrebări filosofice asupra moralității. *Oxford Dictionaries, 2018*, definește etica ca „Corectitudinea morală a comportamentului specificat”. Cu toate că hiperregementarea este binevenită, totuși, actualmente pot fi raportate abuzuri etice în SC, de exemplu 48 experimente SIDA au fost făcute în SUA pe copii orfani, încălcând cerințele legilor federale [8, 13, 15].

Conform ICH GCP, WHO, CIOMS, CFR sunt 4 grupuri de bază de subiecți vulnerabili pentru SC: 1) copii, 2) prizonieri, 3) subiecți cu o capacitate afectată de decizie, 4) dezavantajați din punct de vedere economic și educațional. Femeile însărcinate (inclusiv fetele) sunt tratate ca grup separat. Alte grupuri cu potențial risc vulnerabil pentru

SC sunt: femeile cu potențial fertil, studenții, angajații (cadre militare), orice alt tip de participant care este dependent, fără libertate în procesul de luare a deciziilor, care se bazează nu numai din punct de vedere medical pe responsabilul studiului (ex. îi este subordonat), dar și pacienții în stadiul terminal și în minoritate. Din punct de vedere moral și al reglementărilor, toți subiecții de cercetare merită respect, trebuie să fie liberi în decizia lor de participare, protejați împotriva riscurilor, iar grupurile vulnerabile trebuie să primească o atenție și o îngrijire deosebită. În același timp, nici la un grup nu poate fi interzis să primească potențiale beneficii medicale din participarea la cercetarea clinică, deoarece eligibilitatea trebuie să fie percepută ca un drept de către societate și factorii de decizie [4, 9, 15].

Actualmente, există o preocupare la nivel internațional în direcția educării pacienților prin crearea unor instituții și asociații care realizează programe privind implicarea pacienților în cercetarea și dezvoltarea medicală. Ex: *Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI)*, *FDA Patient-Focused Drug Development (PFDD)*, *Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI)*, *Patient Focused Medicine Development (PFMD)*.

Academia Europeană a Pacienților (EUPATI) și proiectele Innovative Medicines Initiative (IMI) realizează programe privind implicarea pacienților în cercetarea și dezvoltarea medicală. Implicarea mai mare a pacienților poate oferi multe beneficii pentru toate părțile implicate, inclusiv identificarea și înțelegerea nevoilor nesatisfăcute ale pacienților, prioritățile privind cercetarea, optimizarea proiectării SC, măsurarea rezultatelor și stabilirea obiectivului final. Scopul acestor interacțiuni este îmbunătățirea cercetării și dezvoltării prin integrarea nevoilor și priorităților pacienților. Pacienții astfel pot fi implicați în organizarea studiilor clinice în procesul de cercetare/dezvoltare (R&D), în procesele de reglementare, în comisiile de etică.

Creșterea accesului pacienților români la SC este foarte importantă (ex. în Comitetul Național de Etică a SC sunt 2 pacienți). *FindMeCure* este o platformă web care oferă acces liber la mai mult de 90% din SC la nivel mondial.

Studiile clinice randomizate (SCR) derulate într-un mediu controlat

sunt considerate „standardul de aur”, totuși, ele oferă informație care uneori este considerată ca fiind incompletă sau cu aplicabilitate limitată.

SCR au fost concepute în primul rând pentru a furniza date privind eficacitatea noilor tratamente. În unele SCR există o breșă eficacitate-eficiență care ar trebui umplută cu o nouă modalitate de a furniza dovezi pentru luarea deciziilor în practica clinică de rutină.

Studiile clinice pragmatice/ observaționale (SCP/SCO) sunt binevenite sub acest aspect. SCP, având ca scop principal lărgirea cunoștințelor în domeniul științific, recrutează cât mai multă populație omogenă posibilă. Prin contrast SCP reflectă variațiile dintre pacienții care apar real în practica clinică. SCP trebuie să prezinte pacienții cărora li se va aplica schema de tratament. O astfel de populație este disponibilă în practica medicală obișnuită, care până în prezent rareori este inclusă în activitatea de cercetare clinică. În schimb, datele obținute din studiile cu pacienți din viața reală și din afara mediului controlat al SC, sunt obținute în timpul investigațiilor reale de rutină. Aceste studii clinice observaționale (SCO) permit criteriile de includere foarte largi, înrolează pacienți din diferite populații și derulează ca regulă pe parcursul a mai multor ani [16].

Rețelele de cercetare bazate pe practici de asistență medicală primară (PBRN) reprezintă un cadru ideal pentru desfășurarea SCP. În unele state UE aceste rețele sunt compuse din practici comunitare și/sau afiliate din punct de vedere academic, care se angajează să îmbunătățească îngrijirea medicală prin desfășurarea de cercetare pe subiecți. PBRN-urile necesită sprijin pentru infrastructură și nu pot dispune de toate resursele în stadiile incipiente ale dezvoltării lor. Parteneriatul cu instituțiile publice sau private de asistență medicală poate ajuta PBRN-urile să ofere activități cu valoare adaogată instituțiilor partenere [16].

Medicina bazată pe dovezi a făcut, așadar, posibilă trecerea de la opiniile limitate – și de multe ori depășite – ale medicului, la aplicarea celor mai valide dovezi ale cercetării științifice în practica medicală. Pentru a se ajunge la aplicarea în practica medicală a celor mai bune dovezi oferite de cercetarea științifică, a fost necesar să se străbată o

cale foarte lungă, la capătul căreia nu am ajuns nici în prezent, deoarece ea trebuie continuată cu adaptarea dovezilor la particularitățile fiecărui bolnav. Mai exact, pentru a putea da cele mai bune rezultate, medicina bazată pe dovezi trebuie continuată cu medicina personalizată la particularitățile fiecărui bolnav în parte [1, 2, 3].

Medicina personalizată presupune cunoașterea și utilizarea unor noi mecanisme la nivel molecular și a unor teste de diagnostic ce permit adaptarea mai bună a tratamentelor și un management mai eficient al bolilor. La nivel mondial, medicina personalizată devine pe an ce trece unul din cele mai importante elemente ale sistemului de ocrotire al sănătății: reducerea cheltuielilor de rând cu sporirea eficacității și inofensivității terapiei medicamentoase, ajustate la necesitățile fiecărui pacient în parte [2, 17].

Actualmente, elementele medicinei personalizate sunt pe larg aplicate în oncologie, cardiologie, patologiile rar întâlnite, dar odată cu experiența acumulată, aceste elemente urmează să fie extrapolate și în alte domenii medicale. Terapia medicamentoasă personalizată folosește indicatori biologici sau „biomarkeri” - cum ar fi secvențe de ADN, prezența sau absența unor receptori de substanțe chimice - ca indicatori ai modului în care pacienții ar trebui tratați, dar și pentru a estima efectele dorite sau nedorite ale intervenției. Este de menționat că nu doar tehnologiile genomice sau alte *omics*-uri sunt esențiale, la fel factorii ecologici și stilul de viață sunt parte integrantă a medicinei personalizate [17, 18].

La principiile inovatoare ale medicinei personalizate, ce permit în mod particular utilizarea medicamentelor în cercetarea clinică se referă: determinarea concentrației medicamentelor în plasmă (farmacocinetică), determinarea activității izoenzimelor citocromului P-450, care răspunde de metabolismul majorității medicamentelor (farmacocinetică) și testarea farmacogenetică – determinarea polimorfismului genetic care codează fermenții de biotransformare și transportare a produselor medicamentoase (farmacogenetică). Medicina personalizată completează medicina standardizată bazată pe dovezi, dar esența ei constă în prescrierea tratamentului medicamentos în funcție de particularitățile individuale, fapt ce permite de a face

farmacoterapia mai eficientă și inofensivă. Farmacogenetica (studiul factorilor genetici, care determină răspunsul la medicamente) este cel mai important factor al medicinei personalizate. Scopul farmacogeneticii este de a înțelege rolul componentei genetice în răspunsul la o anumită terapie medicamentoasă și de a înțelege apariția efectelor adverse la unii dintre pacienții tratați cu același medicament, de a stabili dozele optime pentru fiecare pacient în parte [17, 18].

CONCLUZII

Timpul este parametrul important de care trebuie ținut cont la toate etapele cercetării clinice. La nivel mondial, comunitatea academică, industria, autoritățile și finanțatorii colaborează pentru a găsi noi modalități de a pune la dispoziție produse inovatoare pacienților dornici de cea mai bună terapie, de o șansă la viață.

Deși SCR sunt în creștere, SCO care folosesc date din viața reală se bucură de o mare popularitate. Aceste două categorii de studii nu se află în competiție reciprocă, ci se completează, SCO contribuind la susținerea rezultatelor și teoriilor medicale provenite din cercetarea clinică randomizată.

Studiile clinice reprezintă o metodă esențială de a găsi opțiuni de tratament inovatorii, mai sigure și mai eficiente pentru combaterea maladiilor. Sănătatea și siguranța pacienților sunt cele mai importante considerente în timpul desfășurării cercetărilor clinice. Pe măsură ce știința furnizează noi informații despre noi produse medicamentoase, metode de diagnostic și tratament care există în prezent, studiile clinice vor continua să ofere cele mai importante informații pentru a ajuta oamenii să găsească opțiuni noi mai eficiente de tratament. De perspectivă sunt studiile clinice sub aspectul implementării principiilor medicinei personalizate și anume în domeniul farmacogeneticii, care este principiul de baza al medicinei personalizate.

Astfel, SC contribuie la dezvoltarea societăți prin investițiile efectuate în domeniul ocrotirii sănătății și crearea noilor locuri de muncă pentru personalul cu înaltă calificare. Cel mai evident beneficiu rămâne, bineînțeles, descoperirea și elaborarea de noi medicamente, crearea metodelor de tratament, care se bazează pe rezultatele activității de cercetare. Pentru țara noastră, implicarea pacienților în

studiile clinice reprezintă o șansă de a se informa asupra ultimelor actualități în știința medicală în scopul ameliorării sănătății umane.

BIBLIOGRAFIE

1. Sackett D.L, Haynes R.B. The architecture of diagnostic research. *BMJ*. British Medical Journal Publishing Group; 2002;324: 539–541. doi: 10.1136/bmj.324.7336.539 -[DOI](#) -[PMC](#) - [PubMed](#)
2. Landrivon G, Delahaye F. *La recherche clinique*. Paris, 2012, 278 p.
3. Thiele C, Hirschfeld G. [Confidence intervals and sample size planning for optimal cutpoints](#). *PLoS One*. 2023 Jan 3;18(1): e0279693. doi: 10.1371/journal.pone.0279693. eCollection 2023. PMID: 36595525
4. ICH E6 (R2) Good clinical practice - Scientific guideline. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline> (accesat 14.11.2022).
5. Prohin E. Innovative Trial Designs in early phase clinical development: operational challenges and best practices. *International Clinical Trials Symposium, 4rd edition, Bucharest, Romania, 2022*. <https://2022.clinicaltrialsymposium.com/>. (accesat 18.11.2022).
6. Regulile pentru buna practică în studiul clinic [ICH Guide For Good Clinical Practice]. *Buletinul INF (ediție specială)*. Chișinău. 2002. 195 p
7. Petrutiu F. Digitization of clinical research: status-quo and case studies from real life experiences. *International Clinical Trials Symposium, 4rd edition, Bucharest, Romania, 2022*. <https://2022.clinicaltrialsymposium.com/> (accesat 18.11.2022).
8. The World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (accesat 14.11.2022).
9. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). <https://www.ich.org/> (accesat 14.11.2022).
10. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536> (accesat 14.11.2022).

11. The [General Data Protection Regulation \(GDPR\)](https://gdpr.eu/) <https://gdpr.eu/> (accesat 14.11.2022).
12. Good Manufacturing Practice (GMP) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>
13. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164). <https://www.coe.int/en/web/bioethics/oviedo-convention> (accesat 14.11.2022).
14. UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. (2009). Good clinical laboratory practice (GCLP). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44092> (accesat 14.11.2022).
15. Studii clinice. Legislatie. <https://amdm.gov.md/ro/page/legislatie-sc> (accesat 14.11.2022).
16. Feilzer I.M. (2010-01-01). "Doing Mixed Methods Research Pragmatically: Implications for the Rediscovery of Pragmatism as a Research Paradigm". *Journal of Mixed Methods Research*. 4 (1): 6–16. doi: [10.1177/1558689809349691](https://doi.org/10.1177/1558689809349691). ISSN 1558-6898. S2CID 220267495.
17. Restian A. De la medicina bazată pe dovezi la medicina personalizată. *Practica Medicală*, vol.IX, nr 2(34), 2014, p 61-71.
18. Lu Y.F., Goldstein D.B., Angrist M., Cavalleri G. "[Personalized medicine and human genetic diversity](#)". *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 4 (9) 2014. doi:[10.1101/cshperspect.a008581](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008581).

Articolul a fost elaborat în cadrul Programului de Stat ANCD/
USMF „Nicolae Testemitanu” nr. 20.80009.8007.14
