

# Transparentnost kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u registru ClinicalTrials.gov : izvještavanje o štetnim događajima i opis farmakološke intervencije

---

Jurić, Diana

Doctoral thesis / Disertacija

2019

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:267687>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-14**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**DIANA JURIĆ**

**TRANSPARENTNOST KLINIČKIH ISPITIVANJA  
INTERAKCIJA LIJEKOVA REGISTRIRANIH U REGISTRU  
*ClinicalTrials.gov*: IZVJEŠTAVANJE O ŠTETNIM DOGAĐAJIMA  
I OPIS FARMAKOLOŠKE INTERVENCIJE**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Akadska godina: 2018./2019.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Ana Marušić, dr. med.**

**Split, srpanj 2019. godine**

Rad je izrađen na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu pod voditeljstvom prof. dr. sc. Ane Marušić i djelomično obuhvaćen projektom Hrvatske zaklade za znanost, pod naslovom “Profesionalizam u zdravstvu” (projekt IP-2014-09-7672).

VODITELJ RADA: prof. dr. sc. Ana Marušić, dr. med.

## ZAHVALA

*Za pomoć pri izradi ovoga rada  
prvenstveno mojoj mentorici, prof. Ani Marušić,  
jedno veliko hvala! Za svjetlo svjetionika na nejasnim putima, sve vrijeme,  
stručnost i brzinu, strpljenje i toplinu. Hvala na beskonačnoj energiji, uvijek ćete biti moja  
inspiracija.*

*Hvala svima koji su na bilo koji način sudjelovali u pripremi ova dva znanstvena članka, a  
pogotovo doc. dr. sc. Shelly Pranić, jer je sa mnom na samom početku nesebično podijelila  
svoje iskustvo i sva saznanja.*

*Hvala na svakoj ispravljenoj riječi, rečenici, sugestiji i ireverzibilnom sjaju u očima.  
Ovom prilikom i Ani Utrobičić hvala, što zbog nje nismo ostali bez punog teksta ijednoga  
članka.*

*Hvala članovima projekta BioWine, prof. Bobanu, Ivani i Ani Mariji, prvenstveno jer ste imali  
razumijevanja i strpljenja za sve obveze vezane uz poslijediplomski studij. Hvala za svaku  
pravu riječ u pravi trenutak, hvala za ozračje na petom katu i naš mali kutak u sobi 506.*

*Hvala dragim kolegama iz Plive, unikatnim analitičarima Tanji, Ani, Matku, Jeleni i Lidiji,  
mome prvom radnom timu, jer zbog vas bilo je sasvim jednostavno iz Zagreba studirati u  
Splitu.*

*Hvala prof. Marušiću, jer ste bili bura u leđa na horizontu znanosti i prema profesoric  
Marušić prvi most. Hvala voditeljima studija TRIBE za sav doprinos, poticaj i ohrabrenje.*

*Hvala Službi za poslijediplomsku nastavu, jer ste prevrnuli cijeli ured...zbog mene.*

*Iako ne pronalazim dovoljno pravih riječi,  
hvala mojim roditeljima. Za svaki miris, okus, otvoreni poklopac, zagrljaj, prijevoz, oslonac  
i svu ljubav. Hvala što ste nas naučili da su male stvari one bitne, jer velike su...ionako velike.  
Hvala Stipi i Vladi, mojoj braći, utvrdi i zaštiti.*

*Hvala ostatku moje obitelji i svim pravim prijateljima, koji su strpljivo dočekali ovaj dan  
(pogotovo stricu jer je njegov treći kat postao moj drugi ured).*

*I za kraj, hvala mome Luki, mom posebnom biću,  
što je uvijek tu, iako izvan ovog vremena.*

*Uz tebe i s tobom sve ima smisla.*

## **SADRŽAJ**

1. POPIS OZNAKA I KRATICA.....	1
2. UVOD.....	6
2.1. Interakcije lijekova i klinička ispitivanja interakcija lijekova.....	7
2.2. Izvještavanje o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima.....	9
2.3. Cjelovitost opisa intervencije u kliničkim ispitivanjima.....	14
3. CILJEVI I HIPOTEZE.....	17
3.1. Ciljevi istraživanja.....	18
3.2. Hipoteze istraživanja.....	19
4. METODE.....	20
4.1. Cjelovitost registracije i izvještavanje o štetnim događajima.....	21
4.1.1. Ustroj istraživanja.....	21
4.1.2. Ishodi istraživanja.....	21
4.1.3. Uzorak i kriteriji uključenja.....	22
4.1.4. Identifikacija znanstvenih članaka.....	26
4.1.5. Prikupljanje podataka iz registra <i>ClinicalTrials.gov</i> .....	26
4.1.6. Prikupljanje podataka iz znanstvenih članaka.....	29
4.2. Kvaliteta opisa farmakološke intervencije.....	30
4.2.1. Ustroj istraživanja.....	30
4.2.2. Ishodi istraživanja.....	30
4.2.3. Uzorak i kriteriji uključenja.....	31
4.2.4. Identifikacija znanstvenih članaka.....	32

4.2.5. Prikupljanje podataka iz registra <i>ClinicalTrials.gov</i> .....	32
4.2.6. Prikupljanje podataka iz pripadajućih članaka.....	34
4.3. Unos podataka i statistička raščlamba.....	35
4.4. Etička načela.....	35
5. REZULTATI.....	36
5.1. Cjelovitost registracije i izvještavanje o štetnim događajima.....	37
5.1.1. Obilježja kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> .....	37
5.1.2. Štetni događaji u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> .....	50
5.1.3. Identificirani znanstveni članci.....	55
5.1.4. Podudarnost podataka o štetnim događajima između registra <i>ClinicalTrials.gov</i> i pripadajućih znanstvenih članaka.....	55
5.2. Kvaliteta opisa farmakološke intervencije.....	63
5.2.1. Obilježja kliničkih ispitivanja interakcija lijekova s najviše 2 farmakološke intervencije u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> .....	63
5.2.2. Cjelovitost opisa farmakološke intervencije u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> .....	67
5.2.3. Opis farmakološke intervencije u registracijskim elementima odjeljka <i>Descriptive Information</i> registra <i>ClinicalTrials.gov</i> .....	75
5.2.4. Usporedba opisa farmakološke intervencije u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i znanstvenim člancima.....	78
6. RASPRAVA.....	88
6.1. Cjelovitost registracije kliničkih ispitivanja interakcija lijekova iz registra <i>ClinicalTrials.gov</i> i izvještavanje o štetnim događajima.....	89

6.2. Cjelovitost opisa farmakološke intervencije u kliničkim ispitivanjima interakcija lijeikova iz registra <i>ClinicalTrials.gov</i> .....	95
7. ZAKLJUČCI.....	100
8. ZNANSTVENI DOPRINOS.....	102
9. SAŽETAK.....	104
10. SUMMARY.....	106
11. POPIS LITERATURE.....	108
12. ŽIVOTOPIS.....	122



## **1. POPIS OZNAKA I KRATICA**

AE	štetni događaj (engl. <i>adverse event</i> )
ADR	neželjena reakcija na lijek (engl. <i>adverse drug reaction</i> )
AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije (engl. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> )
API	aktivna farmaceutska tvar, djelatna tvar (engl. <i>active pharmaceutical ingredient</i> )
ATK	Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova
ATC/DDD	klasifikacija lijekova Kolaborativnoga centra Svjetske zdravstvene organizacije za metodologiju statistike lijekova (engl. <i>Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose</i> )
AUC	površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu (engl. <i>area under curve</i> ), mjera bioraspoloživosti lijeka
CBD	kanabidiol
CI	raspon pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i> )
CONSORT	smjernice za poboljšanje izvještaja o kliničkim ispitivanjima (engl. <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> )
CT.gov	registar kliničkih ispitivanja američkih Nacionalnih zdravstvenih instituta (engl. <i>ClinicalTrials.gov</i> )
CYP	citokrom P450 (ime izvedeno iz spektralnih svojstava ovoga hemoproteina)
DDI	interakcija lijekova (engl. <i>drug-drug interaction</i> )
DI	odjeljak <i>Descriptive Information</i> u registru <i>ClinicalTrials.gov</i>
DRAE	štetni događaj za koji je uzročno-posljedična povezanost s primjenom intervencije ocijenjena kao vjerojatna ili sigurna (engl. <i>drug-related adverse event</i> )
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. <i>European Medicines Agency</i> )

EU	Europska unija
EU-CTR	registar kliničkih ispitivanja Europske unije (engl. <i>European Union Clinical Trials Register</i> )
EudraCT	baza podataka kliničkih ispitivanja Europske unije (engl. <i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i> )
FDA	američka Agencija za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i> )
FDAAA	Amandman američke Agencije za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration Amendments Act</i> )
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (ALMP korišteno prije)
HCV	virus hepatitisa C (engl. <i>hepatitis C virus</i> )
HIV	virus humane imunodeficijencije (engl. <i>human immunodeficiency virus</i> )
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A
I	registracijski element <i>Intervention</i> u odjeljku <i>Descriptive Information</i> baze <i>Tabular View</i> registra <i>ClinicalTrials.gov</i>
ICH	Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju humanih lijekova (engl. <i>International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> )
ICMJE	Međunarodna udruga urednika medicinskih časopisa (engl. <i>International Committee of Medical Journal Editors</i> )
ID	podelement registracijskoga elementa <i>Intervention</i> u registru (odjeljak <i>Descriptive Information</i> ), naslovljen <i>Intervention Description</i>
IN	podelement registracijskoga elementa <i>Intervention</i> u registru (odjeljak <i>Descriptive Information</i> ), naslovljen <i>Intervention Name</i>
INN	međunarodni nezaštićeni naziv lijeka ili generički naziv lijeka (engl. <i>International Nonproprietary Name</i> )
IQR	interkvartilni raspon (engl. <i>interquartile range</i> )

MDMA	3,4-metilendioksimetamfetamin (Ecstasy)
MHLW	japansko Ministarstvo zdravstva, rada i socijalne skrbi (engl. <i>Ministry of Health, Labour and Welfare</i> )
NCT	identifikacijski broj dodijeljen kliničkome ispitivanju prilikom registracije u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> (engl. <i>National Clinical Trial number</i> )
NP	nije primjenjivo
NIH	američki Nacionalni zdravstveni instituti (engl. <i>National Institutes of Health</i> )
NMEs	novi molekularni entiteti (engl. <i>new molecular entities</i> )
OAE	ostali štetni događaj (engl. <i>other adverse event</i> )
OATP	organski anionski transportni polipeptid
OM	mjera ishoda (engl. <i>outcome measure</i> )
OOM	tercijarna mjera ishoda (engl. <i>other pre-specified outcome measure</i> )
PCD	datum završetka prikupljanja podataka za primarne mjere ishoda (engl. <i>primary completion date</i> )
PDF	engl. <i>Portable Document Format</i>
PF	odjeljak u bazi rezultata registra <i>ClinicalTrials.gov</i> nazvan Protok ispitanika (engl. <i>Participant Flow</i> )
PI	službeni dokument naslovljen Uputa o lijeku (engl. <i>Package Insert</i> )
POM	primarna mjera ishoda (engl. <i>primary outcome measure</i> )
QD	jednom dnevno (lat. <i>Quaque Die</i> )
QUOROM	smjernice za poboljšanje kvalitete izvještavanja o meta-analizama RCT-eva (engl. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> )
RCT	randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje (engl. <i>randomised controlled trial</i> )

SA	registracijski element <i>Study Arms</i> u odjeljku <i>Descriptive Information</i> baze <i>Tabular View</i> registra <i>ClinicalTrials.gov</i>
SAD	Sjedinjene Američke Države
SAE	ozbiljni štetni događaj (engl. <i>serious adverse event</i> )
SCD	datum završetka kliničkoga ispitivanja (engl. <i>study completion date</i> )
SmPC	službeni dokument naslovljen Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. <i>Summary of Product Characteristics</i> )
SOM	sekundarna mjera ishoda (engl. <i>secondary outcome measure</i> )
SPIRIT	smjernice za izvještavanje o protokolima intervencijskih kliničkih ispitivanja (engl. <i>Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials</i> )
SSD	datum početka kliničkoga ispitivanja (engl. <i>study start date</i> )
TEAE	štetni događaj koji je nastao tijekom primjene intervencije, a nije bio prisutan prije, ili je bio prisutan, ali se pogoršao tijekom primjene intervencije (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i> )
THC	delta-9-tetrahidrokanabinol
TRAE	štetni događaj za koji je uzročno-posljedična povezanost s primjenom intervencije ocijenjena kao vjerojatna ili sigurna (engl. <i>treatment-related adverse events</i> )
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i> )
WHO ICTRP	Međunarodni portal za registraciju kliničkih ispitivanja Svjetske zdravstvene organizacije (engl. <i>World Health Organization's (WHO) International Clinical Trial Registry Platform</i> )
WHO TRDS	minimalni skup podataka WHO-a nužan za cjelovitu registraciju kliničkoga ispitivanja (engl. <i>WHO Trial Registration Data Set</i> )

## **2. UVOD**

## 2.1. Interakcije lijekova i klinička ispitivanja interakcija lijekova

Interakcija lijekova (engl. *drug-drug interaction*, DDI) jest promjena učinka jednoga lijeka ukoliko se prethodno ili istovremeno primijeni drugi lijek (1). Različiti mehanizmi mogu biti u podlozi interakcija između lijekova koje se zbivaju *in vivo*, no većinu možemo svrstati u farmakokinetičke, farmakodinamske ili mješovite, odnosno farmakokinetičko-farmakodinamske interakcije lijekova (2). Farmakokinetičke interakcije lijekova nastaju ukoliko jedan lijek utječe na apsorpciju, distribuciju, metabolizam ili eliminaciju drugoga lijeka (1-3), dok se farmakodinamske interakcije lijekova odvijaju na razini istih ili različitih ciljnih molekula ili procesa (1, 2). Do međudjelovanja između lijekova može doći čak i *in vitro*, u slučaju precipitacije ili kemijske inaktivacije jednog lijeka drugim, primjerice u farmaceutskom pripravku, štrcaljki ili infuzijskoj boci (3).

Interakcije lijekova mogu biti klinički korisne, stoga se neki lijekovi primjenjuju u kombinaciji ne bi li se postigao željeni terapijski učinak (3, 4), kao primjerice u liječenju tuberkuloze, složenih infekcija, malignih bolesti, arterijske hipertenzije ili bronhalne astme (1). Sinergističke kombinacije dvaju ili više lijekova mogu prevladati nuspojave koje nastaju uslijed visokih doza pojedinačnoga lijeka, bilo suprostavljanjem kompenzacijskim mehanizmima, smanjenjem doze svakoga od lijekova, ili djelovanjem preko višestrukih ciljnih molekula ili procesa (4, 5).

Osim navedenih korisnih učinaka, interakcije lijekova mogu biti i štetne te promijeniti tijek i ishod liječenja, dovodeći do smanjene učinkovitosti terapije ili pak povećane toksičnosti (1-3, 6, 7). Neočekivane, neidentificirane ili nespriječene interakcije lijekova važan su uzrok morbiditeta i mortaliteta povezanih s lijekovima čiji je način izdavanja receptni (8). U jednoj prospektivnoj studiji provedenoj na 3.322 hospitaliziranih pacijenata pokazalo se kako je više od polovine neželjenih reakcija na lijek (engl. *adverse drug reaction*, ADR) bilo povezano s interakcijama lijekova (n=433 epizoda, 59,1%) (9). U retrospektivnom istraživanju provedenom na podacima iz baze spontanijh prijava nuspojava Odjela za farmakovigilanciju Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) prikupljenih od ožujka 2005. do prosinca 2008. godine, 468 od ukupno 1.209 prijava (38,7%) bilo je povezano s potencijalnim interakcijama lijekova (10).

Dovodeći do teških nuspojava, interakcije lijekova mogu rezultirati ranim prekidom razvoja novoga lijeka, odbijanjem davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, značajnim ograničenjima u propisivanju, ili pak ukidanjem odobrenja za lijek koji je već na tržištu (11). Blokator kalcijevih kanala mibefradil, primjerice, povučen je s tržišta 1998. godine, točno godinu dana nakon dobivanja odobrenja za primjenu u liječenju hipertenzije i kronične stabilne angine pectoris (12-14). Ovaj lijek, koji je poznat i pod trgovačkim nazivom Posicor®, stupa u interakcije s čak više od 25

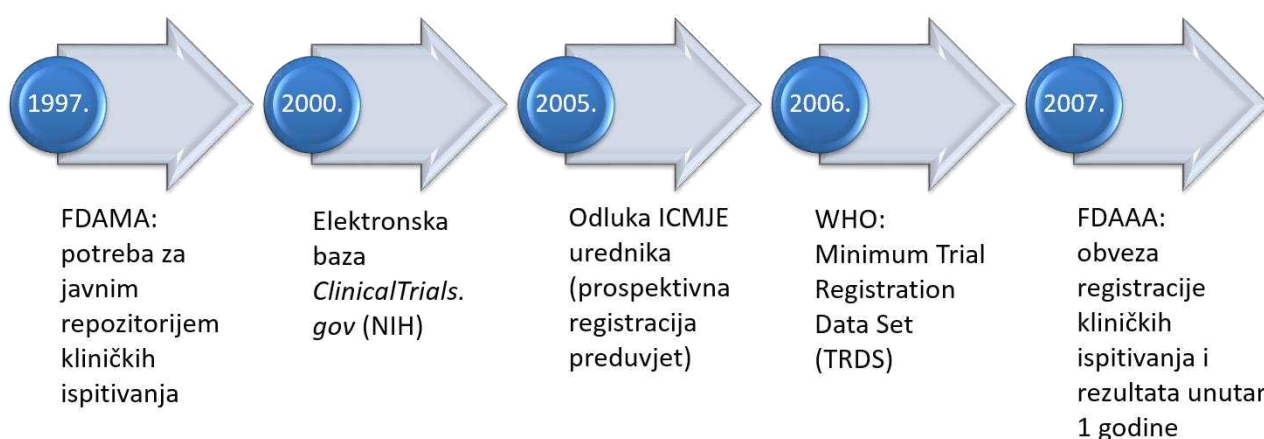
lijekova, sukladno izvješću američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) (14). U kombinaciji sa simvastatinom može dovesti do rabdomiolize, budući da je snažni inhibitor citokrom P450 enzima, i to izoforme CYP3A4 (12). Nadalje, terfenadin i astemizol dva su antagonista histaminskih H1 receptora također povučena s tržišta upravo zbog ozbiljnih, potencijalno i fatalnih, aritmogenih učinaka uslijed interakcija s drugim lijekovima (12, 15-17). Hipolipemiku cerivastatinu ukinuto je odobrenje 2001. godine zbog izazivanja ukupno 52 smrtna slučaja i velikoga broja nefatalnih slučajeva koji su zahtijevali bolničko liječenje (18, 19). Među uzrocima istaknuta je istovremena primjena cerivastatina i fibrata gemfibrozila, koja je mogla završiti teškom rabdomiolizom i bubrežnim zatajenjem (18, 19). Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja u skladu su s epidemiološkim podacima; u jednom ukriženom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima utvrđeno je kako gemfibrozil povećava površinu ispod krivulje (engl. *area under curve*, AUC) cerivastatina za čak 559% (20). Gemfibrozil ne inhibira samo oksidativni metabolizam cerivastatina putem enzima CYP2C8, nego i jetreni prijenos koji se odvija pomoću organskog anionskog transportnog polipeptida OATP1B1 (21, 22).

Rastući broj novih kemijskih entiteta s farmakološkom aktivnosti (23), kao i trend starenja populacije s učestalom politerapijom (24), utječu na povećanje incidencije interakcija lijekova (25, 26). Upravo zbog svega navedenoga, klinički značajne interakcije lijekova između novoga lijeka i drugih lijekova moraju biti 1) definirane tijekom razvoja lijeka kao dio procjene omjera koristi i rizika istraživanoga lijeka, 2) jasno shvaćene nakon provedbe svih nekliničkih i kliničkih ispitivanja, u trenutku dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, 3) praćene i nakon dobivanja odobrenja te 4) jasno navedene u dokumentaciji o lijeku koja je namijenjena zdravstvenim radnicima i bolesnicima (8, 27). Postoji nekoliko svjetskih smjernica o procjeni sklonosti ispitivanoga lijeka da stupa u interakcije s drugim lijekovima, u *in vitro* i *in vivo* kliničkim ispitivanjima provedenim tijekom razvoja novoga lijeka. Smjernice je objavila američka Agencija za hranu i lijekove 2012. (12), zatim 2017. godine (8), Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) također 2012. godine (26), i japansko Ministarstvo zdravstva, rada i socijalne skrbi (engl. *Ministry of Health, Labour and Welfare*, MHLW) 2014. godine (28). Navedene smjernice nisu regulatorne odredbe nego samo preporuke, stoga još uvijek postoji potreba za usklađivanjem pristupa istraživanju interakcija lijekova u kliničkim ispitivanjima, s ciljem pouzdanije procjene interakcija lijekova (11) i sigurnije primjene lijekova u kliničkoj praksi (23, 29).



## 2.2. Izvještavanje o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima

Posljednjih nekoliko godina dostupnost podataka kliničkih ispitivanja nastojala se povećati poticanjem registracije u javno dostupnim registrima kliničkih ispitivanja, kao i legislativnim reformama u nekim državama (30-32). Kaskadu događanja vezanih uz promicanje transparentnosti kliničkih ispitivanja potakla je Međunarodna udruga urednika medicinskih časopisa (engl. *International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE*), donijevši 2004. godine odluku o registraciji kliničkih ispitivanja kao preduvjetu za objavljivanje u njihovim časopisima. To se odnosilo na sva klinička ispitivanja s početkom nakon 1. srpnja 2005. godine, osim opazajnih ispitivanja te ispitivanja toksičnosti i farmakokinetike (faza 1), koje ipak nisu obuhvatili ovim zahtjevima (33) (**Slika 1**). Registracija je bila moguća u američkome registru *ClinicalTrials.gov* ili registrima Međunarodnog portala za registraciju kliničkih ispitivanja Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization's International Clinical Trial Registry Platform, WHO ICTRP*) (34) (**Tablica 1**). U Sjedinjenim Američkim Državama 2007. godine stupio je na snagu Amandman američke Agencije za hranu i lijekove poznatiji pod skraćenicom FDAAA (engl. *Food and Drug Administration Amendments Act*) (35). Prema ovome Amandmanu protokoli kliničkih ispitivanja moraju biti registrirani u javno dostupnome registru unutar 21 dan od uključenja prvoga ispitanika u kliničko ispitivanje (35, 36). Istraživači, osim toga, moraju objaviti i sažetak rezultata u registru unutar 12 mjeseci od završetka kliničkoga ispitivanja (37, 38). Inače, Odjeljak 801 FDAAA odnosi se na sva intervencijska klinička ispitivanja, osim onih u fazi 1, koja uključuju lijekove ili medicinske proizvode pod nadležnosti FDA (35, 36).



**Slika 1.** Razvoj zahtjeva za registraciju protokola i rezultata kliničkih ispitivanja od 1997. godine do 2007. godine

**Tablica 1.** Međunarodni registri dostupni za registraciju kliničkih ispitivanja<sup>a</sup>

Registri kliničkih ispitivanja	Baza rezultata u registru	Ukupan broj registracija	Godina nastanka registra
<i>ClinicalTrials.gov</i>	Da	208.822	2000.
<i>European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)</i>	Da	27.380	2004.
<i>Japan Primary Registries Network (JPRN)</i>	Ne	22.652	2008.
<i>International Standard RCT Number Registry (ISRCTN)</i>	Ne	14.364	2000.
<i>Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)</i>	Ne	11.703	2005.
<i>Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)</i>	Ne	9.770	2008.
<i>Chinese Clinical Trials Registry (ChiCTR)</i>	Ne	7.927	2007.
<i>Clinical Trials Registry – India (CTRI)</i>	Ne	6.562	2007.
<i>The Netherlands National Trial Register (NTR)</i>	Ne	5.422	2004.
<i>German Clinical Trials Register (DRKS)</i>	Ne	4.293	2008.
<i>Clinical Research Information Service, Republic of Korea (CRiS)</i>	Ne	1.771	2010.
<i>Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec)</i>	Ne	746	2010.
<i>Pan African Clinical Trial Registry (PACTR)</i>	Ne	614	2009.
<i>Thai Clinical Trials Registry (TCTR)</i>	Ne	598	2009.
<i>Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC)</i>	Ne	207	2007.
<i>Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)</i>	Ne	187	2006.
WHO ICTRP registries <sup>b</sup>	Ne	323.018	2007.

*Kratice:* WHO ICTRP, Međunarodni portal za registraciju kliničkih ispitivanja Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization's International Clinical Trial Registry Platform*).

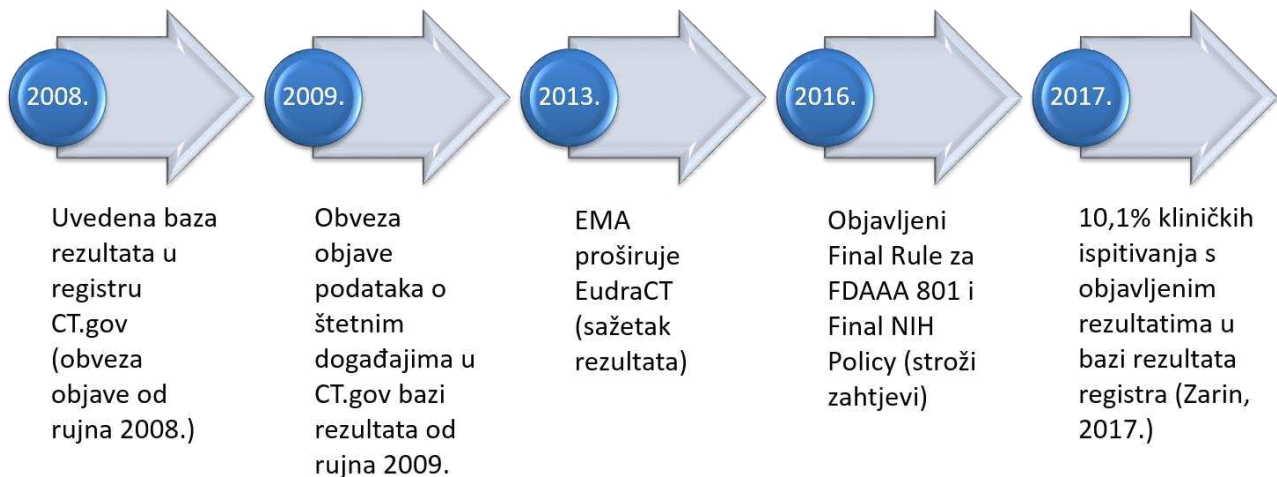
<sup>a</sup>Preuzeto i prevedeno od Zarin AD i sur. Update on trial registration 11 years after the ICMJE policy was established (39). Podatci su prikupljeni do ožujka 2016. godine.

<sup>b</sup>Svi registri navedeni u tablici, izuzev registra *ClinicalTrials.gov*.

Uz registar *ClinicalTrials.gov*, unos rezultata kliničkih ispitivanja moguć je još samo u bazi podataka kliničkih ispitivanja Europske agencije za lijekove, poznatijoj pod nazivom EudraCT (engl. *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*) (40). U listopadu 2013. godine EMA je objavila novu verziju EudraCT-a, čineći početni korak u procesu kojim će sažetak rezultata kliničkih ispitivanja postati javno dostupan (**Slika 2**). U travnju 2014. godine

Europska je unija izglasala prihvaćanje Regulative o kliničkim ispitivanjima sukladno kojoj sva klinička ispitivanja provedena na Europskom ekonomskom području moraju biti registrirana u EudraCT-u i imati objavljene rezultate također unutar 1 godine od završetka kliničkoga ispitivanja (41). Međutim, opseg kliničkih ispitivanja koja se mogu registrirati u ovoj bazi puno je uži nego u registru *ClinicalTrials.gov*, budući da ne obuhvaća ni opažajna istraživanja, ni istraživanja u fazi 1, kao ni istraživanja kirurških procedura, medicinskih proizvoda ili psihoterapeutskih intervencija.

U svakom slučaju, nastojanja da se transparentnost kliničkih ispitivanja i dalje poveća rezultirala su uvođenjem obveznoga izvještavanja o štetnim događajima u sažetku rezultata (37), koje je do rujna 2009. godine bilo fakultativno u registru *ClinicalTrials.gov* (**Slika 2**). Za svaki štetni događaj koji se pojavio u ispitanika koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju, istraživači moraju u registru kliničkih ispitivanja navesti termin koji opisuje taj štetni događaj, organski sustav, vrstu procjene (sustavno praćenje ili spontana prijava), broj ispitanika izloženih riziku nastanka štetnih događaja, kao i broj ispitanika u svakoj od istraživačkih skupina u kojih su se zaista pojavili štetni događaji (37, 42). Štetni događaji u registru *ClinicalTrials.gov* navode se u dvije odvojene tablice, kao ozbiljni štetni događaji (engl. *serious adverse events*, SAEs), uključujući i smrti ispitanika, te kao ostali štetni događaji (engl. *other adverse events*, OAEs), koji obuhvaćaju sve štetne događaje izuzev ozbiljnih. Istraživači moraju navesti ostale štetne događaje ukoliko je omjer broja ispitanika s OAEs i onih izloženih riziku veći u odnosu na unaprijed definirani prag učestalosti (engl. *frequency threshold*) (42). Prema smjernicama ICH E2A i E6 o farmakovigilanciji i dobroj kliničkoj praksi Međunarodne konferencije o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju humanih lijekova (engl. *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ICH), a koja okuplja regulatorna tijela za lijekove Sjedinjenih Američkih Država, Europske unije i Japana, ozbiljan štetni događaj definira se kao svaki štetni i neželjeni znak, simptom ili bolest koji uzrokuje smrt osobe, životno ugrožavajuće stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećega, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirodenu anomaliju/manu od rođenja i ostala medicinski značajna stanja (43, 44).



**Slika 2.** Razvoj zahtjeva za registraciju protokola i rezultata kliničkih ispitivanja od 2008. godine do 2016. godine

Važnost praćenja i izvještavanja o sigurnosnom profilu primijenjenih intervencija u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova osobito je važna, uzme li se u obzir produljena hospitalizacija (45), povećana smrtnost (46) i već spomenuto povlačenje nekoliko lijekova s tržišta zbog štetnih događaja (engl. *adverse events*, AEs) uzrokovanih interakcijama lijekova (13, 15, 17, 18). Štoviše, podatci iz kliničkih ispitivanja interakcija lijekova o promjeni sigurnosti i učinkovitosti dvaju ili više lijekova u slučaju istovremene primjene postat će utkani u preporuke za liječenje i terapijske smjernice (26).

Unatoč svemu navedenome, još uvijek postoje značajni problemi s transparentnosti izvještavanja o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima (47-51). Mogućnost iskrivljenja postoji pri objavljivanju rezultata istraživanja ovisno o smjeru tih rezultata (engl. *publication bias*), kao i selektivnom objavljivanju ishoda (engl. *outcome reporting bias*) (52), uključujući potpuni izostanak izvještavanja ili pak samo djelomično izvještavanje o ozbiljnim i drugim nepovoljnim štetnim događajima. To može značajno promijeniti interpretaciju omjera koristi i rizika za pojedine lijekove (47). Neispravna slika o sigurnosnome profilu lijeka vodi do donošenja pogrešnih odluka u terapijskom postupku, noseći najveće posljedice za samoga bolesnika (48).

Iako su CONSORT smjernice za poboljšanje izvještaja o kliničkim ispitivanjima (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*) proširene 2004. godine u dijelu o potrebnim opisima nepovoljnih događaja (53), pokazalo se svejedno kako je pridržavanje smjernica u objavljenim

člancima nedovoljno (54, 55). Uspoređujući podatke objavljene u bazi rezultata registra *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim znanstvenim člancima, Tang i suradnici (48) uočili su nedosljednosti u izvještavanju o ozbiljnim štetnim događajima u uzorku od 202 randomizirana kontrolirana ispitivanja u fazi 3 ili 4. Za 139 kliničkih ispitivanja (68,8%) broj ozbiljnih štetnih događaja po istraživačkim skupinama bio je naveden u članku, od kojih je njih 44 (31,7%) imalo publicirani broj nepodudaran onome navedenom u registru. Riveros i suradnici (49) utvrdili su potpunije izvještavanje o ozbiljnim (99% vs. 63%,  $P < 0,001$ ) i ostalim AEs (73% vs. 45%,  $P < 0,001$ ) u registru *ClinicalTrials.gov* u odnosu na znanstvene članke za randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja s farmakološkim intervencijama.

Osim uočene nepodudarnosti podataka o štetnim događajima između registra i znanstvenih časopisa (47-49), drugi problem koji postoji odnosi se na neslaganje podataka objavljenih u registru i znanstvenim člancima s FDA dokumentacijom o novim lijekovima (50, 51). U istraživanju koje su 2018. godine objavili Pradhan i Singh (50), uočena su odstupanja registriranih i publiciranih podataka od FDA dokumentacije o novim molekularnim entitetima (engl. *new molecular entities*, NMEs), i to u stopama ozbiljnih štetnih događaja (30% CT.gov, 30% članci) i smrtnosti (72% CT.gov, 53% članci). Nadalje, Schwartz i suradnici (51) pokazali su nepodudarne stope smrtnosti za otprilike trećinu analiziranih kliničkih ispitivanja (27,4%) usporedbom podataka u registru *ClinicalTrials.gov* i javno dostupnih FDA izvještaja o novim lijekovima. Teško je naposljetku ne postaviti pitanje gdje se onda zaista krije prava istina?

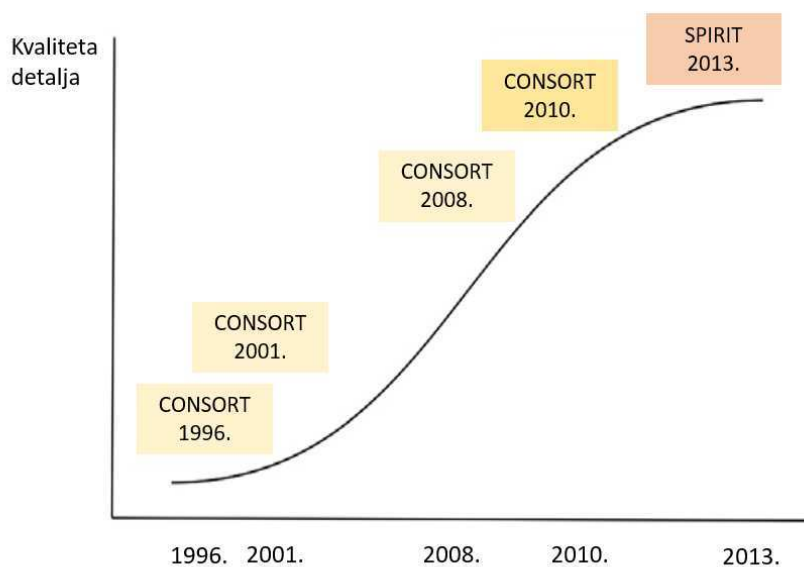
Što se tiče kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, nijedno sveobuhvatno istraživanje o takvim ispitivanjima nije utvrđeno pretraživanjem literature, a koje se odnosilo na potpunost i točnost izvještavanja o štetnim događajima u podacima objavljenim u registru *ClinicalTrials.gov* i naknadno publiciranim u pripadajućim znanstvenim člancima.

### 2.3. Cjelovitost opisa intervencije u kliničkim ispitivanjima

Uz jasno i potpuno izvještavanje o rezultatima kliničkih ispitivanja, detaljan i precizan opis metodološkoga pristupa, uključujući i istraživačku intervenciju, etički je i znanstveni imperativ (56-58). Osim toga, ključno je i za kritičku procjenu vanjske validnosti istraživanja (59). Bez potpuno objavljenoga opisa intervencije, kliničari i bolesnici ne mogu se u potpunosti pouzdati u rezultate kliničkih ispitivanja, niti ih drugi istraživači mogu replicirati ili koristiti (60).

Usprkos tomu, dokazi o slaboj kvaliteti opisa intervencije u kliničkim ispitivanjima objavljenim u znanstvenim člancima nižu se u svjetskoj literaturi (60-65). Glasziou i sur. utvrdili su kako za polovicu odabranih kliničkih ispitivanja publiciranih u časopisu *Evidence-Based Medicine* nisu bili opisani važni elementi istraživanih farmakoloških i nefarmakoloških intervencija (63). U presječnome istraživanju objavljenom 2014. godine opisi intervencije bili su potpuni samo u trećini RCT-eva objavljenih u časopisu *Health Technology Assessment* (61).

U svrhu podizanja svijesti i promicanja veće transparentnosti kliničkih ispitivanja, razvijene su pojedine smjernice, kao putokaz prema prikladnijem i dosljednijem opisivanju intervencija u kliničkim ispitivanjima (59, 66, 67). Potreba opisivanja intervencije „s dovoljno detalja kako bi replikacija istraživanja bila moguća, uključujući način i vrijeme primjene intervencije“ naglašena je u CONSORT smjernicama iz 2010. godine, koje inače sadrže cijeli niz preporuka za izvještavanje o kliničkim ispitivanjima u znanstvenim časopisima (67, 68). Opseg potrebnih detalja o intervenciji evoluirao je s vremenom (**Slika 3**), s obzirom da je u prvoj verziji CONSORT smjernica iz 1996. godine bio preporučeno samo „opis planirane intervencije i vrijeme primjene“ (59). Opsežnije i detaljnije preporuke o prikladnom opisivanju nefarmakoloških intervencija objavljene su u proširenju CONSORT smjernica 2008. godine (69), a preporuke za intervencije općenito u smjernicama iz 2010. godine (70). Preporuke o svim potrebnim detaljima intervencija postoje također i u SPIRIT smjernicama za izvještavanje o protokolima intervencijskih kliničkih ispitivanja (engl. *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*) (66). SPIRIT smjernice sadrže inače čak 33 stavke, među kojima je višekompozitna stavka 11 posvećena isključivo istraživačkoj intervenciji (59, 66). Osim opisa intervencije, preporučeno je još i bilježenje kriterija za prekid primjene ili modifikaciju intervencije, strategija koje se tiču adherencije, kao i relevantne konkomitantne skrbi i dopuštenih/zabranjenih drugih intervencija tijekom kliničkoga ispitivanja (66).



**Slika 3.** Razvoj potrebnih detalja o intervenciji: sve dosad objavljene verzije CONSORT i SPIRIT smjernica

Osim toga, autori su pozvani navesti detalje o intervenciji i u QUOROM smjernicama (engl. *Quality of Reporting of Meta-analyses*) (71), čija je svrha poboljšanje kvalitete izvještavanja o meta-analizama RCT-eva, kao i Cochrane priručniku, namijenjenom autorima sustavnih pregleda (odjeljak 7.3.4) (72).

U svakom slučaju, najbliži korak odgovarajućoj strukturi izvještavanja o istraživačkoj intervenciji postignut je u TIDieR provjernome popisu (engl. *Template for Intervention Description and Replication*) objavljenom 2014. godine (59, 60). Ovaj popis, koji sadrži ukupno 12 stavki, nastavlja se na CONSORT smjernice iz 2010. godine i SPIRIT smjernice iz 2013. godine, i razvijen je od strane međunarodnih stručnjaka za potrebe opisivanja bilo koje vrste intervencije u bilo kojem dizajnu istraživanja (60).

Osim prikladnoga opisivanja u znanstvenim časopisima, potrebno je još spomenuti kako pojedini podatci o intervenciji moraju biti navedeni i u registru kliničkih ispitivanja. Naziv i tip intervencije navedeni su pod regulatornim zahtjevima već spomenutog Amandmana američke Agencije za hranu i lijekove iz 2007. godine (FDAAA) (35). Nadalje, naziv i opis intervencije elementi su uključeni u tzv. minimalni skup podataka Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization Trial Registration Data Set, WHO TRDS*) (73). Ovaj skup podataka posebice je prihvaćen od strane

ICMJE urednika, koji su jasno naveli kako ona klinička ispitivanja kojima određeni parametar iz WHO TRDS-a nedostaje u registru neće objaviti u svojim časopisima (33).

U slučaju kombinacije intervencija, istraživači trebaju osigurati dostatne podatke o svakoj intervenciji (67, 73), što je pogotovo važno u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, gdje je to preduvjet za ispravnu interpretaciju interakcija lijekova (8, 12, 26, 28). Međutim, sukladno našim dosadašnjim saznanjima, podatci o kvaliteti opisa lijekova kao intervencija u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova ne postoje u svjetskoj literaturi. Nadalje, naše prvo istraživanje pokazalo je kako za klinička ispitivanja interakcija lijekova koja su registrirana u registru *ClinicalTrials.gov* postoji nedovoljna transparentnost u pogledu cjelovitosti registracije (74), iako su interakcije lijekova važan uzrok štetnih događaja povezanih s lijekovima, kao i postmarketinških povlačenja nekoliko lijekova s tržišta (8, 13, 14, 17, 18).

Uzimajući u obzir da je registar *ClinicalTrials.gov* najveći javno dostupni repozitorij kliničkih ispitivanja koji je namijenjen pacijentima, kliničarima, provoditeljima kliničkih istraživanja i znanstvenicima, važno je odrediti postoji li ujednačen, cjelovit način izvještavanja o primijenjenim farmakološkim intervencijama, podudaran podacima u znanstvenim časopisima, kao temelj stvaranja najboljeg mogućeg dokaza u slučaju istovremene primjene više lijekova.



### **3. CILJEVI I HIPOTEZE**

### 3.1. Ciljevi istraživanja

Iako su interakcije lijekova jedan od glavnih čimbenika koji pridonosi nastanku štetnih događaja i uzrokom su nekoliko povlačenja lijekova sa tržišta, obilježja registracije kliničkih ispitivanja interakcija lijekova nisu dosad specifično istraživana. Osim toga, većina provedenih istraživanja o potpunosti opisa intervencije usmjerena je na podatke objavljene u znanstvenim člancima, a pretraživanjem literature nije pronađeno nijedno istraživanje čiji je izvor podataka bio i registar kliničkih ispitivanja. Ciljevi ovog istraživanja bili su stoga:

- 1) ispuniti nedostatak znanja (engl. *knowledge gap*) o cjelovitosti registracije i obilježjima kliničkih ispitivanja interakcija lijekova koja su bila registrirana u najvećemu javno dostupnome registru kliničkih ispitivanja, registru *ClinicalTrials.gov*,
- 2) utvrditi podudaraju li se podatci o štetnim događajima objavljeni u različitim odjeljcima baze rezultata registra *ClinicalTrials.gov*,
- 3) utvrditi odgovaraju li publicirani podatci kliničkih ispitivanja interakcija lijekova onima zabilježenim u registru *ClinicalTrials.gov*, odnosno ocijeniti točnost i cjelovitost izvještavanja o štetnim događajima u podacima iz spomenutoga registra i objavljenih znanstvenih članaka,
- 4) utvrditi je li farmakološka intervencija u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov* opisana s dovoljno podataka potrebnih za pravilnu interpretaciju, replikaciju i translaciju kliničkoga ispitivanja,
- 5) utvrditi odgovaraju li podatci o intervenciji objavljeni u znanstvenim člancima onima u registru.

Nijedno slično istraživanje o kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova registriranim u nekom od javno dostupnih registara nije pronađeno pretraživanjem literature.

### 3.2. Hipoteze istraživanja

Postavljene hipoteze istraživanja bile su sljedeće:

- 1) Klinička ispitivanja interakcija lijekova cjelovito su registrirana, i to prije početka provedbe samog ispitivanja.
- 2) Klinička su ispitivanja interakcija lijekova prema vrsti češće intervencijska nego opažajna.
- 3) Štetni događaji uvijek su obuhvaćeni u mjerama ishoda kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (primarnima ili sekundarnima).
- 4) Podatci o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova objavljeni u registru *ClinicalTrials.gov* podudaraju se međusobno, kao i s podacima objavljenim u pripadajućim znanstvenim člancima.
- 5) Podatci o farmakološkim intervencijama čija se interakcija ispituje uvijek su potpuno navedeni i jednaki i u registru *ClinicalTrials.gov* i objavljenim člancima.

## **4. METODE**

## 4.1. Cjelovitost registracije i izvještavanje o štetnim događajima

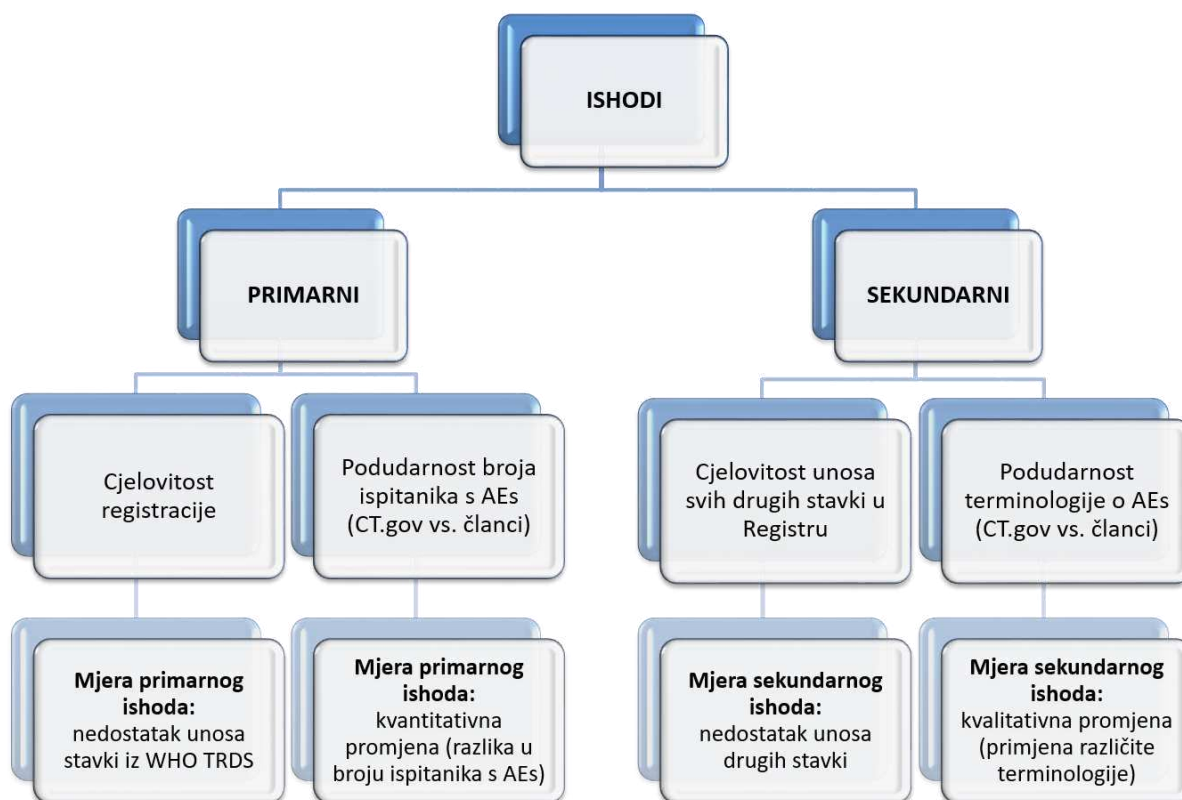
### 4.1.1. Ustroj istraživanja

Opažajno istraživanje obilježja dizajna, ispitanika, provedbe, podudarnosti izvještavanja o štetnim događajima i korištene terminologije u svim zatvorenim i dovršenim kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, koja su imala jedinstveni identifikacijski broj u registru *ClinicalTrials.gov*.

### 4.1.2. Ishodi istraživanja

Primarni ishodi bili su cjelovitost registracije kliničkih ispitivanja interakcija lijekova s obzirom na potrebne parametre iz minimalnoga skupa podataka Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *WHO Trial Registration Data Set*, WHO TRDS) (73) te podudarnost podataka o štetnim događajima (**Slika 4**). Za cjelovitost registracije, mjerama primarnih ishoda definiran je nedostatak unosa (u za to predviđenom prostoru u registru) za 18 od ukupno 20 parametara iz WHO TRDS-a (preostala dva bila su administrativnog karaktera), koji obvezno moraju biti navedeni u javno dostupnome registru. U protivnom, urednici, članovi Međunarodne udruge urednika medicinskih časopisa, neće objaviti rezultate kliničkih ispitivanja u svojim časopisima (33). Za podudarnost podataka o štetnim događajima, i to između različitih odjeljaka baze *Study Results* registra *ClinicalTrials.gov*, te između baze *Study Results* i znanstvenih članaka, mjere primarnih ishoda odnosile su se na kvantitativne promjene, odnosno na postojanje razlike u brojčanom unosu ispitanika s razvijenim štetnim događajima.

Sekundarni ishodi bili su cjelovitost unosa svih drugih parametara u registru *ClinicalTrials.gov*, koji nisu bili obuhvaćeni ICMJE odlukom, ali se svejedno navode u registru, te podudarnost terminologije o štetnim događajima između podataka objavljenih u registru i znanstvenim člancima (**Slika 4**). Mjere sekundarnih ishoda odnosile su se na nedostatak unosa sljedećih parametara redom: investitor, istražitelj, suradnici, odgovorna strana, broj istraživačkih centara, datum završetka prikupljanja podataka za primarne mjere ishoda, datum završetka kliničkoga ispitivanja i datum prve objave rezultata u bazi *Study Results* (75). Mjere sekundarnih ishoda uključivale su i kvalitativne promjene, odnosno korištenje potpuno različite terminologije o štetnim događajima.



**Slika 4.** Prikaz primarnih i sekundarnih ishoda za analizu obilježja registracije kliničkih ispitivanja interakcija lijekova i njihovih podataka o štetnim događajima

#### 4.1.3. Uzorak i kriteriji uključenja

Lijek je u ovom opažajnome istraživanju bio definiran kao „svaka tvar ili kombinacija tvari sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti u ljudi, ili svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može primijeniti u ljudi sa svrhom obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili postavljanja medicinske dijagnoze“ (76-78). Postavljenom definicijom lijeka obuhvaćene su tvari ili kombinacije tvari (fiksna kombinacija dviju ili više djelatnih tvari smatrala se jednom intervencijom) receptnoga ili bezreceptnoga načina propisivanja, a isključene sve kategorije prehrambenih proizvoda s hranjivim ili fiziološkim učinkom, u što spadaju i dodatci prehrani. Tvar iz definicije lijeka mogla je biti ljudskog, životinjskog, biljnog podrijetla ili kemijski element, prirodna kemijska tvar i kemijski proizvod dobiven kemijskom reakcijom. Lijekovi koji jesu ili sadrže cjepiva, toksine, serume ili alergene, odnosno imunološki lijekovi, obuhvaćeni su također ovom definicijom (78). Korištena

definicija lijeka u skladu je s Direktivom 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća, koja regulira humane lijekove u Europskoj uniji.

Upisivanjem ključnoga pojma za pretraživanje “*drug-drug interaction(s)*” u naprednu tražilicu registra *ClinicalTrials.gov* 16. listopada 2015. godine identificirali smo klinička ispitivanja koja su 1) imala *ClinicalTrials.gov* registracijski NCT broj (engl. *National Clinical Trial number*), 2) bila registrirana 16. listopada 2015. ili prije, te 3) bila označena kao zatvorena i dovršena klinička ispitivanja (engl. *Closed and Completed Studies*) u vrijeme početka naše pretrage. Nismo postavili nikakva vremenska ograničenja s obzirom na datume prvoga upisivanja podataka u registar i njihove posljednje izmjene. Status zatvorenoga ispitivanja imalo je svako kliničko ispitivanje koje više ne uključuje ispitanike jer već ima dovoljno ispitanika, ili je završeno, ili je zbog nekog razloga prekinuto (79). Status dovršenoga ispitivanja imalo je svako kliničko ispitivanje koje je provedeno do kraja, i ispitanici se više ne analiziraju, niti im se primjenjuje ikakva intervencija. Ove su definicije bile uključene u elektronsku terminološku bazu dostupnu na internetskoj stranici registra *ClinicalTrials.gov* pod nazivom *Glossary of Common Site Terms* (75), a koja je bila važeća u trenutku selekcije kliničkih ispitivanja od interesa, odnosno 2015. godine.

Interakcija na relaciji lijek-lijek definirana je kao promjena učinka jednog lijeka, na klinički značajan način, zbog istovremene ili prethodne primjene drugog(ih) lijeka(ova), kao što je već naznačeno (1, 29). Kliničkim ispitivanjem interakcija lijekova smatrano je svako intervencijsko ili opažajno kliničko ispitivanje koje je bilo registrirano u registru *ClinicalTrials.gov* i kojemu je interakcija lijekova bila navedena:

- 1) u službenom (engl. *Official Title*) ili kratkom naslovu (engl. *Brief Title*) unutar odjeljka *Descriptive Information* baze *Tabular View*,
- 2) kao cilj ispitivanja unutar već spomenutoga odjeljka *Descriptive Information*,
- 3) kao zdravstveno stanje koje se istražuje pod registracijskim elementom *Condition* unutar odjeljka *Descriptive Information*,
- 4) kao mjera ishoda (engl. *outcome measure*, OM) unutar odjeljka *Tracking Information* već spomenute baze *Tabular View*.

U svrhu lakšeg snalaženja, svi registracijski elementi iz registra *ClinicalTrials.gov* koje smo koristili za ekstrakciju podataka prikazani su u **Tablici 2**.

**Tablica 2.** Prikaz elemenata iz registra *ClinicalTrials.gov* koji su korišteni za ekstrakciju podataka

<i>ClinicalTrials.gov</i> kartica/baza	<i>ClinicalTrials.gov</i> odjeljak	<i>ClinicalTrials.gov</i> registracijski element	
<i>Study Details<sup>a</sup></i>	Nije korišteno	Nije korišteno	
<i>Tabular View<sup>a</sup></i>	<i>Tracking Information</i>	NP	
	<i>Descriptive Information</i>	<i>Brief Title</i>	
		<i>Official Title</i>	
		<i>Brief Summary</i>	
		<i>Detailed Description</i>	
		<i>Study Type</i>	
		<i>Study Phase</i>	
		<i>Study Design</i>	
		<i>Condition</i>	
		<i>Intervention<sup>b</sup></i>	
		<i>Study Arms<sup>c</sup></i>	
	<i>Publications</i>		
	<i>Recruitment Information</i>	NP	
<i>Administrative Information</i>	NP		
<i>Study Results<sup>d</sup></i>	<i>Participant Flow</i>	NP	
	<i>Baseline Characteristics</i>	NP	
	<i>Outcome Measures</i>	NP	
	<i>Adverse Events</i>	<i>Serious Adverse Events</i>	
		<i>Other Adverse Events</i>	
	<i>Limitations and Caveats</i>	Nije korišteno	
	<i>More Information</i>	Nije korišteno	

*Kratice:* NP, nije primjenjivo (registracijski elementi nisu prikazani u tablici).

<sup>a</sup>Baza *Study Details* je prikaz koji pruža potpune informacije o studiji, ali ne tablično, kao što je to slučaj s bazom *Tabular View* registra *ClinicalTrials.gov*.

<sup>b</sup>Uključujući podelemente *Intervention Type, Name* i *Intervention Description*.

<sup>c</sup>Uključujući podelemente *Arm Title, Arm Type* i *Arm Description*.

<sup>d</sup>Baza koja se odnosi na rezultate nazvana je *No Study Results Posted* ukoliko sažetak rezultata nije poslan administratorima registra od strane istraživača; *Results Submitted* ukoliko su rezultati poslani, ali ne još javno dostupni. Za izvještavanje o štetnim događajima i cjelovitost registracije, ova baza



pregledana je u ožujku 2017. godine, a dvije godine nakon pri ocjenjivanju kvalitete opise farmakološke intervencije.

Klinička ispitivanja koja su istraživala Sativex®, standardizirani ekstrakt biljke *Cannabis sativa L.*, koji sadrži glavne kanabinoide delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD) u omjeru 1:1, kao i specifične manje kanabinoide i druge ne-kanabinoidne komponente, uključena su, budući da navedeni lijek ima odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Sativex® se inače primjenjuje kao sublingvalni sprej, i to za simptomatsko ublažavanje spastičnosti u multiploj sklerozi. U analizu su uključena i sva klinička ispitivanja koja su istraživala interakcije drugih lijekova s dronabinolom, koji je poznat pod trgovačkim nazivom Marinol®, i također ima regulatorna odobrenja, i to za stimulaciju apetita u AIDS-u i antiemezu u bolesnika na citostaticima. Dronabinol je inače sintetski izomer THC-a.

Vitamine, minerale, omega-3 masne kiseline, njihove fiksne kombinacije i probiotike, klasificirali smo kao dodatke prehrani, a ne kao lijekove, ukoliko su bili označeni kao dodatci prehrani pod elementom *Intervention* unutar odjeljka *Descriptive Information*, ili su ispitivani u dozama koje su najčešće zastupljene u dodacima prehrani (npr. nikotinska kiselina kao vitaminski dodatak prehrani u dozi od 18 mg vs. 1 g kao lijek).

Zbog neujednačenosti načina registracije biljnih tvari i biljnih pripravaka kao tradicionalnih biljnih lijekova, hrane, funkcionalne hrane ili dodataka prehrani u različitim državama članicama Svjetske zdravstvene organizacije, te različitosti procjene sigurnosti i učinkovitosti, kao i kontrole kvalitete (80), odlučeno je da će se biljna tvar ili biljni pripravak klasificirati kao lijek samo ukoliko su registrirani kao lijek pod elementom *Intervention*. Definicija biljnoga lijeka inače se odnosi na „lijevak koji kao djelatne tvari sadrži isključivo jednu ili više tvari biljnog podrijetla ili jedan ili više biljnih pripravaka, ili jednu ili više biljnih tvari u kombinaciji s jednim ili više biljnih pripravaka“. Što se tiče biljnih tvari, to su „cjelovite ili usitnjene biljke, dijelovi biljaka, alge, lišajevi, gljive, u osušenom ili svježem obliku te neobrađene izlučine biljaka“; dok su biljni pripravci „dobiveni različitim postupcima iz biljnih tvari (usitnjavanje, ekstrakcija, fermentacija, destilacija, pročišćavanje, ukoncentriravanje) te obuhvaćaju usitnjene ili praškaste biljne tvari, tinkture, ekstrakte, esencijalna ulja, istisnute sokove i prerađene izlučine biljaka“ (78).

#### 4.1.4. Identifikacija znanstvenih članaka

Ukupno su tri izvora podataka pretražena u veljači i ožujku 2017. godine, s ciljem otkrivanja svih postojećih znanstvenih članaka za uključena klinička ispitivanja interakcija lijekova. U elementu *Publications* odjeljka *Descriptive Information* registra *ClinicalTrials.gov* identificirani su objavljeni rezultati kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, a zanemareni članci o protokolima ispitivanja, komentari objavljenih članaka, i oni koji su se odnosili samo na teorijsku osnovu kliničkih ispitivanja. Elektronske baze podataka PubMed/MEDLINE i Scopus potom su manualno pregledane, i to primjenom sljedeće strategije: 1) koristeći [si] tag zajedno s NCT brojem (81) ili sam NCT broj, 2) koristeći sva imena i prezimena potencijalnih autora iz odjeljka *Administrative Information* u kombinaciji s naslovom kliničkoga ispitivanja u naprednom pretraživanju obje baze.

Znanstvene smo članke smatrali prikladno identificiranima te ih uključili u analizu ukoliko je pet od šest parametara bilo podudarno s podacima u registru: dizajn istraživanja, farmakološka intervencija, primarne mjere ishoda, zdravstveno stanje koje se istražuje, veličina uzorka i mjesto provedbe kliničkoga istraživanja.

#### 4.1.5. Prikupljanje podataka iz registra *ClinicalTrials.gov*

S ciljem utvrđivanja cjelovitosti registracije kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, prema unaprijed predviđenom protokolu, ekstrahirali smo podatke za 18 od ukupno 20 parametara iz navedenog minimalnog skupa podataka Svjetske zdravstvene organizacije (73) (engl. WHO TRDS). Spomenuti parametri prikazani su u **Tablici 3**.

Kontakti za javne (WHO TRDS stavka 7) i znanstvene upite (WHO TRDS stavka 8), zbog svoga administrativnoga karaktera, nisu bili obuhvaćeni ovom ekstrakcijom podataka. Farmakološke intervencije navedene pod elementom *Intervention* registra *ClinicalTrials.gov* dodatno su još klasificirane i prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova (ATK) Kolaborativnoga centra Svjetske zdravstvene organizacije za metodologiju statistike lijekova iz 2018. godine (engl. *ATC/DDD Index 2018*) (82). Time je steknut uvid u najčešće istraživane skupine lijekova u registriranim kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova.

**Tablica 3.** Minimalni skup podataka Svjetske zdravstvene organizacije korišten za procjenu cjelovitosti registracije kliničkih ispitivanja interakcija lijekova

<b>WHO TRDS stavka</b>	<b>Opis stavke</b>
1	jedinstveni ID broj kliničkoga ispitivanja
2	datum prve registracije
3	NCT broj kliničkoga ispitivanja
4	izvor novčane potpore
5	primarni sponzori
6	sekundarni sponzori
9	javni naziv kliničkoga ispitivanja
10	znanstveni naziv kliničkoga ispitivanja
11	države predviđene za provedbu kliničkoga ispitivanja
12	zdravstveno stanje koje se istražuje
13	predviđene intervencije
14	glavni kriteriji uključenja i isključenja (dob, spol, zdravi dobrovoljci ili bolesnici)
15	tip istraživanja (vrsta i dizajn istraživanja: metoda razvrstavanja, zaslijepljenje, primarni cilj, model, faza)
16	predviđen datum početka kliničkoga ispitivanja
17	predviđen ukupan broj ispitanika
18	regrutacijski status
19	primarni ishod
20	glavni sekundarni ishodi

*Kratice:* ID, engl. *IDentifier*; NCT broj, engl. *National Clinical Trial number*; WHO TRDS, minimalni skup podataka Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *WHO Trial Registration Data Set*).

Za primarne, sekundarne i tercijarne mjere ishoda kliničkih ispitivanja interakcija lijekova bilježio se ukupan broj mjera ishoda u registru, koje su bile važeće u vrijeme ekstrakcije podataka (element *Current Outcome Measure*, ne element *Original Outcome Measure*, koji se odnosio na prvo upisivanje protokola u registar). Osim toga, analizirali smo i zastupljenost sigurnosti i/ili tolerabilnosti u mjerama ishoda. U skladu sa smjernicom E9 Međunarodne konferencije o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju humanih lijekova pod naslovom „Statistička načela za klinička ispitivanja“, sigurnost je bila definirana kao medicinski rizik za ispitanika, koji se najčešće procjenjuje pomoću jedne ili više sljedećih varijabli: vitalni znakovi, klinička laboratorijska dijagnostika (klinička kemija, hematologija, analiza urina), štetni događaji (tip, težina, nastup i trajanje), druge specifične sigurnosne procjene, kao što je EKG, neurološki ili oftalmološki pregled. Tolerabilnost je definirana kao stupanj do kojega ispitanik može još uvijek tolerirati štetne događaje (83).

Za klinička ispitivanja koja su imala rezultate objavljene i u registru i u znanstvenim časopisima, pregledala se Arhiva registra (engl. *ClinicalTrials.gov Archive*), u kojoj se trajno pohranjuju sve unešene registracije i promjene podataka (84), ne bi li se utvrdilo jesu li postojale promjene u izvještajnom planu o sigurnosti primjene intervencije u mjerama ishoda.

Medijan vremena za objavljivanje rezultata u registru *ClinicalTrials.gov* izračunali smo u odnosu na datum završetka prikupljanja podataka za primarne mjere ishoda (engl. *Primary Completion Date*, PCD), budući da FDAAA generalno zahtijeva objavljivanje rezultata u registru u roku od jedne godine od PCD (35, 37). Uzimajući u obzir da su datum početka kliničkoga ispitivanja, PCD i datum završetka kliničkoga ispitivanja (engl. *Study Completion Date*, SCD) u registru navedeni u formatu koji je obuhvaćao samo mjesec i godinu, dogovorno je za sve navedene datume bilježen 15. dan mjeseca.

Ne bismo li utvrdili podudarnost podataka o štetnim događajima u različitim odjeljcima baze *Study Results* registra *ClinicalTrials.gov*, prikupljeni su podatci iz ukupno četiri sljedeća odjeljka: 1) broj ispitanika kojima je primjena intervencije prekinuta zbog štetnih događaja iz odjeljka *Participant Flow* (PF), 2) broj ispitanika s razvijenim štetnim događajima iz odjeljka *Outcome Measures* (OMs), ukoliko je isto bilo uključeno u mjerama ishoda, i 3) broj ispitanika s razvijenim ozbiljnim štetnim događajima iz odjeljka *Serious Adverse Events* (SAEs) te 4) ostalim štetnim događajima iz odjeljka *Other Adverse Events* (OAEs). Usporedivost između odjeljaka bila je moguća u slučaju da su bili ispunjeni svi uvjeti: 1) pratio se broj ispitanika s AEs, 2) vremenski okvir praćenja, odnosno određeni vremenski interval za prikupljanje podataka o AEs (engl. *time frame*), morao je biti

naveden i jednak u oba odjeljka, u slučaju da je prvi uvjet ispunjen, i 3) izvještajne skupine (engl. *reporting groups*) morale su biti navedene i jednake u oba odjeljka, u slučaju da je i drugi uvjet ispunjen.

Određeni podatci iz registra preuzeti su korištenjem opcije *Download Content for Analysis*. Ekstrakciji preostalih podataka pristupilo se početnom nezavisnom ekstrakcijom tri istraživača (D.J., S.P. i R.T.) na uzorku od 10% kliničkih ispitivanja dobivenoga randomizacijom iz kohorte svih uključenih kliničkih ispitivanja DDIs. Poslije toga pojedine su nedoumice zajednički verbalno raspravljene, a završni protokol definiran. Nesuglasnosti su se uglavnom odnosile na kodiranje mjera ishoda koje su uključivale sigurnost i/ili tolerabilnost i rezultate o štetnim događajima u različitim odjeljcima baze *Study Results*. Ostala četiri nezavisna istraživača (I.P., A.M.M., I.M., A.M.), koja nisu sudjelovala u ekstrakciji podataka, sudjelovala su u raspravi i potvrdila završni ekstrakcijski protokol. Svi potrebni podatci tad su ekstrahirani iz registra i kodirani u Excel tablici od strane prvoga istraživača (D.J.). U ekstrakciji podataka o zastupljenosti sigurnosti i/ili tolerabilnosti u mjerama ishoda sudjelovala su dva istraživača (D.J. i R.T.).

#### **4.1.6. Prikupljanje podataka iz znanstvenih članaka**

Iz pripadajućih znanstvenih članaka s objavljenim rezultatima kliničkih ispitivanja interakcija lijekova i njihovih dopunskih materijala (engl. *supplementary material*), prikupljeni su sljedeći podatci: datum publikacije na internetu, znanstveni časopis, naslov znanstvenoga članka, i prvi autor. U sažetku članka objavljenom na PubMed-u i punom tekstu članka u PDF formatu bilježeno je još i jesu li istraživači naveli NCT broj kliničkoga ispitivanja ili nisu.

Podatci o ispitanicima u kojih su se pojavili štetni događaji ekstrahirani su iz jednoga ili više objavljenih znanstvenih članaka za pojedino kliničko ispitivanje interakcija lijekova. Navedeni vremenski okvir praćenja i izvještajne skupine bile su glavni preduvjet usporedivosti sigurnosnih podataka objavljenih u bazi *Study Results* u registru i identificiranim znanstvenim člancima.

Izvještavanje o štetnim događajima smatrali smo potpuno identičnim između dva spomenuta izvora ukoliko su 1) objavljeni jednaki postotci ili apsolutni brojevi ispitanika sa SAEs i OAEs, i 2) korišteni isključivo izrazi SAE i AE (OAE). Jedina iznimka od posljednje navedenoga postojala je samo u slučaju kada je u registru bio naveden izostanak i SAEs i OAEs u ispitanika u za to predviđenim elementima, a u članku objavljena izjava o nepostojanju AEs općenito, ili odsustvu sigurnosnih problema (engl. *safety concerns*).

## 4.2. Kvaliteta opisa farmakološke intervencije

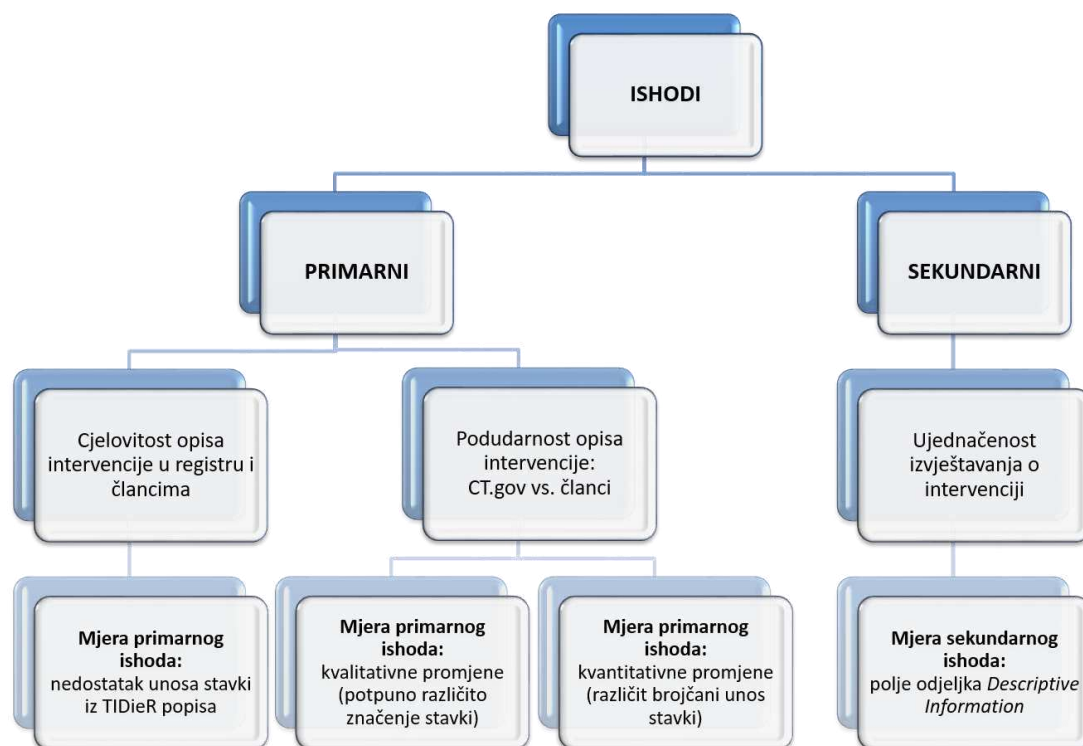
### 4.2.1. Ustroj istraživanja

Presječno istraživanje kvalitete opisa farmakološke intervencije u svim dovršenim intervencijskim kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova registriranim u registru *ClinicalTrials.gov* do listopada 2015. godine, s najviše dva različita lijeka kao intervencije.

### 4.2.2. Ishodi istraživanja

Primarni ishodi bili su potpunost i podudarnost opisa farmakološke intervencije u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, uzimajući u obzir podatke objavljene u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim znanstvenim člancima (**Slika 5**). Za procjenu potpunosti opisa lijeka kao tipa intervencije mjere primarnih ishoda odnosile su se na nedostatak stavki iz TIDieR popisa za provjeru u za to predviđenom prostoru u registru *ClinicalTrials.gov*, kao i objavljenim člancima. Što se tiče podudarnosti opisa farmakološke intervencije u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, mjere primarnih ishoda bile su 1) kvalitativne promjene, koje su se odnosile na potpuno različito značenje pojedine stavke u oba izvora, ili detaljniji opis, te 2) kvantitativne promjene, koje su se odnosile na razlike u brojanom unosu pojedinih stavki, za koje je to bilo primjenjivo. Kao što je već naglašeno, TIDieR popis inače je primjenjiv za opisivanje bilo kojega tipa intervencije u bilo kojemu dizajnu istraživanja (59), a za potrebe ovoga istraživanja svih 12 stavki iz popisa interpretirano je i fokusirano isključivo na opis farmakološke intervencije.

Sekundarni ishod bila je ujednačenost izvještavanja o farmakološkoj intervenciji u registru *ClinicalTrials.gov* među analiziranim kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova (**Slika 5**). Mjera sekundarnoga ishoda jest jedan ili više registracijskih elemenata koji su se nalazili unutar odjeljka *Descriptive Information* baze *Tabular View* u registru i u kojima su bile zabilježene određene informacije o farmakološkoj intervenciji. Pojedini registracijski elementi unutar registra *ClinicalTrials.gov* koji su korišteni za ekstrakciju podataka već su prethodno prikazani u **Tablici 2**.



**Slika 5.** Prikaz primarnih i sekundarnih ishoda za analizu opisa farmakološke intervencije u registru i pripadajućim znanstvenim člancima

#### 4.2.3. Uzorak i kriteriji uključenja

Među 1.110 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova koja su bila uključena u analizu cjelovitosti registracije iz početne kohorte od 2.059 ispitivanja, njih ukupno 1.034 (93,2%) imalo je jedino lijek kao registrirani tip intervencije (prikazano naknadno, odjeljak 5.1.1., **Tablica 5**). Našu analizu kvalitete opisa intervencije ograničili smo na sljedeće: 1) intervencijska klinička ispitivanja, i 2) klinička ispitivanja koja su imala do dvije farmakološke intervencije objavljene unutar elementa *Interventions* u odjeljku *Descriptive Information* (raspored elemenata u registru prikazan u **Tablici 2**). Dva su razloga prethodila ovoj odluci: prvo, većina je ispitivanja imala prosječno dvije navedene farmakološke intervencije u tom elementu (medijan 2, 95% CI 2,0-2,0, raspon 1-12), i drugo, uzeli smo u obzir činjenicu da se kompleksnost opisa povećava s brojem lijekova koji se istražuju. Fiksne kombinacije dviju aktivnih farmaceutskih tvari (API, engl. *Active Pharmaceutical Ingredient*) smatrane su jednom intervencijom. Za svaku registriranu intervenciju, analizirali smo podelemente *Intervention Name* (IN) i *Intervention Description* (ID).

#### 4.2.4. Identifikacija znanstvenih članaka

Pretraga za pripadajućim člancima odvila se u ožujku 2019. godine, i to prvo ručnim pretraživanjem elementa *Publications* u odjeljku *Descriptive Information* registra, zatim pretraživanjem dviju elektronskih baza podataka, PubMed/MEDLINE i Scopus. Korištena strategija malo je promijenjena u odnosu na prethodno opisanu. U bazi PubMed korištena je ponovno [si] oznaka s NCT brojem (81), dok je Scopus pretražen korištenjem samo NCT broja kliničkoga ispitivanja. Nakon toga, ne bi li se otkrili i dodatni članci, korišteni su sljedeći pojmovi za pretraživanje: generički naziv lijeka, čak i ukoliko je samo kod bio zabilježen u registru, a generički naziv inače postoji; zatim zdravstveno stanje koje se ispituje; obilježja dizajna ispitivanja; i sva imena i prezimena zabilježena u odjeljku *Administrative Information*. Navedeni pojmovi za pretraživanje kombinirani su u naprednoj tražilici korištenjem Booleanovih operatora, što je promjena u odnosu na prethodno korištenu strategiju.

#### 4.2.5. Prikupljanje podataka iz registra *ClinicalTrials.gov*

Potpunost opisa farmakološke intervencije u registru *ClinicalTrials.gov* za analizirana klinička ispitivanja interakcija lijekova ocijenjena je pomoću TIDieR provjernoga popisa. Interpretacija svake od ukupno 12 stavki prikazana je u **Tablici 4**, s obzirom da je naše istraživanje bilo usmjereno isključivo na opis lijeka kao tipa intervencije. Ekstrahirali smo podatke iz odjeljka *Descriptive Information* u registru za sve stavke, osim za stavke 10 (*Modifications*) i 12 (*How well – planned*), koje mogu biti opisane tek nakon završene provedbe kliničkoga ispitivanja. Ti podatci stoga su ekstrahirani iz baze *Study Results* registra *ClinicalTrials.gov*. Baza rezultata registra prvi je put bila pregledana početkom 2017. godine, a za potrebe procjene kvalitete opisa farmakološke intervencije za odabrani uzorak kliničkih ispitivanja interakcija lijekova ponovno je pregledana u ožujku 2019. godine.

Odlučili smo ne koristiti u potpunosti dihotomnu procjenu (podatci navedeni – da ili ne) kao u jednome istraživanju iz 2018. godine, koje je također koristilo TIDieR popis za evaluaciju kvalitete opisa nutritivnih intervencija, odnosno dodataka prehrani (85). Razlozi za takav pristup tiču se varijabilnog stupnja pouzdanosti za pojedine TIDieR stavke među istraživačima koji su ekstrahirali podatke (engl. *inter-rater reliability*) u spomenutom istraživanju (85). Osim toga, korištenjem binarne procjene ne bismo uspjeli ukazati na razinu nepreciznosti pri izvještavanju o pojedinim stavkama u registru i znanstvenim člancima.



**Tablica 4.** Interpretacija TIDieR popisa koji je korišten za ekstrakciju podataka o intervenciji u registru *ClinicalTrials.gov* i znanstvenim člancima

TIDieR stavka	Kratki opis (engl.)	Naša interpretacija TIDieR stavke
1	<i>Brief name</i>	Generički naziv (INN) ili kod
2	<i>Why</i>	Objašnjenje, teorijska podloga ili svrha primjene lijeka kao intervencije, uključujući poznati ili pretpostavljeni mehanizam interakcije lijekova
3	<i>What (materials)</i>	Trgovački naziv ili proizvođač intervencije, i farmaceutska formulacija
4	<i>What (procedures)</i>	Opis postupka koji je važan za pravilnu primjenu intervencije (kao dopuštena hrana ili piće prije ili nakon primjene intervencije, položaj ispitanika, precizno mjesto primjene u slučaju parenteralne primjene)
5	<i>Who provided</i>	Osoba odgovorna za primjenu intervencije (bez bilježenja njezinog stručnog obrazovanja i kompetencija bitnih za ovu ulogu)
6	<i>How</i>	Put primjene intervencije
7	<i>Where</i>	Tip istraživačke lokacije (bolnička ili ambulantna jedinica, prebivalište ispitanika, ili kombinacija prethodno navedenih lokacija na kojima se odvila primjena intervencije)
8	<i>When and how much</i>	Primijenjena doza, interval doziranja i trajanje primjene intervencije (određeno vremensko razdoblje tijekom kojega je intervencija primijenjena sudionicima)
9	<i>Tailoring</i>	Predviđena personalizacija, titracija ili prilagodba intervencije, unaprijed navedena u protokolu (npr. izračun doze na temelju tjelesne težine ili površine; ukoliko intervencija nije bila individualizirana, ova stavka je ocijenjena kao "Nije primjenjivo")
10	<i>Modifications</i>	Promjena intervencije na razini svih ispitanika (ukoliko intervencija nije izmijenjena, ova stavka je ocijenjena kao "Nije primjenjivo")
11	<i>How well (planned)</i>	Predviđene strategije, unaprijed navedene u protokolu, s ciljem osiguravanja ili procjene adherencije ispitanika
12	<i>How well (actual)</i>	Objavljena stopa adherencije ispitanika, ili, ukoliko isto nije bilo navedeno, broj ispitanika koji nije sudjelovao u ispitivanju do kraja, zbog kršenja protokola u vezi s intervencijom, slabe suradljivosti ili nesuradljivosti

*Kratice:* INN, međunarodni nezaštićeni ili generički naziv lijeka (engl. *International Nonproprietary Name*); TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

U skladu s definicijama registracijskih elemenata iz dokumenta naslovljenog „*ClinicalTrials.gov protocol registration data element definitions for interventional and observational studies*“ (86), pretpostavili smo da će većina detalja o intervenciji najvjerojatnije biti objavljena baš pod elementom *Intervention*, ili pak navedena unutar elementa *Study Arms*, kako bi bila jasna razlika između pojedinih istraživačkih skupina. Sukladno tomu, prikupili smo još dodatno i podatke o registracijskim elementima unutar odjeljka *Descriptive Information*, koji su sadržavali bilo kakve podatke povezane s opisom intervencije. To se odnosilo na elemente *Official Title*, *Brief Title*, *Brief Summary*, *Detailed Description*, *Condition*, *Intervention* ili *Study Arms* (vidjeti **Tablicu 2**). Zabilježili smo također i sve lijekove čija se primjena ispitanicima spominjala u bilo kojem drugom(im) elementu(ima), osim pod registracijskim elementom *Intervention*. Tijekom pilotne ekstrakcije uočili smo da pod ovim elementom nisu uvijek navedene sve tvari s farmakološkim djelovanjem, koje bi se po svojim obilježjima ipak trebale smatrati intervencijama, kao primjerice niz supstrata metaboličkih enzima citokroma P450. Takvi se supstrati primjenjuju ispitanicima zajedno s istraživanim lijekom kako bi se utvrdio inhibicijski ili induksijski potencijal ispitivanoga lijeka na pojedinu izoformu CYP450 enzima. Kofein je, primjerice, jedan od poznatih osjetljivih supstrata enzima CYP1A2; bupropion i efavirenz enzima CYP2B6, dok su varfarin i fenitoin pak supstrati s vrlo uskom terapijskom širinom enzima CYP2C9. Omeprazol i lansoprazol, dva inhibitora protonske pumpe, osjetljivi su supstrati enzima CYP2C19, dekstrometorfan enzima CYP2D6, dok je midazolam često primjenjivani supstrat enzima CYP3A (12).

Punoj ekstrakciji podataka prethodila je pilotna ekstrakcija na randomiziranome uzorku od 10% kliničkih ispitivanja, čime se nastojalo maksimalno ujednačiti ekstrakcijski postupak. U stvaranje završnog ekstrakcijskog protokola bila su uključena ukupno četiri istraživača (D.J., A.B., S.P., A.M.). Dva su istraživača (D.J., A.B.) nakon toga, neovisno jedan o drugome, ekstrahirala sve potrebne podatke iz registra i objavljenih znanstvenih članaka. Informacije o intervenciji pronađene su u analiziranim izvorima korištenjem ključnih pojmova za pretraživanje ili detaljnim čitanjem cjelokupnoga protokola, kad god je to bilo potrebno.

#### **4.2.6. Prikupljanje podataka iz pripadajućih članaka**

Za ispitivanja koja su imala rezultate objavljene i u registru i u znanstvenim člancima, sljedeći su podatci bili ekstrahirani iz pripadajućih članaka i dopunskih materijala dostupnih na internetu: znanstveni časopis, datum objavljivanja članka, naslov znanstvenoga članka, i prvi autor. Postojanje podataka za 12 stavki iz TIDieR liste (vidjeti **Tablicu 4**) bilo je analizirano u svakome članku i

uspoređeno s podacima navedenom u registru. U slučaju više objavljenih članaka za jedno ispitivanje, analizirali smo opis intervencije samo u prvome objavljenom članku.

#### **4.3. Unos podataka i statistička raščlamba**

Podatci ekstrahirani iz registra *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih znanstvenih članaka kodirani su koristeći program Excel 2007 (Microsoft). Deskriptivna analiza izvedena je uz statistički program MedCalc, verzija 17.9.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Rezultati za kategorijske varijable prikazani su postocima, dok su kontinuirane varijable prikazane kao medijani s 95% intervalom pouzdanosti (95% CI) i rasponom (najmanja – najveća vrijednost), nakon utvrđivanja odstupanja od normalnosti raspodjele podataka Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

#### **4.4. Etička načela**

S obzirom na sam ustroj istraživanja, opazajno istraživanje koje uključuje analizu podataka, suglasnost Etičkoga povjerenstva nadležne ustanove nije bila potrebna.

## **5. REZULTATI**

## 5.1. Cjelovitost registracije i izvještavanje o štetnim događajima

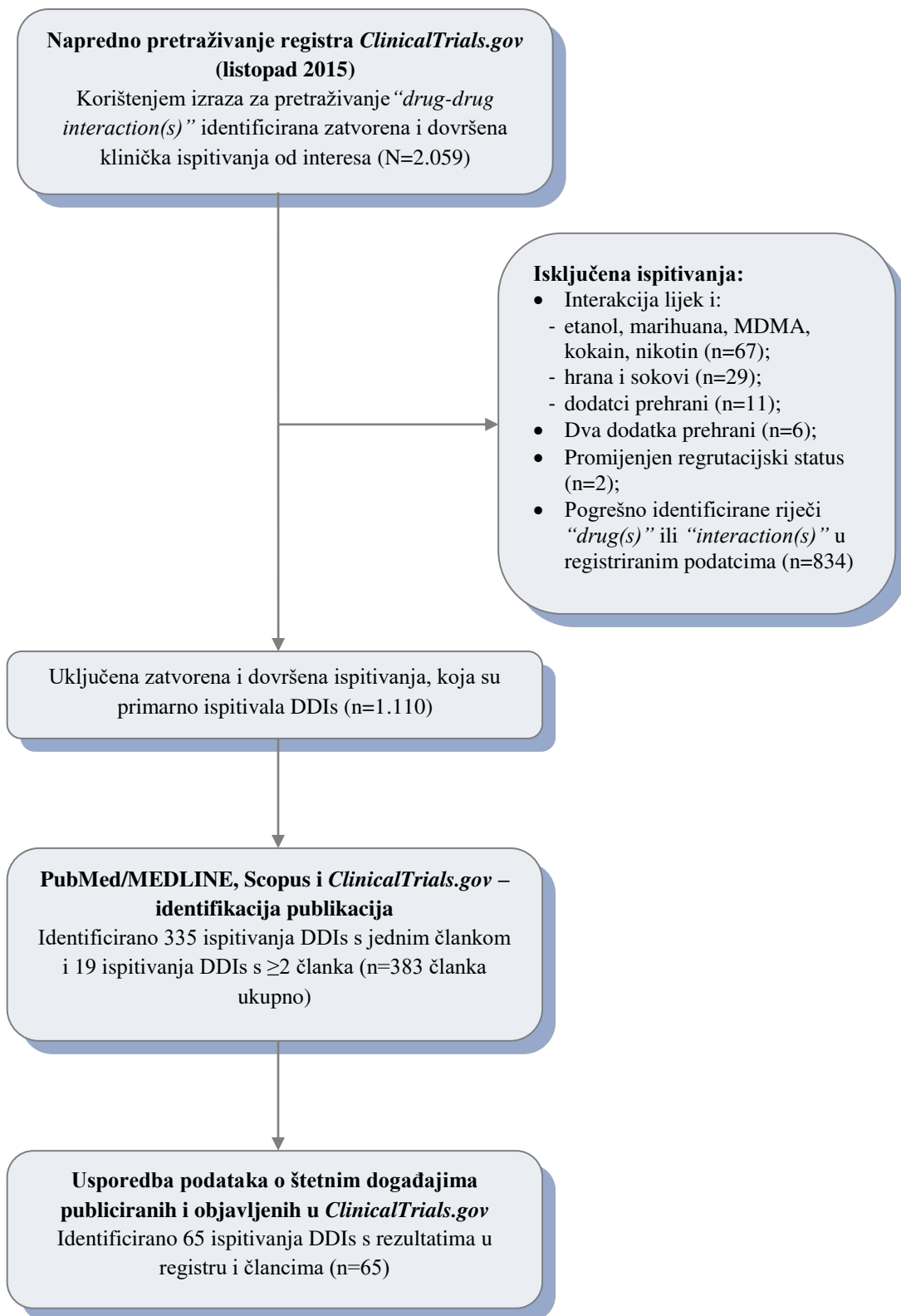
### 5.1.1. Obilježja kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u registru

#### *ClinicalTrials.gov*

Od 2.059 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova koja su prvotno identificirana korištenjem ključnoga pojma za pretraživanje „*drug-drug interaction*“ u naprednoj tražilici registra *ClinicalTrials.gov* (**Slika 6**), naknadno smo isključili ukupno 949 (46,1%) kliničkih ispitivanja interakcija lijekova jer su:

- 1) imala promjenu registracijskoga statusa tijekom ekstrakcije podataka iz zatvorenoga i dovršenoga u aktivno ili prekinuto ispitivanje (n=2, 0,1%),
- 2) imala identificirane riječi “*drug*” i/ili “*interaction*” u registriranome protokolu u odjeljku *Descriptive Information*, ali istraživala su ipak socijalne interakcije, interakcije genotip – okolina, bolesnik – medicinski proizvod i različite interakcije u biološkim sustavima (n=834, 40,5%),
- 3) istraživala interakcije lijek – hrana općenito (n=19, 0,9%),
- 4) istraživala interakcije lijek – prirodni sokovi (n=10, 0,5%),
- 5) istraživala interakcije lijek – biljni pripravak koji nije bio registriran kao lijek pod elementom *Intervention* (n=7, 0,3%),
- 6) istraživala interakcije lijek – dodatak prehrani ili interakcije lijek – komplementarna medicina općenito (n=4, 0,2%),
- 7) istraživala interakcije dodatak prehrani – dodatak prehrani (n=6, 0,3%), ili
- 8) istraživala interakcije lijek – supstance s farmakološkom aktivnosti, ali koje nisu bile obuhvaćene definicijom lijeka u ovom istraživanju, uključujući etanol (n=28, 1,4%), kokain (n=21, 1,0%), MDMA (n=9, 0,4%), marihuanu (n=4, 0,2%) i nikotin (n=5, 0,2%), vezane uz pušenje.

Od preostalih 1.110 kliničkih ispitivanja, većina je bila po vrsti intervencijska (n=1.063, 95,8%), i to uglavnom u fazi 1 (n=816, 76,8%), bez zasljepljenja za ispitanike i pojedine istraživače (n=846, 79,6%), i s farmakokinetikom kao završnim ishodom (n=603, 56,7%). Ukriženo ispitivanje bilo je najčešći intervencijski model (n=425, 40,0%), a kohortno ispitivanje opazajni (n=15, 31,9%, **Tablica 5**).



**Slika 6.** Dijagram toka istraživanja i selekcija kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* do 2015. godine

**Tablica 5.** Obilježja 1.110 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov*<sup>a</sup>

<b>Obilježje istraživanja</b>	<b>Broj (%) ispitivanja</b>
<b>Vrsta istraživanja:</b>	
Opažajna	47 (4,2)
Intervencijska	1.063 (95,8)
<b>Tip intervencije:</b>	
Lijek	1.034 (93,2)
Procedura	5 (0,5)
Cjepivo	4 (0,4)
Bihevioralna	3 (0,3)
Medicinski proizvod	1 (0,1)
Ostalo	11 (1,0)
≥2 tipa intervencije <sup>b</sup>	26 (2,3)
Podatci nedostaju	26 (2,3)
<b>Primarni cilj:<sup>c</sup></b>	
Liječenje	592 (55,7)
Bazična znanost	188 (17,7)
Prevenција	21 (2,0)
Dijagnostika	11 (1,0)
Istraživanje zdravstvenih usluga	12 (1,1)
Ostalo	13 (1,2)
Podatci nedostaju	226 (21,3)
<b>Završni ishod:<sup>c</sup></b>	
Farmakokinetika	603 (56,7)
Farmakokinetika/dinamika	125 (11,8)
Farmakodinamika	29 (2,7)
Sigurnost	107 (10,1)
Učinkovitost	21 (2,0)
Sigurnost/učinkovitost	78 (7,3)
Biodostupnost	5 (0,5)
Bioekvivalencija	3 (0,3)
Podatci nedostaju	92 (8,7)
<b>Faza istraživanja:<sup>c</sup></b>	
Faza 1	816 (76,8)
Faza 2	53 (5,0)
Faza 4	94 (8,8)
Ostale faze (0, 1/2, 2/3, 3)	35 (3,3)
Podatci nedostaju	65 (6,1)

<b>Obilježje istraživanja</b>	<b>Broj (%) ispitivanja</b>
<b>Metoda razvrstavanja:<sup>c</sup></b>	
Randomizacija	567 (53,3)
Bez randomizacije	289 (27,2)
Podatci nedostaju	207 (19,5)
<b>Intervencijski model:<sup>c</sup></b>	
Ukriženi	425 (40,0)
Jedna grupa	341 (32,1)
Paralelni	240 (22,6)
Faktorijalni	12 (1,1)
Podatci nedostaju	45 (4,2)
<b>Zaslijepljenje:<sup>c</sup></b>	
Otvoreno	846 (79,6)
Dvostruko slijepo	149 (14,0)
Jednostruko slijepo	33 (3,1)
Podatci nedostaju	35 (3,3)
<b>Opažajni model:<sup>d</sup></b>	
Kohortno	15 (31,9)
Istraživanje slučajeva i kontrola	9 (19,1)
Prikaz slučaja	6 (12,8)
Ostalo	4 (8,5)
Podatci nedostaju	13 (27,7)
<b>Vremenska perspektiva:<sup>d</sup></b>	
Prospektivno	27 (57,4)
Retrospektivno	10 (21,3)
Presječno	6 (12,8)
Podatci nedostaju	4 (8,5)

<sup>a</sup>Pretraživanjem registra otkriveno je 2.059 kliničkih ispitivanja; isključeno je 949 ispitivanja koja nisu ispitivala interaktivni potencijal lijekova u skladu s postavljenom definicijom ili su imala promijenjen regrutacijski status.

<sup>b</sup>Ukupno je za 25 ispitivanja (2,3%) identificiran lijek kao tip intervencije među više registriranih tipova unutar elementa *Intervention*.

<sup>c</sup>Obilježja vezana jedino uz intervencijska ispitivanja (n=1.063).

<sup>d</sup>Obilježja vezana jedino uz opažajna ispitivanja (n=47).



Rezultati nisu bili objavljeni u bazi rezultata registra *ClinicalTrials.gov* za većinu kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (n=963, 86,8%). Među tih 963 kliničkih ispitivanja njih 9,8% (n=94) bilo je obuhvaćeno FDAAA 801 zahtjevima za registraciju i objavljivanje rezultata, a ukupno 13,9% (n=134) ICMJE zahtjevima.

Ako uzmemo u obzir cijelu kohortu uključenih ispitivanja (n=1.110), onda vidimo kako je stopa objavljivanja rezultata među kliničkim ispitivanjima obuhvaćenim prethodno navedenim zahtjevima zapravo vrlo niska: samo 24,2% (n=30) od ukupno 124 ispitivanja uključenih u FDAAA zahtjeve i 20,7% (n=35) od 169 ispitivanja obuhvaćenih ICMJE zahtjevima objavilo je svoje rezultate u za to predviđenom prostoru u registru (**Tablica 6**).

**Tablica 6.** Obuhvaćenost kliničkih ispitivanja interakcija lijekova FDAAA i ICMJE zahtjevima i objavljivanje rezultata u registru *ClinicalTrials.gov*

<b>Obuhvaćenost zahtjevima i objavljivanje rezultata</b>	<b>Broj (%) ispitivanja</b>
<b>Pokrivenost ICMJE zahtjevima</b>	
Obuhvaćena istraživanja	169 (15,2)
Rezultati nisu objavljeni u registru	134 (12,1)
Rezultati objavljeni u registru	35 (3,2)
Neobuhvaćena istraživanja <sup>a</sup>	941 (84,8)
Rezultati nisu objavljeni u registru	829 (74,7)
Rezultati objavljeni u registru	112 (10,1)
<b>Pokrivenost FDAAA zahtjevima</b>	
Obuhvaćena istraživanja	124 (11,2)
Rezultati nisu objavljeni u registru	94 (8,5)
Rezultati objavljeni u registru	30 (2,7)
Neobuhvaćena istraživanja <sup>b</sup>	986 (88,8)
Rezultati nisu objavljeni u registru	869 (78,3)
Rezultati objavljeni u registru	117 (10,5)

<sup>a</sup>Datum početka ispitivanja (engl. *study start date*, SSD) naveden, ispitivanja zadovoljila vremenski rok za obuhvaćenost ICMJE zahtjevima (SSD 1.7.2005. ili nakon) (n=796), ali: bez podataka o fazi (n=44), u fazi 1 (n=752);

SSD naveden, ali klinička ispitivanja nisu zadovoljila postavljeni vremenski rok (SSD prije 1.7.2005.) (n=104);

SSD nije naveden (n=41): bez podataka o fazi (n=12), u fazi 1 (n=21), u fazi 2 (n=5), opažajna (n=3) – zbog manjka podataka, ova klinička ispitivanja klasificiramo kao neobuhvaćena ICMJE zahtjevima.

<sup>b</sup>Datum završetka prikupljanja podataka za primarne mjere ishoda (engl. *primary completion date*, PCD) naveden, ispitivanja zadovoljila vremenski rok za obuhvaćenost FDAAA zahtjevima (PCD nakon 26.12.2007.) (n=754), ali: u fazi 1 ili opažajna (n=711), bez podataka o fazi (n=41), bez uključenih lijekova, bioloških lijekova ili medicinskih proizvoda (n=2);

PCD naveden, ali ispitivanja nisu zadovoljila postavljeni vremenski rok (PCD prije 26.12.2007) (n=99);

PCD nije naveden (n=133): u fazi 1 ili opažajna (n=81), bez podataka o fazi (n=18), ili u fazama različitim od faze 1 (n=34) – zbog manjka podataka, ova klinička ispitivanja klasificiramo kao neobuhvaćena FDAAA zahtjevima.

Lijek je bio najčešći tip intervencije, kao jedini (n=1.034, 93,2%) ili jedan od više intervencijskih tipova (n=25, 2,3%), navedenih pod elementom *Intervention* u registru *ClinicalTrials.gov*. Za tih 1.059 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova identificirali smo ukupno 2.473 intervencija (medijan 2 lijeka po ispitivanju, 95% CI 2,0-2,0, raspon 1-12). Iz daljnje analize koja se odnosila na ATK klasifikaciju, isključili smo 775 intervencija (31,3%). Razlozi su bili sljedeći: 1) intervencija je bila klasificirana u više od jedne ATK skupine ili podskupine, 2) intervencija nije uvrštena u korištenu WKO ATK klasifikaciju, 3) intervencija je bila bez generičkoga naziva (engl. *International Nonproprietary Name*, INN) ili zaštićenoga, odnosno trgovačkoga naziva navedenoga unutar elementa *Intervention*, ili pak 4) placebo.

Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima) bili su najčešće navedena anatomska glavna grupa u registru (oznaka J) (n=478, 28,2%), uz lijekove s djelovanjem na srce i krvožilje (oznaka C) (n=296, 17,4%) i živčani sustav (oznaka N) (n=263, 15,5%). Samo je jedna intervencija spadala u skupinu lijekova s djelovanjem na osjetila (oznaka S) (n=1, 0,1%). Uzimajući u obzir farmakološko-kemijske ATK podskupine, inhibitori proteaza (n=127, 7,5%),

inhibitori hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaze (n=108, 6,4%) i derivati benzodiazepina (n=65, 3,8%) najčešće su bili u fokusu istraživanja interakcija s drugim lijekovima (**Tablica 7**).

**Tablica 7.** Farmakološko-kemijske ATK podskupine zastupljene s udjelom  $\geq 0,5\%$  unutar elementa *Intervention* registra *ClinicalTrials.gov*<sup>a</sup>

<b>ATK podskupina<sup>b</sup></b>	<b>Broj (%) intervencija</b>
Inhibitori proteaza	127 (7,5)
Inhibitori HMG-CoA reduktaze	108 (6,4)
Derivati benzodiazepina	65 (3,8)
Inhibitori protonske pumpe	63 (3,7)
Nukleozidni i nukleotidni inhibitori transkriptaze	59 (3,5)
Antibiotici	49 (2,9)
Derivati triazola	46 (2,7)
Antagonisti angiotenzina II, čisti	45 (2,7)
Nenukleotidni inhibitori transkriptaze	45 (2,7)
Antivirolici za liječenje HCV infekcija	41 (2,4)
Ostali antivirolici	41 (2,4)
Inhibitori protein-kinaze	39 (2,3)
Antivirolici za liječenje HIV infekcija, kombinacije	37 (2,2)
Antagonisti vitamina K	35 (2,1)
Bigvanidi	30 (1,8)
Inhibitori agregacije trombocita, izuzev heparina	31 (1,8)
Glikozidi digitalisa	31 (1,8)
Progestageni i estrogene, kombinacije	26 (1,5)
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina	24 (1,4)
Derivati dihidropiridina	23 (1,4)
Ostali antidepresivi	19 (1,1)
Derivati ksantina	18 (1,1)
Alkaloidi opija i derivati	18 (1,1)

<b>ATK podskupina<sup>b</sup></b>	<b>Broj (%) intervencija</b>
Tiazolidindioni	15 (0,9)
Lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije	15 (0,9)
Lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima	15 (0,9)
Artemisinin i derivati, kombinacije	15 (0,9)
Fibrati	14 (0,8)
Ostali lijekovi koji modificiraju lipide	14 (0,8)
Lijekovi za smanjenje učestalosti mokrenja i liječenje inkontinencije	14 (0,8)
Ostali antineoplastici	14 (0,8)
Lijekovi bez učinka na metabolizam mokraćne kiseline	14 (0,8)
Ostali antiepileptici	13 (0,8)
Inhibitori suprijenosnika natrija-glukoze 2, SGLT2	13 (0,8)
Anilidi	12 (0,7)
Sulfonamidi, čisti	11 (0,6)
Makrolidi	11 (0,6)
Analozi pirimidina	11 (0,6)
Tiazidi, čisti	10 (0,6)
Inhibitori dipeptidil peptidaze 4, DPP-4	10 (0,6)
Prirodni alkaloidi opija	10 (0,6)
Taksani	9 (0,5)
Monoklonska protutijela	9 (0,5)
Simpatomimetici koji djeluju centralno	9 (0,5)
Ostali antiemetici	8 (0,5)
Antagonisti 5-HT3 receptora za serotonin	8 (0,5)
Antagonisti histaminskih H2 receptora	8 (0,5)
Blokatori alfa-adrenoreceptora	8 (0,5)
Spojevi platine	8 (0,5)
Lijekovi koji povećavaju izlučivanje mokraćne kis.	8 (0,5)
Ostali antipsihotici	8 (0,5)
Ksantini	8 (0,5)

*Kratice:* ATK, anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija; HCV, virus hepatitisa C (engl. *hepatitis C virus*); HIV, virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*); HMG-CoA, 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A.

<sup>a</sup>Ukupno 1.698 farmakoloških intervencija razvrstano je u 189 farmakoloških i kemijskih ATK podskupina, od čega su u tablici prikazani rezultati za ukupno 52 ATK podskupine.

<sup>b</sup>Korištena je Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija Kolaborativnoga centra Svjetske zdravstvene organizacije za metodologiju statistike lijekova važeća tijekom 2018. godine (engl. *ATC/DDD Index 2018*), i dostupna na internetskoj stranici: [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/).

Ispitanici su najčešće bili odrasli (n=816, 73,5%) i zdravi dobrovoljci (n=780, 70,3%) oba spola (n=821, 74,0%), i starosti između 18 i 55 godina (**Tablica 8**). Ukupno 262 klinička ispitivanja interakcija lijekova (23,6%) navela su dva ili više zdravstvenih stanja kao predmet ispitivanja pod elementom *Condition* u odjeljku *Descriptive Information* (medijan 2, 95% CI 2,0-2,0, raspon 2-13).

**Tablica 8.** Obilježja ispitanika uključenih u 1.110 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov*<sup>a</sup>

<b>Obilježja ispitanika</b>	<b>Broj (%) ispitivanja</b>
<b>Spol:</b>	
Muški	223 (20,1)
Ženski	66 (5,9)
Oba	821 (74,0)
<b>Minimalna dob:</b>	
Navedeno (medijan 18, 95% CI:18,0-18,0; raspon: 0-80)	1.083 (97,6)
Podatci nedostaju	27 (2,4)
<b>Maksimalna dob:</b>	
Navedeno (medijan 55, 95% CI: 55,0-55,0; raspon: 0,8-120)	901 (81,2)
Podatci nedostaju	209 (18,8)
<b>Dobna skupina:</b>	
Odrasli ispitanici	816 (73,5)
Odrasli/Stariji ispitanici	240 (21,6)
Djeca/Odrasli/Stariji ispitanici	38 (3,4)
Djeca	7 (0,6)
Djeca/Odrasli ispitanici	6 (0,5)
Stariji ispitanici	3 (0,3)
<b>Dobrovoljci:</b>	
Zdravi ispitanici	780 (70,3)
Bolesnici	322 (29,0)
Podatci nedostaju	8 (0,7)
<b>Veličina uzorka:</b>	
Navedeno (medijan 25, 95% CI: 24,0-28,0; raspon: 0-67 128 927)	1.097 (98,8)
Podatci nedostaju	13 (1,2)

*Kratice:* CI, interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*).

<sup>a</sup>Pretraživanjem registra otkriveno je 2.059 kliničkih ispitivanja; isključeno je ukupno 949 kliničkih ispitivanja koja nisu ispunila kriterije uključenja (vidjeti odjeljak 4.1.3).

Farmaceutska industrija bila je navedeni sponzor za više od polovine kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (n=788, 71,0%). Većina kliničkih ispitivanja imala je neprikladno vrijeme prvoga unosa protokola u registar, dakle, poslije samoga početka kliničkoga ispitivanja (n=632, 56,9%, **Tablica 9**).

Od ukupno 124 ispitivanja interakcija lijekova koja su bila obuhvaćena FDAAA zahtjevima, 35,5% (n=44) bilo je registrirano neprikladno, nakon 21 dan od uključenja prvoga ispitanika. Što se tiče ICMJE zahtjeva za vrijeme registracije, od 169 ispitivanja obuhvaćenih tim zahtjevima, koja nisu bila u fazi 1 i čiji je početak bio nakon 1. srpnja 2005 godine, 60,4% (n=102) ispitivanja imalo je potpuno neodgovarajuće vrijeme registracije. To se odnosilo na registraciju protokola bilo koji dan nakon uključenja prvoga ispitanika.

Medijan vremena za objavljivanje rezultata za 147 kliničkih ispitivanja koja su imala navedene rezultate u bazi registra *ClinicalTrials.gov* iznosio je 18,9 mjeseci (95% CI 14,7-22,9, raspon 3,1-110,6). Medijan vremena praćenja za klinička ispitivanja bez objavljenih rezultata do veljače 2017. godine iznosio je 66,0 mjeseci u odnosu na PCD (95% CI 63,0-69,0, raspon 16-201), i 65,0 mjeseci u odnosu na SCD (95% CI 62,0-68,0, raspon 7-201). To je izračunato za 769 klinička ispitivanja koja su imala unose u registru i za PCD i za SCD.

**Tablica 9.** Obilježja provedbe 1.110 ispitivanja interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov*

<b>Obilježja provedbe kliničkoga ispitivanja</b>	<b>Broj (%) ispitivanja</b>
<b>Početak ispitivanja:</b>	
Prije registracije	632 (56,9)
Poslije registracije	437 (39,4)
Podatci nedostaju	41 (3,7)
<b>Datum početka ispitivanja:</b>	
Navedeno (medijan 2010., IQR: 2008.-2012.; raspon: 1992.-2015.)	1.069 (96,3)
Podatci nedostaju	41 (3,7)
<b>Datum prve registracije:</b>	
Navedeno (medijan 2010., IQR: 2008.-2012.; raspon: 1999.-2015.)	1.110 (100,0)
Podatci nedostaju	0 (0)
<b>Datum završetka prikupljanja podataka za POM:<sup>a</sup></b>	
Navedeno (medijan 2011., IQR: 2009.-2013.; raspon: 1991.-2015.)	977 (88,0)
Podatci nedostaju	133 (12,0)
<b>Datum završetka ispitivanja:<sup>b</sup></b>	
Navedeno (medijan 2011., IQR: 2008.-2013.; raspon: 1989.-2016.)	1.000 (90,1)
Podatci nedostaju	110 (9,9)
<b>Broj istraživačkih centara:</b>	
Jedan centar	808 (72,8)
Multicentrična	195 (17,6)
Podatci nedostaju	107 (9,6)
<b>Države uključenja ispitanika:</b>	
Sjedinjene Američke Države (SAD)	486 (43,8)
Države izvan SAD-a	458 (41,3)
SAD i druge države	38 (3,4)
Podatci nedostaju	128 (11,5)
<b>Sponzor:</b>	
Farmaceutska industrija	788 (71,0)
Neprofitne organizacije	135 (12,2)
Sveučilišta	110 (9,9)
Pojedinci	13 (1,2)
<i>National Institutes of Health</i>	62 (5,6)
Ostale američke državne agencije	2 (0,2)



<b>Obilježja provedbe kliničkog ispitivanja</b>	<b>Broj (%) ispitivanja</b>
<b>Investitor:</b>	
Farmaceutska industrija	764 (68,8)
Neprofitne organizacije, sveučilišta ili pojedinci	184 (16,6)
<i>National Institutes of Health</i>	55 (5,0)
Ostale američke državne agencije	2 (0,2)
Dva ili više financijera	105 (9,5)
<b>Istražitelj:</b>	
Navedeno	944 (85,0)
Podatci nedostaju	166 (15,0)
<b>Suradnici:</b>	
Navedeno	247 (22,3)
Podatci nedostaju	863 (77,7)
<b>Odgovorna strana:</b>	
Navedeno	1.004 (90,5)
Podatci nedostaju	106 (9,5)

*Kratice:* IQR, interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*); POM, primarna mjera ishoda (engl. *primary outcome measure*); SAD, Sjedinjene Američke Države.

<sup>a</sup>Engl. *primary completion date* (PCD); datum korišten za izračunavanje medijana mjeseci potrebnih za objavljivanje rezultata kliničkih ispitivanja u registru *ClinicalTrials.gov*, inače datum završetka prikupljanja podataka za primarne mjere ishoda.

<sup>b</sup>Engl. *study completion date* (SCD); datum temeljen na završetku prikupljanja svih potrebnih podataka za kliničko ispitivanje i zadnjem dolasku zadnjega ispitanika u istraživački centar.

### 5.1.2. Štetni događaji u registru *ClinicalTrials.gov*

Ukupno je 590 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (53,2%) imalo u najmanje jednoj mjeri ishoda iz registra navedenu procjenu sigurnosti i/ili tolerabilnosti. Među njima je 437 (39,4%) ispitivanja izričito navelo bilježenje štetnih događaja u najmanje jednoj mjeri ishoda koja se odnosila na sigurnost i/ili tolerabilnost. Samo su 72 klinička ispitivanja (6,5%, **Tablica 10**) uključila štetne događaje u primarne mjere ishoda, dok je njih 11 (1,0%) navelo bilježenje štetnih događaja i u primarnim i u sekundarnim mjerama ishoda. Ukupno je šest (0,5%) kliničkih ispitivanja interakcija lijekova uključilo štetne događaje isključivo u tercijarne mjere ishoda.

**Tablica 10.** Registrirane mjere ishoda u 1.110 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov*<sup>a</sup>

Mjere ishoda iz odjeljka <i>Tracking Information</i>	Broj (%) ispitivanja	Prosječan broj mjera (medijan [95% CI])	Raspon
<b>POM:</b>			
Navedena 1 ili više POMs	1.031 (92,9)	1,0 (1,0-1,0)	1-60
Sigurnost i tolerabilnost <sup>b</sup>	122 (11,0)	1,0 (1,0-1,0)	1-12
Uključeni štetni događaji <sup>c</sup>	72 (6,5)	1,0 (1,0-1,0)	1-11
<b>SOM:</b>			
Navedena 1 ili više SOMs	830 (74,8)	2,0 (2,0-3,0)	1-52
Sigurnost i tolerabilnost <sup>b</sup>	486 (43,8)	1,0 (1,0-1,0)	1-21
Uključeni štetni događaji <sup>c</sup>	372 (33,5)	1,0 (1,0-1,0)	1-3
<b>OOM:</b>			
Navedena 1 ili više OOMs	23 (2,1)	2,0 (1,0-4,7)	1-18
Sigurnost i tolerabilnost <sup>b</sup>	8 (0,7)	1,0 (1,0-2,6)	1-5
Uključeni štetni događaji <sup>c</sup>	6 (0,5)	1,0 (1,0-1,0)	1-1

*Kratice:* CI, interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); OOM, tercijarna mjera ishoda (engl. *other pre-specified outcome measure*); POM, primarna mjera ishoda (engl. *primary outcome measure*); SOM, sekundarna mjera ishoda (engl. *secondary outcome measure*).

<sup>a</sup>Pretraživanjem registra otkriveno je 2.059 kliničkih ispitivanja; isključeno je ukupno 949 ispitivanja koja nisu ispunila kriterije uključenja (vidjeti odjeljak 4.1.3).

<sup>b</sup>Svaka mjera ishoda koja je uključivala jedan ili više sljedećih parametara: štetni događaji, kliničke laboratorijske vrijednosti, vitalni znakovi, i druga specifična ispitivanja sigurnosti.

<sup>c</sup>Ukoliko je sigurnost i tolerabilnost kao mjera ishoda jasno uključivala procjenu štetnih događaja.

Među 147 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova koja su imala rezultate objavljene unutar baze *Study Results* registra *ClinicalTrials.gov*, njih je 29 (19,7%, **Tablica 11**) navelo da su se određeni ozbiljni i ostali štetni događaji pojavili u jednog ili više ispitanika. Ukupno je 7 (4,8%) kliničkih ispitivanja u ovoj bazi registra zabilježilo i da su pojedini ispitanici umrli tijekom provedbe kliničkoga ispitivanja interakcija lijekova.

Od spomenutih 147 ispitivanja, utvrdili smo da ih je ukupno 39 (26,5%) imalo navedene podatke o štetnim događajima u bazi rezultata, i to: 1) kao najmanje jednu mjeru ishoda u odjeljku *Outcome Measures* te 2) u sklopu izvještaja o štetnim događajima u odjeljku *Adverse Events*. Da bi ovi podatci o štetnim događajima bili usporedivi, i u odjeljku *Outcome Measures* i odjeljku *Adverse Events* morao je biti naveden broj ispitanika sa SAEs ili OAEs. To nije bilo zadovoljeno za ukupno 15 kliničkih ispitivanja (10,2%, **Tablica 11**) u čijim se mjerama ishoda pratio također broj ispitanika, ali onih sa specifičnijim tipovima štetnih događaja, kao što su AEs uzročno-posljedično povezani s lijekom, zatim specifične kliničke abnormalnosti ili pak AEs koji vode do trajnog prekida primjene intervencije. Drugi uvjet usporedivosti, koji se odnosio na postojanje jasno definiranih i jednakih vremenskih okvira za procjenu štetnih događaja u oba odjeljka, nije bio ostvaren za ukupno 11 ispitivanja (7,5%). Unatoč tomu što su u oba odjeljka bilježeni brojevi ispitanika u kojih su se pojavili SAEs ili OAEs, opisi vremenskih okvira praćenja bili su nedosljedni (**Tablica 12**) ili potpuno izostavljeni. Za dva ispitivanja (1,4%), koja su bila potpuno usporediva, pokazalo se kako je manji broj ispitanika s OAEs naveden u odjeljku *Adverse Events* u odnosu na broj naveden u odjeljku *Outcome Measures*. Druga dva klinička ispitivanja, unatoč tomu što su objavila većinu rezultata, izostavila su unos za broj ispitanika s AEs u sekundarnim (NCT01057433) i tercijarnim mjerama ishoda (NCT02387554).

Od 116 (78,9%) kliničkih ispitivanja s objavljenim izvještajem o ispitanicima koji nisu sudjelovali u ispitivanju do kraja (medijan 3 ispitanika, 95% CI 2,0-4,0, raspon 1-93), 58 (39,5%) ih je među razlozima za prekid sudjelovanja navelo i štetne događaje (medijan 2 ispitanika, 95% CI 1,0-2,9, raspon 1-10). Dva ispitivanja koja su u odjeljku *Adverse Events* prijavila izostanak i SAEs i OAEs, u odjeljku *Participant Flow* zabilježila su upravo štetne događaje kao jedan od razloga za odstupanje ispitanika iz istraživanja, i to za jednak uzorak ispitanika na kojem je obavljena procjena sigurnosti primjene intervencija.

**Tablica 11.** Štetni događaji u rezultatima 147 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova objavljenih u registru *ClinicalTrials.gov*

Baza <i>Study Results</i> u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> <sup>a</sup>	Broj (%) ispitivanja
<b>Odjeljak <i>Adverse Events</i>:</b>	
SAEs i OAEs nepostojeći (0)	16 (10,9)
SAEs i OAEs $\geq 1$	29 (19,7)
SAEs $\geq 1$ i OAEs nepostojeći (0)	2 (1,4)
SAEs nepostojeći (0) i OAEs $\geq 1$	100 (68,0)
<b>Odjeljak <i>Outcome Measures</i>:</b>	
Mjere ishoda s uključenim AEs	39 (26,5)
Rezultati tih mjera ishoda nisu objavljeni	2 (1,4)
Neusporedivo s podacima iz odjeljka AEs	26 (17,7)
Procjena različitog tipa AEs <sup>b</sup>	15 (10,2)
Procjena SAEs ili OAEs, ali vremenski okvir procjene nije naveden u odjeljku AEs	6 (4,1)
Procjena SAEs ili OAEs, ali nedosljedan opis vremenskog okvira procjene <sup>c</sup>	5 (3,4)
Usporedivo s podacima iz odjeljka AEs <sup>a</sup>	11 (7,5)
Jednako kao u odjeljku AEs	9 (6,1)
Manji broj ispitanika u odjeljku AEs <sup>d</sup>	2 (1,4)
<b>Odjeljak <i>Participant Flow</i>:</b>	
Povlačenja ispitanika zbog AEs $\neq 0$	58 (39,5)
Usporedba s odjeljkom AEs	
SAEs i OAEs = 0	2 (1,4)
SAEs ili OAEs $\geq 1$	56 (38,1)

*Kratice:* AE, štetni događaj (engl. *adverse event*), ovdje u značenju odjeljka *Adverse Events* u bazi rezultata pod nazivom *Study Results* registra *ClinicalTrials.gov*; OAE, ostali štetni događaj (engl. *other adverse event*); SAE, ozbiljni štetni događaj (engl. *serious adverse event*).

<sup>a</sup>Usporedivost među trima odjeljcima baze rezultata registra navedenim u tablici bila je moguća u slučaju praćenja broja ispitanika sa štetnim događajima (SAEs ili OAEs), definiranog i jednakoga vremenskoga okvira procjene štetnih događaja (engl. *time frame*), i jednakih izvještajnih skupina (engl. *reporting groups*).

<sup>b</sup>Štetni događaji koji se javljaju usporedno s primjenom intervencije (engl. *treatment-emergent AEs*, TEAEs), štetni događaji povezani s lijekom, za koje je uzročno-posljedična povezanost ocijenjena kao vjerojatna ili sigurna (engl. *drug-related AEs*, DRAEs), štetni događaji koji vode do trajnoga prekida primjene intervencije, posebni razredi štetnih događaja i specifične klinički relevantne abnormalnosti definirane kao štetni događaji.

<sup>c</sup>Detaljniji podatci navedeni su u Tablici 12.

<sup>d</sup>Jedno kliničko ispitivanje objavilo je 7 (NCT01232127), a drugo 11 ispitanika sa štetnim događajima više (NCT00760669) u odjeljku *Outcome Measures* u odnosu na odjeljak *Adverse Events*.

**Tablica 12.** Nedosljedni opisi vremenskog okvira procjene AEs u 5 kliničkih ispitivanja DDI koja su navela broj ispitanika s AEs u različitim odjeljcima baze rezultata registra *ClinicalTrials.gov*

<i>ClinicalTrials.gov</i> NCT broj	Mjera ishoda s uključenim AEs	Vremenski okvir procjene AEs	
		Odjeljak <i>Outcome Measures</i> <sup>a</sup>	Odjeljak <i>Adverse Events</i> <sup>a</sup>
NCT00793793	<b>POM:</b> <i>Occurrence of Adverse Events (AEs) During BI201335 + Washout Period</i> <b>POM:</b> <i>Occurrence of Serious Adverse Events (SAEs) During BI201335 + Washout Period</i>	<i>From day 1 and up to 4 weeks + 4 days washout</i>	<i>Day 1 and up to 4 weeks + washout</i>
NCT00833482	<b>SOM:</b> <i>Number of Participants With Death as Outcome, Serious Adverse Events (SAEs), Adverse Events (AEs) Leading to Discontinuation, and Any AE</i>	<i>Days 1 to 31 (discharge), continuously</i>	<i>Days 1 through 30, continuously, of a 30-day cycle.</i>
NCT00796991	<b>SOM:</b> <i>Number of Participants With Adverse Events, Serious Adverse Events, Deaths, and Discontinuation Due to Adverse Events From Day 1 to Week 48 - All Treated Population</i>	<i>Day 1 to Week 48</i>	<i>Day 1 up to last patient last visit (LPLV) 30 October 2012</i>
NCT00069160	<b>POM:</b> <i>The Number of Participants With Adverse Events.</i>	<i>4 yrs 8-11 months</i>	<i>4 years and 11 months</i>
NCT00439270	<b>SOM:</b> <i>Number of Participants With Death as Outcome, Serious Adverse Events (SAEs), Drug-related SAEs, Drug-related Adverse Events (AEs), Drug-related AEs Leading to Discontinuation, and Drug-related Grade 3 or 4 AEs in the Overall Population</i> <b>SOM:</b> <i>Number of Participants With Death as Outcome, Drug-related Serious Adverse Events (SAEs), Drug-related Adverse Events (AEs), Drug-related AEs Leading to Discontinuation, and Drug-related Grade 3 or 4 AEs in the Phase 2 Cohort</i>	<i>From first dose Day 1 through at least 30 days after last dose of either dasatinib or docetaxel, whichever was later (up to approximately 49 months)</i>	<i>From 1st dose, Day 1 to up to 30 days after last dose of study drug (approximately 49 months + 30 days)</i>

*Kratice:* AE, štetni događaj (engl. *adverse event*); DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); NCT broj, identifikacijski broj kliničkog ispitivanja u registru *ClinicalTrials.gov* (engl. *National Clinical Trial number*); OAE, ostali štetni događaj (engl. *other adverse event*); POM, primarna mjera ishoda (engl. *primary outcome measure*); SAE, ozbiljni štetni događaj (engl. *serious adverse event*); SOM, sekundarna mjera ishoda (engl. *secondary outcome measure*).

<sup>a</sup>Prikaz svih odjeljaka i registracijskih elemenata iz registra *ClinicalTrials.gov* nalazi se u Tablici 2.

### 5.1.3. Identificirani znanstveni članci

Većina od 1.110 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova nije imala rezultate objavljene u znanstvenim časopisima (n=756, 68,1%). Rezultati 335 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (30,2%) objavljeni su u jednome znanstvenome članku, dok je za ukupno 19 ispitivanja (1,7%) identificirano postojanje dvije ili više publikacija (medijan 2, 95% CI 2,0-2,2, raspon 2-7). Više od polovice od ukupno 383 identificiranih znanstvenih članaka (n=262, 68,4%) bilo je navedeno pod elementom *Publications* u odjeljku *Descriptive Information* registra *ClinicalTrials.gov*.

Postojanje NCT broja otkriveno je i u sažetku objavljenom u elektronskoj bazi PubMed i bilo gdje u PDF-u punoga teksta članka za ukupno 192 (50,1%) članka, samo u PDF-u punoga teksta članka za 62 (16,2%) članka, nigdje u sažetku objavljenom na PubMed-u i PDF-u punoga teksta članka za 114 (29,8%) članaka, dok za ukupno 15 (3,9%) članaka sažetak objavljen na PubMed-u ili PDF punoga teksta članka nisu bili dostupni.

### 5.1.4. Podudarnost podataka o štetnim događajima između registra *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih znanstvenih članaka

Od 147 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (13,2%) s rezultatima objavljenim u registru *ClinicalTrials.gov*, 65 (44,2%) ih je imalo rezultate objavljene i u znanstvenim člancima (**Tablica 13**). Puni tekst jednoga članka nije bio dostupan, stoga su završno analizirani registrirani i publicirani podatci za ukupno 64 klinička ispitivanja interakcija lijekova.

**Tablica 13.** Objavljivanje rezultata u registru *ClinicalTrials.gov* i znanstvenim člancima<sup>a</sup>

Objavljivanje rezultata	Broj (%) ispitivanja
Samo u registru <i>ClinicalTrials.gov</i>	82 (7,4)
Samo u člancima	289 (26,0)
U registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i člancima	65 (5,9)
Ni u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> niti u člancima	674 (60,7)

<sup>a</sup>Podatci o rezultatima kliničkih ispitivanja objavljeni su u registru za 147 ispitivanja, dok su za ukupno 354 ispitivanja rezultati publicirani u pripadajuća 383 znanstvena članka.

Pokazalo se kako je samo 10 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (15,6%) imalo publicirane podatke o ozbiljnim i ostalim štetnim događajima potpuno identične onima u registru *ClinicalTrials.gov*, uzimajući u obzir apsolutne brojeve i postotke ispitanika u kojih su se pojavili štetni događaji te korištenu terminologiju za opise AEs.

Od 52 klinička ispitivanja interakcija lijekova (81,3%), koja su imala naveden izostanak ozbiljnih štetnih događaja u registru, njih 13 (20,3%, **Tablica 14**) nije imalo nikakvu izjavu o SAEs objavljenju u članku. Za dva je pak klinička ispitivanja (3,1%) objavljen izostanak teških štetnih događaja u članku, umjesto ozbiljnih; a to su dva termina koja ipak nisu sinonimi (87).

Podudarni postotci ili apsolutni brojevi ispitanika s ozbiljnim štetnim događajima objavljeni su u znanstvenim člancima za 6 (9,4%) od 12 kliničkih ispitivanja (18,8%) koja su imala naveden jedan ili više ozbiljnih štetnih događaja u registru *ClinicalTrials.gov* (**Tablica 14**).

Dva klinička ispitivanja, za koja je utvrđena nepodudarnost broja ispitanika s ozbiljnim štetnim događajima između registra i znanstvenih članaka (NCT01209143, NCT01841593), prvotno su uključila sigurnost i tolerabilnost u mjere ishoda, ali te su mjere tijekom naknadnih registracijskih unosa ipak izbrisane. Na kraju su jedino farmakokinetički parametri objavljeni pod mjerama ishoda u bazi rezultata registra.

Za pet kliničkih ispitivanja (7,8%, **Tablica 14**) u registru *ClinicalTrials.gov* bio je naveden izostanak ostalih štetnih događaja, a u člancima određene nuspojave ili neželjeni događaji koji nisu bili klasificirani.

Samo je 18 kliničkih ispitivanja (28,1%) imalo broj ispitanika s OAEs u znanstvenim člancima jednak onome u registru, uzme li se u obzir ukupno 53 (82,8%) ispitivanja koja su imala jedan ili više ostalih štetnih događaja zabilježenih u bazi rezultata registra (**Tablica 14**).

Od 7 kliničkih ispitivanja koja su izvijestila o broju umrlih u registru, tri nisu objavila rezultate ispitivanja interakcija lijekova u znanstvenim časopisima do početka 2017. godine (NCT00796991, NCT01251653 i NCT01001299), jedno je imalo objavljen članak, ali nejasan izvještaj o broju umrlih (NCT00439270), dok je za drugo utvrđen nepodudaran broj umrlih ispitanika u usporedbi s podacima navedenim u registru (NCT00927589).



**Tablica 14.** Podudarnost podataka o štetnim događajima u podacima 65 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova objavljenim i u registru *ClinicalTrials.gov* i znanstvenim člancima<sup>a</sup>

Štetni događaji – <i>ClinicalTrials.gov</i> <sup>b</sup> vs. članci	Broj (%) ispitivanja
<b>SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i>:</b>	<b>52 (81,3)</b>
SAEs u znanstvenim člancima	
Objavljen izostanak svih AEs <sup>c</sup>	4 (6,3)
Objavljen izostanak SAEs	25 (39,1)
Objavljen izostanak teških AEs	2 (3,1)
Objavljen izostanak ozbiljnih TEAE	1 (1,6)
Ne postoji izričita izjava o izostanku SAEs	13 (20,3)
Objavljen stupanj težine ili tolerabilnosti AE <sup>d</sup>	4 (6,3)
Objavljeno postojanje ispitanika sa SAEs <sup>e</sup>	1 (1,6)
Ne postoji izvještaj o AEs <sup>f</sup>	2 (3,1)
<b>SAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i>:</b>	<b>12 (18,8)</b>
SAEs u znanstvenim člancima	
Objavljen izostanak SAEs <sup>g</sup>	1 (1,6)
Događaji objavljeni, ali ne jasno navedeni kao SAE	2 (3,1)
Neusporedive izvještajne skupine	3 (4,7)
Objavljen jednak broj ispitanika sa SAEs	6 (9,4)
<b>OAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i>:</b>	<b>11 (17,2)</b>
OAEs u znanstvenim člancima	
Objavljen izostanak svih AEs <sup>c</sup>	4 (6,3)
Objavljene nuspojave ili neklasificirani događaji	5 (7,8)
Ne postoji izvještaj o AEs <sup>f</sup>	2 (3,1)
<b>OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i>:</b>	<b>53 (82,8)</b>
OAEs u znanstvenim člancima	
Objavljen jednak broj ispitanika <sup>h</sup>	18 (28,1)
Neusporedive izvještajne skupine	13 (20,3)
Nenaveden broj ispitanika u izvještajnim skupinama	3 (4,7)
Objavljen nepodudaran broj ispitanika <sup>i</sup>	9 (14,1)
Više u registru <i>ClinicalTrials.gov</i>	1 (1,6)
Više u znanstvenom članku	8 (12,5)
Objavljen nepodudaran broj intervencijskih skupina	3 (4,7)
Objavljen samo stupanj tolerabilnosti	2 (3,1)
Nejasan izvještaj o broju ispitanika s OAEs	4 (6,3)
Sumarni izvještaj za više istraživanja	1 (1,6)

*Kratice:* AE, štetni događaj (engl. *adverse event*); OAE, ostali štetni događaj (engl. *other adverse event*); SAE, ozbiljni štetni događaj (engl. *serious adverse event*); TEAE, štetni događaj koji je nastao uz primjenu intervencije (engl. *treatment-emergent AE*).

<sup>a</sup>Cijeli tekst jedne publikacije nije bio dostupan (n=64 u analizi).

<sup>b</sup>Podatci kliničkih ispitivanja objavljeni pod elementima *Serious Adverse Events* i *Other Adverse Events* baze rezultata registra *ClinicalTrials.gov*. Budući da je baza pregledana posljednji put u listopadu 2015., pregledana je ponovno u veljači 2017. godine, prije pretrage za objavljenim znanstvenim člancima.

<sup>c</sup>Jedno kliničko ispitivanje koristilo je frazu “*safety concerns*” (NCT01499498).

<sup>d</sup>Jedno kliničko ispitivanje objavilo je stupanj težine TEAEs (NCT00919867).

<sup>e</sup>Jedno kliničko ispitivanje (NCT01209143) navelo je u članku ukupno 14 ispitanika sa SAEs, unatoč objavljenom izostanku SAEs u registru za navedeni vremenski okvir procjene štetnih događaja (engl. *time frame*), ali jednak uzorak ispitanika za koje postoje podatci o procjeni sigurnosti.

<sup>f</sup>U metodologiji čak dvaju članaka za jedno od ovih dvaju ispitivanja (NCT01170533) bilo je svejedno najavljeno postojanje povjerenstva za sigurnost (engl. *safety monitoring committee*).

<sup>g</sup>Ispitivanje je objavljeno u formi tzv. *correspondence article* (NCT01841593), što se ne smatra znanstvenim člankom u punom smislu.

<sup>h</sup>Korišteni termini o štetnim događajima za ispitivanja s podudarnim brojem u oba izvora bili su sljedeći: AEs (n=8), TEAEs (n=7), AE koji nije klasificiran kao ozbiljan (engl. *non-serious*) (n=1), nuspojave ili neklasificirani događaji (n=2).

<sup>i</sup>Korišteni termini o štetnim događajima za ispitivanja s nepodudarnim brojem u oba izvora bili su sljedeći: AEs (n=4), TEAEs (n=4), AE za koji je uzročno-posljedična povezanost s lijekom procijenjena kao vjerojatna ili sigurna (engl. *drug-related*) (n=1).

Od 64 analizirana klinička ispitivanja interakcija lijekova koja su imala rezultate objavljene i u registru *ClinicalTrials.gov* i u znanstvenim časopisima, istraživači su za opisivanje štetnih događaja koristili termine „ozbiljni“ i „ostali štetni događaji“ u oba izvora za ukupno 17 kliničkih ispitivanja (26,6%, **Tablica 15**). U člancima identificiranim za ostala klinička ispitivanja interakcija lijekova korištena je drukčija terminologija, koja je detaljno prikazana u **Tablici 15** u nastavku.

Više ispitanika s TEAEs (engl. *treatment-emergent adverse events*) utvrdili smo u publiciranim podacima u odnosu na broj ispitanika s OAEs objavljen u registru za 4 (6,3%) od ukupno 23 ispitivanja (35,9%), koja su izvijestila o TEAEs zajedno s ozbiljnim ili teškim štetnim događajima u pripadajućim znanstvenim člancima (**Tablica 15**).

U jednom kliničkom ispitivanju interakcija lijekova (1,6%) koje je u znanstvenome članku imalo manji broj ispitanika s OAEs nego u registru *ClinicalTrials.gov*, pokazalo se kako je publicirani izvještaj bio usmjeren samo na štetne događaje za koje je uzročno-posljedična povezanost s primjenom farmakološke intervencije ocijenjena kao vjerojatna ili sigurna (engl. *drug-related adverse events*).

**Tablica 15.** Terminologija o štetnim događajima u podacima 65 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova objavljenim i u registru *ClinicalTrials.gov* i znanstvenim člancima<sup>a</sup>

<b>AE terminologija – <i>ClinicalTrials.gov</i><sup>b</sup> vs. članci</b>		<b>Broj (%) ispitivanja</b>
<b>Publicirani samo AEs<sup>c</sup></b>		<b>8 (12,5)</b>
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Izostanak svih AEs naveden u članku	OAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Izostanak svih AEs naveden u članku	3 (4,7)
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Izostanak SAEs nije izričito naveden u članku	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Jednak broj ispitanika s AEs u članku	1 (1,6)
Samo stupanj tolerabilnosti ili težine AEs u članku	Neusporedivo <sup>d</sup>	2 (3,1)
SAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Navedeni u članku, ali nisu specificirani kao SAE	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Jednak broj ispitanika s AEs u članku	1 (1,6)
Navedeni u članku, ali nisu specificirani kao SAE	Neusporedivo <sup>d</sup>	1 (1,6)
<b>Publicirani samo SAEs</b>		<b>2 (3,1)</b>
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Izostanak SAEs naveden u članku	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Objavljen samo stupanj tolerabilnosti	1 (1,6)
SAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Izostanak SAEs naveden u članku	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Objavljen samo stupanj tolerabilnosti	1 (1,6)
<b>Publiciran samo AE koji je klasificiran kao <i>non-serious</i></b>		<b>1 (1,6)</b>
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Izostanak SAEs nije izričito naveden	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Jednak broj ispitanika s <i>non-serious</i> AE u članku	1 (1,6)
<b>Publicirani samo TEAEs<sup>e</sup></b>		<b>8 (12,5)</b>
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Izostanak SAEs nije izričito naveden	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Neusporedivo <sup>d</sup>	6 (9,4)
Izostanak ozbiljnih TEAEs naveden u članku	Veći broj ispitanika s TEAEs u članku	1 (1,6)
Objavljen samo stupanj težine TEAEs	Veći broj ispitanika s TEAEs u članku	1 (1,6)
<b>Publicirani samo TRAEs<sup>f</sup></b>		<b>1 (1,6)</b>
SAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Neusporedivo <sup>d</sup>	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Neusporedivo <sup>d</sup>	1 (1,6)
<b>Publicirani SAEs i TEAEs<sup>e</sup></b>		<b>14 (21,9)</b>
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Izostanak SAEs naveden u članku	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Neusporedivo <sup>d</sup>	4 (6,3)
Izostanak SAEs naveden u članku	Veći broj ispitanika s TEAEs u članku	2 (3,1)
Izostanak SAEs naveden u članku	Jednak broj ispitanika s TEAEs u članku	6 (9,4)
SAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Jednak broj ispitanika sa SAEs u članku	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i> Neusporedivo <sup>d</sup>	2 (3,1)

AE terminologija - <i>ClinicalTrials.gov</i> <sup>b</sup> vs. članci		Broj (%) ispitivanja
<b>Publicirani SAEs i AEs povezani s lijekom (engl. <i>drug-related</i>)<sup>f</sup></b>		<b>1 (1,6)</b>
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	
Izostanak SAEs naveden u članku	Manji broj ispitanika s AEs povezanim s lijekom u članku	1 (1,6)
<b>Publicirani SAEs i AEs</b>		<b>17 (26,6)</b>
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	
Izostanak SAEs naveden u članku	Jednak broj ispitanika s AEs u članku	5(7,8)
Izostanak SAEs naveden u članku	Veći broj ispitanika s AEs u članku	2 (3,1)
Veći broj ispitanika sa SAEs u članku	Veći broj ispitanika s AEs u članku	1 (1,6)
Izostanak SAEs naveden u članku	Neusporedivo <sup>d</sup>	4 (6,3)
SAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	
Jednak broj ispitanika sa SAEs u članku	Jednak broj ispitanika s AEs u članku	1 (1,6)
Jednak broj ispitanika sa SAEs u članku	Veći broj ispitanika s AEs u članku	1 (1,6)
Jednak broj ispitanika sa SAEs u članku	Neusporedivo <sup>d</sup>	2 (3,1)
Neusporedivo <sup>d</sup>	Neusporedivo <sup>d</sup>	1 (1,6)
<b>Publicirani teški AEs (engl. <i>severe</i>) i TEAEs<sup>e</sup></b>		<b>1 (1,6)</b>
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	
Izostanak teških AEs naveden u članku	Jednak broj ispitanika s TEAEs u članku	1 (1,6)
<b>Publicirani teški AEs (engl. <i>severe</i>) i nuspojave</b>		<b>1 (1,6)</b>
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	
Izostanak teških AEs naveden u članku	Jednak broj ispitanika za događaj klasificiran kao nuspojava (engl. <i>side effects</i> )	1 (1,6)
<b>Publicirane nuspojave ili neklasificirani događaji</b>		<b>6 (9,4)</b>
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	OAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	
Izostanak SAEs nije izričito naveden u članku	Neusporedivo <sup>d</sup>	4 (6,3)
Objavljen samo stupanj tolerabilnosti	Neusporedivo <sup>d</sup>	1 (1,6)
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	
Izostanak SAEs nije izričito naveden u članku	Jednak broj ispitanika za neklasificirane događaje u članku	1 (1,6)
<b>Publicirane toksičnosti (engl. <i>toxicities</i>)</b>		<b>1 (1,6)</b>
SAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	OAEs ≥ 1 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	
Neusporedivo <sup>d</sup>	Neusporedivo <sup>d</sup>	1 (1,6)
<b>Publicirani sigurnosni problemi (engl. <i>safety concerns</i>)</b>		<b>1 (1,6)</b>
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	OAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	
Izostanak sigurnosnih problema naveden u članku	Izostanak sigurnosnih problema naveden u članku	1 (1,6)

<b>AE terminologija - <i>ClinicalTrials.gov</i><sup>b</sup> vs. članci</b>	<b>Broj (%) ispitivanja</b>
<b>Ne postoji izvještaj o AEs</b>	<b>2 (3,1)</b>
SAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i> OAEs = 0 u <i>ClinicalTrials.gov</i>	
Nije objavljen izvještaj o SAEs u članku    Nije objavljen izvještaj o OAEs u članku	2 (3,1)

*Kratice:* AE, štetni događaj (engl. *adverse event*); OAEs, ostali štetni događaj (engl. *other adverse event*); SAEs, ozbiljni štetni događaji (engl. *serious adverse events*); TEAE, štetni događaj koji je nastao tijekom primjene intervencije (engl. *treatment-emergent adverse event*); TRAEs, štetni događaj za koji je uzročno-posljedična povezanost s liječenjem ocijenjena kao vjerojatna ili sigurna (engl. *treatment-related adverse events*).

<sup>a</sup>Puni tekst jednoga znanstvenoga članka nije bio dostupan (n=64 u analizi).

<sup>b</sup>Rezultati objavljeni u bazi registra *Study Results*, pod registracijskim elementima *Serious Adverse Events* i *Other Adverse Events*.

<sup>c</sup>Štetni događaj definiran je kao svaki štetni i neželjeni znak (uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima), simptom ili bolest u bolesnika ili ispitanika u kliničkome ispitivanju vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji uzročno-posljedično ne mora biti povezan s primjenom lijeka. U slučaju izvještavanja o štetnim događajima u kliničkom ispitivanju, štetni događaji mogu se pojaviti tijekom kliničkoga ispitivanja, bili ili ne povezani s kliničkim ispitivanjem.

<sup>d</sup>Usporedivost između rezultata objavljenih u registru i znanstvenim člancima nije bila moguća u slučaju različitih izvještajnih skupina u dvama izvorima, nejasnome izvještaju o broju ispitanika sa štetnim događajima u članku, navedenome broju ispitanika u svakoj izvještajnoj skupini ili sumarnom izvještaju za više kliničkih ispitivanja u istome članku.

<sup>e</sup>Štetni događaj koji se javlja tijekom primjene intervencije (engl. *treatment-emergent adverse event*) svaki je štetni događaj koji nije bio prisutan prije primjene intervencije, ili je bio prisutan, ali se pogoršao u intenzitetu i frekvenciji nakon primjene intervencije (definicija iz smjernica ICH E9).

<sup>f</sup>Štetni događaj povezan s liječenjem (engl. *treatment-related adverse event*) ili lijekom (engl. *drug-related adverse event*) odnosi se na procjenu uzročnosti od strane istraživača; definira se kao svaki štetni događaj koji je vjerojatno (nastao nakon prekida primjene lijeka) ili sigurno (nastao nakon prekida primjene lijeka, ponovno se javio nakon ponovne primjene) povezan s ispitivanim lijekom.

## 5.2. Kvaliteta opisa farmakološke intervencije

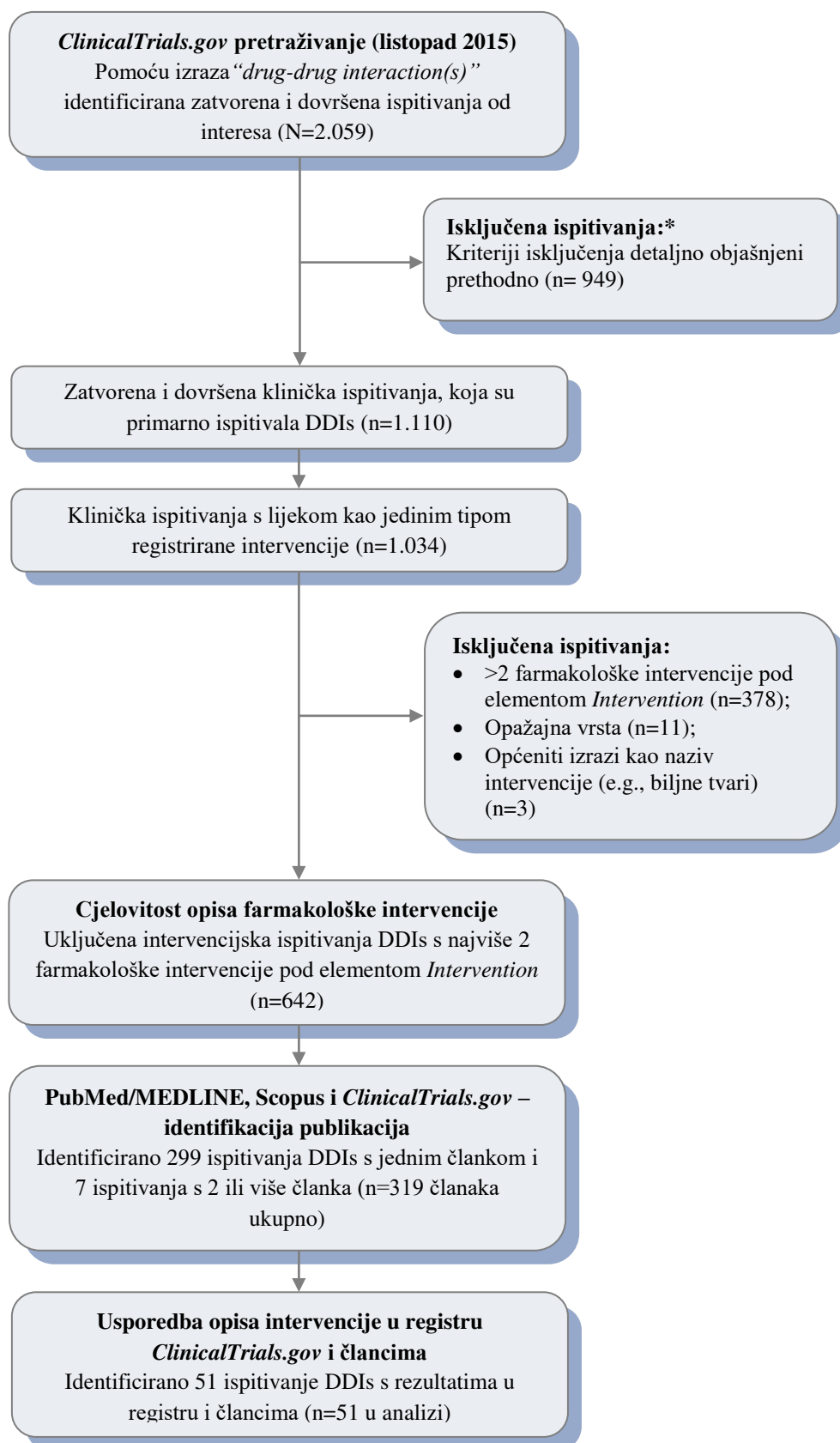
### 5.2.1. Obilježja kliničkih ispitivanja interakcija lijekova s najviše 2 farmakološke intervencije u registru *ClinicalTrials.gov*

Od 1.034 klinička ispitivanja interakcija lijekova koja su imala lijek kao jedini tip intervencije naveden pod registracijskim elementom *Intervention* u bazi *Tabular View* registra *ClinicalTrials.gov* (vidjeti **Tablicu 5**), dodatno smo isključili 392 klinička ispitivanja (37,9%), i to uglavnom zbog istraživanja triju ili više intervencija ili opazajne vrste istraživanja (**Slika 7**). Za preostala 642 klinička ispitivanja interakcija lijekova, identificirali smo ukupno 1.180 farmakoloških intervencija koje su bile zabilježene pod elementom *Intervention* i koje smo uključili u daljnju analizu.

Intervencijska klinička ispitivanja interakcija lijekova od interesa uglavnom su bila bez objavljenih rezultata u bazi rezultata registra *ClinicalTrials.gov* i nakon dvije godine od posljednje provjere (veljača 2017. vs. ožujak 2019. godine). Istraživači su za ukupno osam kliničkih ispitivanja (1,2%) poslali sažetak rezultata administratorima registra, ali do početka 2019. godine još uvijek nije bio javno objavljen na internetskim stranicama registra (engl. *Results Submitted*, vidjeti **Tablicu 2**). Rezultati su bili javno objavljeni za samo 87 od ukupno 642 uključena klinička ispitivanja (13,6%, **Tablica 16**).

Većina kliničkih ispitivanja bila je u statusu faze 1 (n=513, 79,9%) i nije odgovarala definiciji kliničkoga ispitivanja koje obuhvaćaju FDAAA zahtjevi za registraciju protokola i objavljivanje rezultata u registru (n=568, 88,5%, **Tablica 16**). Farmaceutska industrija ponovno se pokazala najčešćim sponzorom kliničkih ispitivanja (74,1%).

Pretraživanjem registra *ClinicalTrials.gov* i elektronskih baza PubMed i Scopus utvrdili smo kako su za ukupno 306 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (47,7%) rezultati bili objavljeni u znanstvenim časopisima; i to za 299 (46,6%) u jednome članku, a za sedam ispitivanja u dva ili više znanstvenih članaka (1,1%, **Tablica 16**).



**Slika 7.** Dijagram toka istraživanja: selekcija kliničkih ispitivanja interakcija lijekova s najviše 2 lijeka pod registriranim intervencijama u registru *ClinicalTrials.gov*. \*Interakcija lijek i: etanol,



marihuana, MDMA, kokain, nikotin (n=67); hrana i sokovi (n=29); dodatci prehrani (n=11); interakcija između dva dodatka prehrani (n=6); promijenjen regrutacijski status (n=2); te pogrešno identificirane riječi “*drug(s)*” ili “*interaction(s)*” u registriranim podacima (n=834).

**Tablica 16.** Obilježja 642 klinička ispitivanja interakcija lijekova s najviše 2 farmakološke intervencije iz registra *ClinicalTrials.gov*

<b>Obilježje istraživanja</b>	<b>Broj (%) ispitivanja</b>
<b>Metoda razvrstavanja:</b>	
Randomizacija	310 (48,3)
Bez randomizacije	188 (29,3)
Podatci nedostaju	144 (22,4)
<b>Intervencijski model:</b>	
Ukriženi	271 (42,2)
Jedna grupa	246 (38,3)
Paralelni	97 (15,1)
Faktorijalni	2 (0,3)
Podatci nedostaju	26 (4,0)
<b>Faza istraživanja:</b>	
Faza 1	513 (79,9)
Faza 2	25 (3,9)
Faza 4	58 (9,0)
Ostale faze (0, 1/2, 2/3, 3)	16 (2,5)
Podatci nedostaju	30 (4,7)
<b>Rezultati u registru:<sup>a</sup></b>	
Poslani, ali nisu još objavljeni <sup>b</sup>	8 (1,2)
Objavljeni	87 (13,6)
Nisu ni poslani niti objavljeni <sup>c</sup>	547 (85,2)
<b>Rezultati u člancima:<sup>a</sup></b>	
Objavljeni <sup>d</sup>	306 (47,7)
Nisu objavljeni	336 (52,3)
<b>Obuhvaćenost ICMJE zahtjevima:</b>	
Obuhvaćena ispitivanja	75 (11,7)
Ispitivanja nisu obuhvaćena <sup>e</sup>	567 (88,3)
<b>Obuhvaćenost FDAAA zahtjevima:</b>	
Obuhvaćena ispitivanja	74 (11,5)
Ispitivanja nisu obuhvaćena <sup>f</sup>	568 (88,5)

*Kratice:* FDAAA, Amandman američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration Amendments Act*); ICMJE, Međunarodna udruga urednika medicinskih časopisa (engl. *International Committee of Medical Journal Editors*).

<sup>a</sup>Izveštavanje u bazi rezultata registra *ClinicalTrials.gov* i znanstvenim člancima zadnji put provjereno u ožujku 2019. godine.

<sup>b</sup>Baza rezultata u registru nazvana *Results Submitted* (vidjeti Tablicu 2)

<sup>c</sup>Baza rezultata u registru nazvana *No Study Results Posted* (detalje vidjeti u Tablici 2).

<sup>d</sup>Ukupno 299 (46,6%) kliničkih ispitivanja s jednim člankom i 7 (1,1%) s dva ili više.

<sup>e</sup>Datum početka kliničkoga ispitivanja (engl. *study start date*, SSD) naveden, klinička ispitivanja zadovoljila vremenski rok za obuhvaćenost ICMJE zahtjevima (SSD 1.7.2005. ili nakon) (n=497), ali: bez podataka o fazi (n=19), u fazi 1 (n=478);

SSD naveden, ali prije 1.7.2005. (n=49);

SSD nije naveden (n=21): bez podataka o fazi (n=9), u fazi 1 (n=11), u fazi 2 (n=1) – zbog manjka podataka, ova klinička ispitivanja klasificiramo kao neobuhvaćena ICMJE zahtjevima.

<sup>f</sup>Datum završetka prikupljanja podataka za primarne mjere ishoda (engl. *primary completion date*, PCD) naveden, klinička ispitivanja zadovoljila vremenski rok za obuhvaćenost FDAAA zahtjevima (PCD nakon 26.12.2007.) (n=445), ali: u fazi 1 (n=430) ili bez podataka o fazi (n=15);

PCD naveden, ali prije 26.12.2007 (n=51);

PCD nije naveden (n=72): u fazi 1 (n=46), bez podataka o fazi (n=11), u fazama različitim od faze 1 (n=15) – zbog manjka podataka, ova klinička ispitivanja klasificiramo kao neobuhvaćena FDAAA zahtjevima.

### 5.2.2. Cjelovitost opisa farmakološke intervencije u registru *ClinicalTrials.gov*

Utvdili smo kako je za ukupno 104 od 642 analizirana klinička ispitivanja interakcija lijekova (16,2%) samo jedan lijek bio naveden pod registracijskim elementom *Intervention* u registru *ClinicalTrials.gov*. Pokazalo se kako nijedan podatak nije bio naveden unutar podelementa *Intervention Description* za petinu kliničkih ispitivanja interakcija lijekova s farmakološkim intervencijama (n=139, 21,7%); postojao je jedino unos za podelement *Intervention Name*.

Među 538 kliničkih ispitivanja (83,8%) koja su imala 2 različite farmakološke intervencije navedene unutar elementa *Intervention*, 54 ispitivanja (10,0%) navelo je oba lijeka pod samo jednim IN podelementom; 22 (4,1%) jedan lijek pod IN, drugi pod ID podelementom; 294 (54,6%) imalo je jasno naveden IN podelement za svaku od dvije intervencije, dok je preostalih 168 kliničkih ispitivanja (31,2%) imalo vrlo kompleksna dva ili više IN podelementa, uglavnom u skladu s istraživačkim skupinama ili sekvencama.

Izuzmu li se iz obzira trgovački naziv, proizvođač i skraćunica vezana uz generički ili međunarodni nezaštićeni naziv lijeka (engl. *International Nonproprietary Name*, INN) prikazani u **Tablici 17**, primjećujemo kako je u registriranom protokolu samo posebni kod korišten za opis 183 intervencije (15,5%), samo generički naziv za 824 intervencije (69,8%), generički naziv i posebni kod za opis 149 intervencija (12,6%), dok ni generički naziv niti posebni kod nisu bili zabilježeni za ukupno 24 farmakološke intervencije (2,0%, **Tablica 17**).

Farmaceutska tvrtka koja je proizvela lijek i trgovački naziv lijeka bili su uglavnom slabo bilježeni u registru (1,8% i 28,3%). Od svih elemenata opisa, najčešće je nedostajala osoba koja je primijenila intervenciju (n=1176, 99,7%, **Tablica 18**).

**Tablica 17.** Identifikacija 1.180 farmakoloških intervencija navedenih u 642 klinička ispitivanja interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov*

Identifikacijski detalj <sup>a</sup>	Broj (%) intervencija
Samo INN	457 (38,7)
Samo posebni kod <sup>b</sup>	179 (15,2)
Samo trgovački naziv	6 (0,5)
Posebni kod + trgovački naziv	3 (0,3)
Posebni kod + proizvođač	1 (0,1)
INN + posebni kod	107 (9,1)
INN + trgovački naziv	231 (19,6)
INN + proizvođač	1 (0,1)
INN + INN skraćenica <sup>c</sup>	75 (6,4)
INN + INN skraćenica + posebni kod	6 (0,5)
INN + INN skraćenica + trgovački naziv	42 (3,6)
INN + INN skraćenica + proizvođač	1 (0,1)
INN + posebni kod + trgovački naziv	32 (2,7)
INN + posebni kod + proizvođač	1 (0,1)
INN + trgovački naziv + proizvođač	11 (0,9)
INN + INN skraćenica + posebni kod + trgovački naziv	3 (0,3)
INN + INN skraćenica + trgovački naziv + proizvođač	6 (0,5)
Samo farmakološka podskupina ili slično <sup>d</sup>	3 (0,3)
Placebo	15 (1,3)

*Kratice:* INN, međunarodni nezaštićeni ili generički naziv lijeka (engl. *International Nonproprietary Name*).

<sup>a</sup>Podatci ekstrahirani iz odjeljka *Descriptive Information* u registru.

<sup>b</sup>Specifična kombinacija slova i brojeva dodijeljena lijeku od strane proizvođača, kao primjerice ASP2151 ili GSK1349572.

<sup>c</sup>Kombinacija slova ili pojedino slovo umjesto INN-a, kao RIF ili R za rifampin.

<sup>d</sup>Pojmovi kao “antikonvulziv” ili skupina vezana uz mehanizam djelovanja kao “GK aktivator”.

**Tablica 18.** Opis prvih 6 stavki iz TIDieR popisa unutar odjeljka *Descriptive Information* za 1.180 farmakoloških intervencija iz 642 klinička ispitivanja DDIs

<b>TIDieR stavka</b>	<b>Komponenta opisa intervencije</b>	<b>Broj (%) intervencija</b>
TIDieR stavka 1	<b>Generički naziv (INN):</b>	
	Navedeno	973 (82,5)
	Placebo	15 (1,3)
	Nije navedeno <sup>a</sup>	192 (16,3)
	<b>Posebni kod:<sup>b</sup></b>	
	Navedeno	332 (28,1)
	Nije navedeno	833 (70,6)
TIDieR stavka 2	<b>Obrazloženje, teorijska podloga ili cilj:</b>	
	Navedeno samo ispitivanje DDI	24 (2,0)
	Navedeni samo istraživački ishodi <sup>c</sup>	668 (56,6)
	Navedena teorijska podloga ili cilj	488 (41,4)
TIDieR stavka 3	<b>Trgovački naziv:</b>	
	Navedeno	334 (28,3)
	Placebo	15 (1,3)
	Nije navedeno <sup>d</sup>	831 (70,4)
	<b>Proizvođač:</b>	
	Navedeno	21 (1,8)
	Placebo	15 (1,3)
	Nije navedeno <sup>e</sup>	1.144 (96,9)
	<b>Farmaceutska formulacija:</b>	
	Navedeno precizno	453 (38,4)
	Nejasno ili nedovoljno detalja <sup>f</sup>	11 (0,9)
Nije navedeno	716 (60,7)	
TIDieR stavka 4	<b>Procedura:</b>	
	Navedeno	191 (16,2)
	Nije navedeno	989 (83,8)

TIDieR stavka	Komponenta opisa intervencije	Broj (%) intervencija
TIDieR stavka 5	<b>Osoba koja primjenjuje intervenciju:</b>	
	Izričito navedeno <sup>e</sup>	4 (0,3)
	Nije navedeno	1.176 (99,7)
TIDieR stavka 6	<b>Put primjene:</b>	
	Navedeno jasno	673 (57,0)
	Navedena samo farmaceutska formulacija	150 (12,7)
	Put nije naveden, neprikladni podatci o farmaceutskoj formulaciji <sup>f</sup>	6 (0,5)
	Nije navedeno	351 (29,7)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); INN, međunarodni nezaštićeni ili generički naziv lijeka (engl. *International Nonproprietary Name*); TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

<sup>a</sup>Samo farmakološka podskupina ili skupina koja se odnosi na mehanizam djelovanja navedena za 3 lijeka (pojmovi kao GK aktivator i antiepileptici).

<sup>b</sup>Specifična kombinacija slova i brojeva, kao primjerice GSK1349572, gdje slova mogu, ali ne moraju, predstavljati skraćenicu za farmaceutsku tvrtku (npr. GlaxoSmithKline).

<sup>c</sup>Farmakokinetika, farmakodinamika, sigurnost, tolerabilnost ili učinkovitost.

<sup>d</sup>Među ovih 831 intervencija, 21,5% imalo je samo posebni kod naveden u registru, 78,0% INN, jedino ili uz naveden kod ili podatak o proizvođaču, 0,4% farmakološku podskupinu i 0,1% posebni kod i proizvođača.

<sup>e</sup>Među ovih 1.144 intervencija, 15,6% imalo je samo posebni kod naveden u registru, 83,3% INN, jedino ili uz naveden kod ili trgovački naziv, 0,8% trgovački naziv, jedino ili uz posebni kod, i 0,3% samo farmakološku podskupinu.

<sup>f</sup>Navedene informacije kao čvrsta formulacija (npr. NCT01292993); 1T, što se vjerojatno odnosi na broj tableta (npr. NCT02387619); otopina ili suspenzija, bez ijednog drugog detalja ili podatka o putu primjene (npr. NCT02233244); ili različite farmaceutske formulacije navedene unutar podelementa *Intervention Name* i podelementa *Intervention Description* (npr. NCT00621101).

<sup>g</sup>Jasno navedeno, ali korišteni općeniti pojmovi kao istraživači (n=1), pružatelj skrbi (engl. *care provider*) (n=2) ili osoblje istraživačkoga centra (n=1).

Podatci o farmaceutskoj formulaciji nisu bili navedeni u registru *ClinicalTrials.gov* za više od polovine analiziranih intervencija (n=716, 60,7%). Podatci i o farmaceutskoj formulaciji i o putu primjene izostali su iz registriranoga protokola za ukupno 29,7% farmakoloških intervencija (n=351, **Tablica 19**). Za četvrtinu farmakoloških intervencija istraživači su pak u registru objavili oba podatka (n=303, 25,7%, **Tablica 19**).

**Tablica 19.** Podatci o farmaceutskoj formulaciji i putu primjene navedeni za 1.180 farmakoloških intervencija u 642 klinička ispitivanja DDIIs iz registra *ClinicalTrials.gov*

<b>Formulacija i put primjene u registru</b>	<b>Broj (%) intervencija</b>
Nisu navedeni ni put primjene niti formulacija	351 (29,7)
Naveden samo put primjene	365 (30,9)
Navedena samo formulacija	150 (12,7)
Navedeni i put primjene i formulacija	303 (25,7)
Naveden put primjene, neprikladni podatci o formulaciji <sup>a</sup>	5 (0,4)
Put primjene nije naveden, neprikladni podatci o formulaciji <sup>a</sup>	6 (0,5)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*).

<sup>a</sup>Navedene informacije kao čvrsta formulacija (npr. NCT01292993); 1T, što se vjerojatno odnosi na broj tableta (npr. NCT02387619); otopina ili suspenzija bez ijednog drugog detalja ili podatka o putu primjene (npr. NCT02233244); ili nepodudarna formulacija unutar podelementa *Intervention Name* i *Intervention Description* (npr. NCT00621101).

Što se tiče puta primjene farmakoloških intervencija, pokazalo se kako je oralni put bio najčešće predmet istraživanja interakcija lijekova (n=593, 50,3%), zatim intravenski (n=43, 3,6%, **Tablica 20**), uzme li se u obzir 673 intervencije (57,0%) za koje su postojali jasno navedeni podatci u odjeljku *Descriptive Information* registra *ClinicalTrials.gov*. Tablete (n=284, 24,1%) i kapsule (n=75, 6,4%) bile su najčešći dozirni oblik ispitivanih intervencija.

**Tablica 20.** Detaljniji prikaz podataka o putu primjene navedenih u registru *ClinicalTrials.gov* za 1.180 farmakoloških intervencija iz kliničkih ispitivanja DDIs

Put primjene	Broj (%) intervencija
Oralno	593 (50,3)
Intravenski	43 (3,6)
Supkutano	7 (0,6)
Inhalacijski	6 (0,5)
Vaginalno	4 (0,3)
Transmukozno	3 (0,3)
Intramuskularno	2 (0,2)
Intrauterino	1 (0,1)
Intraokularno	1 (0,1)
Topikalno	1 (0,1)
Kombinirano	12 (1,0)
Navedena samo formulacija	150 (12,7)
Neprikladni podatci o formulaciji <sup>a</sup>	6 (0,5)
Nije navedeno	351 (29,7)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*).

<sup>a</sup>Navedene informacije kao čvrsta formulacija (npr. NCT01292993); 1T, što se vjerojatno odnosi na broj tableta (npr. NCT02387619); otopina ili suspenzija bez ijednog drugog detalja ili podatka o putu primjene (npr. NCT02233244); ili nepodudarna formulacija unutar podelementa *Intervention Name* i *Intervention Description* (npr. NCT00621101).

Iako je većina intervencija bila bez ikakvih podataka o istraživačkoj lokaciji unutar odjeljka *Descriptive Information* (n=841, 71,3%), informacija o državi u kojoj je kliničko ispitivanje bilo provedeno ipak je postojala, ali unutar odjeljka *Recruitment Information* (n=1.059, 89,7%, **Tablica 21**). Doze primijenjene ispitanicima bile su navedene za većinu intervencija (n=835, 70,8%).



Međutim, ukupno 198 intervencija (16,8%) nije imalo nikakve podatke o intervalu doziranja u registru *ClinicalTrials.gov*.

**Tablica 21.** Opis posljednjih 6 stavki iz TIDieR popisa unutar registra *ClinicalTrials.gov* za 1.180 farmakoloških intervencija iz 642 klinička ispitivanja DDI<sup>a</sup>

<b>TIDieR stavka</b>	<b>Komponenta opisa intervencije</b>	<b>Broj (%) intervencija</b>
TIDieR stavka 7	<b>Istraživačka lokacija:</b>	
	Precizno opisano	143 (12,1)
	Naveden samo broj istraživačkih centara	157 (13,3)
	Navedeni država, grad ili nacionalnost <sup>b</sup>	32 (2,7)
	Država/nacionalnost uz broj centara	7 (0,6)
	Podatci nedostaju	841 (71,3)
TIDieR stavka 8	<b>Doza:</b>	
	Navedeno	835 (70,8)
	Placebo	15 (1,3)
	Nije navedeno <sup>c</sup>	330 (28,0)
	<b>Interval doziranja:</b>	
	Navedeno precizno	568 (48,1)
	Navedena jedino ukupna dnevna doza <sup>d</sup>	51 (4,3)
	Jednostruka doza kao jedini korišteni termin	246 (20,8)
	Višestruka ili ponavljana doza sa ili bez jednostruke doze kao korišteni termini	106 (9,0)
	Nejasni podatci <sup>e</sup>	11 (0,9)
	Podatci nedostaju <sup>f</sup>	198 (16,8)
	<b>Trajanje primjene:</b>	
	Navedeno jasno	774 (65,6)
	Jednostruka, višestruka ili ponavljana doza, bez jasno navedenih dana primjene	209 (17,7)
	Nejasni podatci <sup>g</sup>	8 (0,7)
Podatci nedostaju	189 (16,0)	

TIDieR stavka	Komponenta opisa intervencije	Broj (%) intervencija
TIDieR stavka 9	<b>Planirane individualne promjene intervencije:</b>	
	Navedeno	93 (7,9)
	Nije primjenjivo	1.087 (92,1)
TIDieR stavka 10	<b>Promjene intervencije na razini svih ispitanika:</b>	
	Drukčija doza navedena u bazi <i>Study results</i> <sup>h</sup>	2 (0,2)
	Nije primjenjivo	1.178 (99,8)
TIDieR stavka 11	<b>Planirane strategije za adherenciju:</b>	
	Navedeno <sup>i</sup>	10 (0,8)
	Nije navedeno	1.170 (99,2)
TIDieR stavka 12	<b>Ispitanici koji nisu prošli cijeli protokol:</b>	
	Svi su ispitanici prošli cijeli protokol	49 (4,2)
	Odstupanje od protokola među navedenim razlozima <sup>j</sup>	32 (2,7)
	Povlačenje ispitanika zbog drugih razloga ili razlozi nisu navedeni	85 (7,2)
	Podatci nedostaju <sup>k</sup>	1.014 (85,9)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

<sup>a</sup>Sve stavke ekstrahirane su iz odjeljka *Descriptive Information* baze *Tabular View*, dok su podatci o stavkama 10 i 12 prikupljeni iz baze *Study Results*, budući da mogu biti opisane tek nakon završene provedbe kliničkog ispitivanja.

<sup>b</sup>Za ukupno 1.059 intervencija (89,7%) država provedbe ispitivanja bila je navedena unutar odjeljka *Recruitment Information* baze *Tabular View* u registru.

<sup>c</sup>Za 24 intervencije (2,0%) stabilna terapijska primjena bila je navedena pod kriterijima uključenja ili je doziranje bilo specifično, kao za antikoagulanse varfarin ili heparin. Uzimajući u obzir svih 330 intervencija bez podataka o dozi, 48,8% intervencija imalo je naveden INN; 18,8% samo kod; 12,4% INN i kod; 0,3% samo farmakološku podskupinu; i 19,7% trgovački naziv, sa ili bez INN i/ili koda.

<sup>d</sup>Samo ukoliko je uz dozu bio jasno naveden termin „dnevno“.

<sup>e</sup>Uglavnom se odnosi na nejasne izraze kao broj doza (npr. NCT01112670) ili tableta (npr. NCT01525511); ili pak nepodudarne intervale doziranja za isti terapijski period u različitim elementima odjeljka *Descriptive Information* (npr. NCT01080651).

<sup>f</sup>Za 17 intervencija (1,4%) stabilna terapijska primjena bila je navedena pod kriterijima uključenja ili je doziranje bilo specifično, kao za varfarin ili heparin.

<sup>g</sup>Informacije kao nepodudarno trajanje primjene u različitim elementima (npr. NCT01991327) ili samo naveden broj doza, što može implicirati broj dana primjene (npr. NCT01112670).

<sup>h</sup>Omeprazol 80 mg u odjeljku *Descriptive Information* (DI) vs. 40 mg u bazi rezultata (NCT01303445); midazolam 6 mg u odjeljku DI vs. 20 mg i 6 mg u bazi rezultata (NCT01989169).

<sup>i</sup>Telefonski kontakt (n=2), dnevnik primjene lijekova (n=4), farmaceutski spremnik s posebnim elektroničkim nadzorom ugrađenim u zatvarač (n=1), primjena intervencije u prisustvu istraživača (n=1) i mogućnost prilagodbe za ispitanike s problemima u pridržavanju protokola (n=2).

<sup>j</sup>Kršenje protokola, odbijanje pridržavanja svih postavljenih zahtjeva tijekom provedbe kliničkoga ispitivanja, propuštena doza lijeka, slaba suradljivost ili nesuradljivost.

<sup>k</sup>Sažetak rezultata nije poslan, ili je poslan, ali još nije javno objavljen za 555 kliničkih ispitivanja (86,4%) s ukupno 1.014 registriranih farmakoloških intervencija

### **5.2.3. Opis farmakološke intervencije u registracijskim elementima odjeljka *Descriptive Information* registra *ClinicalTrials.gov***

Ukoliko je trgovački naziv postojao u registru, najčešće je bio naveden pod elementom *Intervention* (n=199, 59,6%). Određeni podatci o putu primjene, intervalu doziranja i trajanju primjene intervencije bili su za otprilike petinu intervencija navedeni u jednom ili nekoliko registracijskih elemenata unutar odjeljka *Descriptive Information*, ali ne i pod elementima *Intervention* ili *Study Arms*, gdje je to bilo više očekivano (18,4%, 20,0% i 19,9%, **Tablica 22**). Za 39 (3,3%) intervencija precizne informacije o putu primjene otkrivene su isključivo unutar elemenata *Brief Title* ili *Official Title* (npr. NCT01825850).

Za 27 (4,2%) kliničkih ispitivanja interakcija lijekova pokazalo se kako placebo uopće nije bio klasificiran kao intervencija pod elementom *Intervention*, ali njegova se primjena svejedno spominjala unutar odjeljka *Descriptive Information*, i to ponajviše pod elementom *Official Title* (40,7%). Osim toga, u registriranim podacima za 121 kliničko ispitivanje (18,8%) bili su zabilježeni i drugi lijekovi, koji uopće nisu bili navedeni pod elementom *Intervention*, ali su svejedno primjenjivani ispitanicima kao intervencije. Među ovim ispitivanjima, samo njih 43 (35,5%) navelo je trenutnu primjenu ovih lijekova pod kriterijima uključenja.

**Tablica 22.** Registracijski elementi odjeljka *Descriptive Information* s pojedinim komponentama opisa 1.180 farmakoloških intervencija iz 642 klinička ispitivanja DDIs

<b>Registracijski element<sup>a</sup></b>	<b>Broj (%) intervencija</b>
<b>Farmaceutska formulacija:</b>	
Jedan element:	
<i>Intervention</i>	222 (18,8)
<i>Study Arms</i>	36 (3,1)
Ostali	56 (4,7)
Dva ili više elementa:	
Uključujući I ili SA	142 (12,0)
Bez I ili SA	8 (0,7)
Podatci nedostaju	716 (60,7)
<b>Put primjene:</b>	
Jedan element:	
<i>Intervention</i>	287 (24,3)
<i>Study Arms</i>	53 (4,5)
Ostali	145 (12,3)
Dva ili više elementa:	
Uključujući I ili SA	272 (23,1)
Bez I ili SA	72 (6,1)
Podatci nedostaju	351 (29,7)
<b>Doza:</b>	
Jedan element:	
<i>Intervention</i>	228 (19,3)
<i>Study Arms</i>	63 (5,3)
Ostali	73 (6,2)
Dva ili više elementa:	
Uključujući I ili SA	460 (39,0)
Bez I ili SA	11 (0,9)
Podatci nedostaju	345 (29,2)

<b>Registracijski element<sup>a</sup></b>	<b>Broj (%) intervencija</b>
<b>Interval doziranja:</b>	
Jedan element:	
<i>Intervention</i>	198 (16,8)
<i>Study Arms</i>	94 (8,0)
Ostali	173 (14,7)
Dva ili više elementa:	
Uključujući I ili SA	454 (38,5)
Bez I ili SA	63 (5,3)
Podatci nedostaju	198 (16,8)
<b>Trajanje primjene:</b>	
Jedan element:	
<i>Intervention</i>	239 (20,3)
<i>Study Arms</i>	156 (13,2)
Ostali	191 (16,2)
Dva ili više elementa:	
Uključujući I ili SA	361 (30,6)
Bez I ili SA	44 (3,7)
Podatci nedostaju	189 (16,0)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); I, engl. *Intervention* (registracijski element odjeljka *Descriptive Information* u registru); SA, engl. *Study Arms* (registracijski element odjeljka *Descriptive Information* u registru *ClinicalTrials.gov*).

<sup>a</sup>Registracijski elementi unutar odjeljka *Descriptive Information* registra *ClinicalTrials.gov* pod sljedećim nazivima: *Brief Title*, *Official Title*, *Brief Summary*, *Detailed Description*, *Condition*, *Intervention*, *Study Arms* (raspored ovih elemenata u registru detaljno prikazan u Tablici 2).

#### **5.2.4. Usporedba opisa farmakološke intervencije u registru *ClinicalTrials.gov* i znanstvenim člancima**

Od 87 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (13,6%) koja su imala sažetak rezultata objavljen u registru *ClinicalTrials.gov*, 52 (59,8%) ispitivanja imala su rezultate objavljene i u znanstvenim časopisima. Budući da puni tekst za jedan članak nije bio dostupan, analizirali smo na kraju registrirane i publicirane podatke za ukupno 51 ispitivanje i njihovih 96 farmakoloških intervencija, koje su bile navedene pod elementom *Intervention*.

U registru su postojali podatci o generičkom nazivu lijeka i posebnom kodu (**Tablica 23**) za ukupno 12 (12,5%) farmakoloških intervencija, ali za njih 10 (10,4%) samo je INN objavljen u članku.

Iako su teorijska podloga ili hipoteze koje su prethodile istraživanju interakcija lijekova jasno objašnjeni u znanstvenim člancima za 39 intervencija (40,6%), u registru su zabilježeni jedino istraživački ishodi, kao što su farmakokinetika, farmakodinamika, sigurnost, tolerabilnost ili učinkovitost (**Tablica 24**).

Proizvođač je lijeka kao element opisa intervencije češće bio naveden u znanstvenom članku nego zabilježen u registru *ClinicalTrials.gov* (45,8% vs. 5,2%). Podatci o farmaceutskoj formulaciji izostavljeni su iz podataka objavljenih u znanstvenim časopisima za ukupno 42 (43,8%) farmakološke intervencije (**Tablica 25**).

**Tablica 23.** Usporedba TIDieR stavke 1 objavljene u registru i znanstvenim časopisima za 96 farmakoloških intervencija iz 51 kliničkoga ispitivanja DDIs<sup>a</sup>

TIDieR stavka	Opis intervencije – registar <sup>b</sup> vs. članci	Broj (%) intervencija
TIDieR stavka 1	<b>Generički naziv (INN):</b>	
	Podudarno u registru i članku	87 (90,6)
	U registru monokomponentni lijek, u članku fiksna kombinacija <sup>c</sup>	1 (1,0)
	Navedeno samo u članku	7 (7,3)
	Nije navedeno ni u registru niti u članku	1 (1,0)
	<b>Posebni kod:</b>	
	Podudarno u registru i članku	9 (9,4)
	Navedeno samo u registru	11 (11,5)
	Navedeno samo u članku	1 (1,0)
	Nije navedeno ni u registru niti u članku	75 (78,1)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); INN, međunarodni nezaštićeni ili generički naziv lijeka (engl. *International Nonproprietary Name*); TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

<sup>a</sup>Ukupno su 52 klinička ispitivanja interakcija lijekova imala rezultate objavljene i u registru i u znanstvenim časopisima, ali puni tekst jednoga članka nije bio dostupan (n=51 u analizi).

<sup>b</sup>Podatci ekstrahirani iz odjeljka *Descriptive Information* baze *Tabular View*.

<sup>c</sup>Registrirani buprenorfin vs. buprenorfin/nalokson kao fiksna kombinacija navedena u objavljenome znanstvenom članku (NCT00858962).

**Tablica 24.** Usporedba TIDieR stavke 2 objavljene u registru i znanstvenim časopisima za 96 farmakoloških intervencija iz 51 kliničkoga ispitivanja DDIs<sup>a</sup>

TIDieR stavka	Opis intervencije – registar <sup>b</sup> vs. članci	Broj (%) intervencija
TIDieR stavka 2	<b>Obrazloženje, teorijska podloga ili cilj:</b>	
	Teorijska podloga ili obrazloženje navedeni u članku	96 (100,0)
	Navedeno samo ispitivanje DDI u registru	4 (4,2)
	Navedeni samo istraživački ishodi u registru <sup>c</sup>	39 (40,6)
	Teorijska podloga ili obrazloženje u registru	53 (55,2)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

<sup>a</sup>Ukupno su 52 klinička ispitivanja interakcija lijekova imala rezultate objavljene i u registru i u znanstvenim časopisima, ali puni tekst jednoga članka nije bio dostupan (n=51 u analizi).

<sup>b</sup>Podatci ekstrahirani iz odjeljka *Descriptive Information* baze *Tabular View*.

<sup>c</sup>Zabilježeni ishodi kao farmakokinetika, farmakodinamika, sigurnost, tolerabilnost ili pak učinkovitost.



**Tablica 25.** Usporedba TIDieR stavke 3 objavljene u registru i znanstvenim časopisima za 96 farmakoloških intervencija iz 51 kliničkoga ispitivanja DDIs<sup>a</sup>

TIDieR stavka	Opis intervencije – registar <sup>b</sup> vs. članci	Broj (%) intervencija
TIDieR stavka 3	<b>Trgovački naziv:</b>	
	Podudarno u registru i članku	20 (20,8)
	U oba izvora, ali u članku samo kao referenca <sup>c</sup>	13 (13,5)
	Navedeno samo u registru	13 (13,5)
	Navedeno samo u članku, jasno	13 (13,5)
	Navedeno samo u članku, ali kao referenca <sup>c,d</sup>	8 (8,3)
	Nije navedeno ni u registru niti u članku	29 (30,2)
	<b>Proizvođač:</b>	
	Navedeno samo u registru	1 (1,0)
	U oba izvora, ali u članku samo kao referenca <sup>c</sup>	1 (1,0)
	U oba izvora, ali u članku drukčiji proizvođač kao referenca <sup>c</sup>	3 (3,1)
	Navedeno samo u članku, jasno	44 (45,8)
	Navedeno samo u članku, ali kao referenca <sup>c</sup>	13 (13,5)
	Nije navedeno ni u registru niti u članku	34 (35,4)
	<b>Farmaceutska formulacija:</b>	
	Podudarno u registru i članku	31 (32,3)
	U oba izvora, ali u članku općenitiji izraz <sup>e</sup>	1 (1,0)
	U oba izvora, ali u članku samo kao referenca <sup>c</sup>	6 (6,3)
	U oba izvora, ali u članku drukčija formulacija kao referenca <sup>c,f</sup>	1 (1,0)
	Navedeno samo u registru	18 (18,8)
	Navedeno samo u članku, jasno	14 (14,6)
	Navedeno samo u članku, ali kao referenca <sup>c</sup>	1 (1,0)
	Nije navedeno ni u registru niti u članku	24 (25,0)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

<sup>a</sup>Ukupno su 52 klinička ispitivanja interakcija lijekova imala rezultate objavljene i u registru i u znanstvenim časopisima, ali puni tekst jednoga članka nije bio dostupan (n=51 u analizi).

<sup>b</sup>Podatci ekstrahirani iz odjeljka *Descriptive Information* baze *Tabular View*.

<sup>c</sup>Odnosi se na Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*, SmPC) Europske agencije za lijekove, ili dokumente američke Agencije za hranu i lijekove naslovljene Uputa o lijeku (engl. *Package Insert/Prescribing Information*, PI), Sigurnosne informacije za zdravstvene radnike ili FDA *Briefing Document*.

<sup>d</sup>Kao npr. nepostojanje trgovačkoga naziva u registru vs. Informacije FDA-e za zdravstvene radnike za kolhicin trgovačkoga naziva Colcrys®, što se spominje samo u odjeljku *References* u članku (NCT00984061).

<sup>e</sup>“Sirup” u registru vs. izraz “tekućina za oralnu primjenu” u članku (NCT00952653).

<sup>f</sup>Tablete boceprevira u registru vs. “Vitreliis® (boceprevir) kapsule, uputa o lijeku” – zabilježeno samo u odjeljku *References* objavljenog znanstvenog članka (NCT01427504).

Procedure važne za primjenu intervencije jasno su i podudarno opisane u oba izvora za samo 13 intervencija (13,5%, **Tablica 26**), a put primjene za malo manje od polovine (41,7%, **Tablica 27**).

**Tablica 26.** Usporedba TIDieR stavke 4 objavljene u registru i znanstvenim časopisima za 96 farmakoloških intervencija iz 51 kliničkoga ispitivanja DDIs<sup>a</sup>

TIDieR stavka	Opis intervencije – registar <sup>b</sup> vs. članci	Broj (%) intervencija
TIDieR stavka 4	<b>Procedure:</b>	
	Podudarno u registru i članku	13 (13,5)
	U oba izvora, ali detaljnije u članku	10 (10,4)
	Navedeno samo u registru	12 (12,5)
	Navedeno samo u članku	42 (43,8)
	Nije navedeno ni u registru niti u članku	19 (19,8)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

<sup>a</sup>Ukupno su 52 klinička ispitivanja interakcija lijekova imala rezultate objavljene i u registru i u znanstvenim časopisima, ali puni tekst jednoga članka nije bio dostupan (n=51 u analizi).

<sup>b</sup>Podatci ekstrahirani iz odjeljka *Descriptive Information* baze *Tabular View*.

**Tablica 27.** Usporedba TIDieR stavki 5 i 6 objavljenih u registru i znanstvenim časopisima za 96 farmakoloških intervencija iz 51 kliničkoga ispitivanja DDIs<sup>a</sup>

TIDieR stavka	Opis intervencije – registar <sup>b</sup> vs. članci	Broj (%) intervencija
TIDieR stavka 5	<b>Osoba koja primjenjuje intervenciju:</b>	
	Navedeno samo u članku <sup>c</sup>	7 (7,3)
	Nije navedeno ni u registru niti u članku	89 (92,7)
TIDieR stavka 6	<b>Put primjene:</b>	
	Put primjene naveden u registru	
	Put primjene naveden i u članku	40 (41,7)
	Put primjene naveden u članku neizravno <sup>d</sup>	4 (4,2)
	Ni formulacija niti put primjene nisu u članku	2 (2,1)
	Samo formulacija navedena u registru	
	Put primjene naveden u članku jasno	22 (22,9)
	Put primjene naveden u članku neizravno <sup>d</sup>	2 (2,1)
	Samo formulacija u članku također	2 (2,1)
	Ni formulacija niti put primjene nisu u članku	2 (2,1)
	Ni formulacija niti put primjene nisu u registru	
	Put primjene naveden u članku jasno	18 (18,8)
	Put primjene naveden u članku neizravno <sup>d</sup>	2 (2,1)
Samo formulacija u članku	2 (2,1)	

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

<sup>a</sup>Ukupno su 52 klinička ispitivanja interakcija lijekova imala rezultate objavljene i u registru i u znanstvenim časopisima, ali puni tekst jednoga članka nije bio dostupan (n=51 u analizi).

<sup>b</sup>Podatci ekstrahirani iz odjeljka *Descriptive Information* baze *Tabular View*.

<sup>c</sup>Izrazi kao istraživačko osoblje (n=4), farmaceut (n=2) ili medicinska sestra (n=1).

<sup>d</sup>U registru put primjene jasno naveden, navedena samo farmaceutska formulacija ili pak nije naveden nikakav podatak, dok su u znanstvenome članku korišteni izrazi kao “ukupni klirens oralno primijenjenog lijeka” ili “oralna bioraspodivost” (npr. NCT01340196).

Za petinu farmakoloških intervencija nisu bili navedeni ama baš nikakvi podatci o istraživačkoj lokaciji ni u registru *ClinicalTrials.gov* niti u objavljenim znanstvenim člancima (n=19, 19,8%, **Tablica 28**). Precizno navedene i podudarne informacije o trajanju primjene utvrđene su u oba analizirana izvora za većinu lijekova kao intervencija (n=67, 69,8%, **Tablica 29**). Individualizirane promjene intervencije, kao ni promjene intervencije na razini svih ispitanika tijekom provedbe kliničkoga ispitivanja uglavnom nisu postojale (**Tablica 30**).

**Tablica 28.** Usporedba TIDieR stavke 7 objavljene u registru i znanstvenim časopisima za 96 farmakoloških intervencija iz 51 kliničkoga ispitivanja DDIs<sup>a</sup>

TIDieR stavka	Opis intervencije – registar <sup>b</sup> vs. članci	Broj (%) intervencija
TIDieR stavka 7	<b>Istraživačka lokacija:</b>	
	Opisano detaljno u oba izvora	9 (9,4)
	Precizno navedeno u registru, nikakvi ili nedovoljni podatci <sup>c</sup> u članku	14 (14,6)
	Precizno navedeno u članku, nikakvi ili nedovoljni podatci <sup>c</sup> u registru	54 (56,3)
	Nikakvi ili nedovoljni podatci <sup>c</sup> u oba izvora	19 (19,8)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

<sup>a</sup>Ukupno su 52 klinička ispitivanja interakcija lijekova imala rezultate objavljene i u registru i u znanstvenim časopisima, ali puni tekst jednoga članka nije bio dostupan (n=51 u analizi).

<sup>b</sup>Podatci ekstrahirani iz odjeljka *Descriptive Information* baze *Tabular View*.

<sup>c</sup>Podatci kao broj istraživačkih centara (engl. *single* ili *multiple-center*), država u kojoj se provodilo istraživanje, grad ili pak nacionalnost uključenih ispitanika.

**Tablica 29.** Usporedba TIDieR stavke 8 objavljene u registru i znanstvenim časopisima za 96 farmakoloških intervencija iz 51 kliničkoga ispitivanja DDIs<sup>a</sup>

TIDieR stavka	Opis intervencije – registar <sup>b</sup> vs. članci	Broj (%) intervencija
TIDieR stavka 8	<b>Doza:</b>	
	Podudarno u registru i članku	84 (87,5)
	Drukčija informacija u članku <sup>c</sup>	2 (2,1)
	Navedeno samo u članku <sup>d</sup>	10 (10,4)
	<b>Interval doziranja:</b>	
	Navedeno precizno u registru	
	Podudarno u članku	59 (61,5)
	Samo dnevna doza navedena u registru	
	Interval doziranja naveden jasno u članku	2 (2,1)
	Jednostruka doza kao jedini izraz u registru	
	Jednaki izraz u članku	21 (21,9)
	Višestruka doza kao jedini izraz u registru	
	Interval doziranja naveden jasno u članku	4 (4,2)
	Nejasni podatci u registru	
	Interval doziranja naveden jasno u članku	2 (2,1)
	Podatci nedostaju u registru	
	Interval doziranja naveden u članku	7 (7,3)
	Samo dnevna doza navedena u članku	1 (1,0)
	<b>Trajanje primjene:</b>	
	Navedeno jasno u registru	
	Podudarno u članku	67 (69,8)
	Interval u članku unutar registriranoga, ali kraći <sup>e</sup>	2 (2,1)
	Drukčije trajanje primjene u članku	2 (2,1)
	Nejasni podatci u registru	
	Trajanje primjene navedeno jasno u članku	2 (2,1)
	Podatci nedostaju u registru <sup>f</sup>	
	Navedeno u članku	23 (24,0)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

<sup>a</sup>Ukupno su 52 klinička ispitivanja interakcija lijekova imala rezultate objavljene i u registru i u znanstvenim časopisima, ali puni tekst jednoga članka nije bio dostupan (n=51 u analizi).

<sup>b</sup>Podatci ekstrahirani iz odjeljka *Descriptive Information* baze *Tabular View*.

<sup>c</sup>Doziranje otopine za infuziju temeljeno na tjelesnoj težini bolesnika vs. ciljne koncentracije u plazmi i na mjestu djelovanja intervencije u pripadajućem članku.

<sup>d</sup>Za dvije od 10 intervencija bez navedene doze u odjeljku *Descriptive Information* registra, stabilna terapijska primjena spomenuta pod kriterijima uključenja.

<sup>e</sup>“Najmanje 4 dana do najviše 14 dana” u registru vs. “6 ili 7 dana” kao trajanje primjene intervencije navedeno u znanstvenome članku (NCT00858962).

<sup>f</sup>Za 15 od ove 23 intervencije (65,2%) primjena jednostruke, višestrukih ili ponovljenih doza bez jasno navedenih dana primjene u registru.

**Tablica 30.** Usporedba TIDieR stavki 9 i 10 objavljenih u registru i znanstvenim časopisima za 96 farmakoloških intervencija iz 51 kliničkoga ispitivanja DDIs<sup>a</sup>

TIDieR stavka	Opis intervencije – registar <sup>b</sup> vs. članci	Broj (%) intervencija
TIDieR stavka 9	<b>Planirane individualne promjene intervencije:</b>	
	Podudarno u registru i članku	9 (9,4)
	Nije primjenjivo uz oba izvora	87 (90,6)
TIDieR stavka 10	<b>Promjene intervencije na razini svih ispitanika:</b>	
	Nepodudarna doza među dvije baze registra, doza u članku kao unutar odjeljka DI <sup>c</sup>	1 (1,0)
	Nije primjenjivo u oba izvora	95 (99,0)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); DI, odjeljak *Descriptive Information* u registru *ClinicalTrials.gov*; TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

<sup>a</sup>Ukupno su 52 klinička ispitivanja interakcija lijekova imala rezultate objavljene i u registru i u znanstvenim časopisima, ali puni tekst jednoga članka nije bio dostupan (n=51 u analizi).

<sup>b</sup>Podatci za stavku 9 ekstrahirani iz odjeljka *Descriptive Information* baze *Tabular View*, dok su podatci za stavku 10 ekstrahirani iz baze *Study Results*.

<sup>c</sup>Omeprazol 80 mg jednom dnevno (lat. *Quaque Die*, QD) unutar odjeljka *Descriptive Information*, 40 mg QD unutar baze *Study Results* vs. 80 mg QD u članku (NCT01303445).

Registrirani i publicirani opisi ukupno 75 intervencija (78,1%) nisu sadržavali nikakve strategije planirane za poboljšanje adherencije ispitanika. Pokazalo se kako je za samo jedno kliničko ispitivanje interakcija lijekova bila jasno navedena izjava o stopi adherencije u ispitanika u pripadajućem znanstvenom članku (**Tablica 31**).

**Tablica 31.** Usporedba TIDieR stavki 11 i 12 objavljenih u registru i znanstvenim časopisima za 96 farmakoloških intervencija iz 51 kliničkoga ispitivanja DDIs<sup>a</sup>

TIDieR stavka	Opis intervencije – registar <sup>b</sup> vs. članci	Broj (%) intervencija
TIDieR stavka 11	<b>Planirane strategije za adherenciju:</b>	
	Podudarno u registru i članku	2 (2,1)
	Navedeno samo u registru	1 (1,0)
	Navedeno samo u članku	18 (18,8)
	Nije navedeno ni u registru niti u članku	75 (78,1)
TIDieR stavka 12	<b>Procjena adherencije:</b>	
	U registru svi ispitanici dovršili protokol, stopa adherencije jasno navedena u članku <sup>c</sup>	2 (2,1)
	Podudarni PF izvještaj u oba izvora <sup>d</sup>	69 (71,9)
	Nepotpuni PF izvještaj u registru ili članku	17 (17,7)
	Nepodudarni PF izvještaj među izvorima	8 (8,3)

*Kratice:* DDI, interakcija na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*); PF, protok ispitanika (engl. *participant flow*); TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

<sup>a</sup>Ukupno su 52 klinička ispitivanja interakcija lijekova imala rezultate objavljene i u registru i u znanstvenim časopisima, ali puni tekst jednoga članka nije bio dostupan (n=51 u analizi).

<sup>b</sup>Podatci za stavku 11 ekstrahirani iz odjeljka *Descriptive Information* baze *Tabular View*, dok su podatci za stavku 12 ekstrahirani iz baze *Study Results*.

<sup>c</sup>Za samo jedno kliničko ispitivanje jasno navedena izjava u članku kako su svi ispitanici prijavili 100%-nu adherenciju (NCT01499498).

<sup>d</sup>Odstupanje od protokola vezano uz farmakološku intervenciju objavljeno pod razlozima za povlačenje ispitanika za ukupno 11 intervencija (11,5%).

## **6. RASPRAVA**



## **6.1. Cjelovitost registracije kliničkih ispitivanja interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov* i izvještavanje o štetnim događajima**

Naše istraživanje pokazalo je kako su klinička ispitivanja interakcija lijekova registrirana do 2015. godine u registru kliničkih ispitivanja *ClinicalTrials.gov* imala značajno niske stope objavljivanja rezultata, visoke stope retrospektivnoga upisivanja protokola u registar s obzirom na sam početak kliničkoga ispitivanja, kao i odstupanja podataka o štetnim događajima koji su bili objavljeni u registru i znanstvenim člancima.

Slabo izvještavanje o rezultatima kliničkih ispitivanja interakcija lijekova i u registru (13,2%) i u znanstvenim časopisima (31,9%), koje je pokazano u ovom istraživanju, u skladu je s dokazima o nedovoljnom objavljivanju rezultata kliničkih ispitivanja, utvrđenom u značajnom broja nedavnih studija (39, 48, 88-90). Čak 66 mjeseci nakon završetka prikupljanja podataka za primarne mjere ishoda, većina kliničkih ispitivanja interakcija lijekova iz našega uzorka i dalje nije imala objavljen sažetak rezultata u registru. No, da bi se ovaj podatak pravilno interpretirao, potrebno je naglasiti kako većina kliničkih ispitivanja interakcija lijekova ipak nije bila obuhvaćena FDAAA zahtjevima iz 2007. godine (35), kao ni ICMJE zahtjevima iz 2005. godine (33). Analizirana ispitivanja interakcija lijekova uglavnom su bila u fazi 1 (76,8%), a istraživanja u fazi 1, da se podsjetimo, nisu predmet zahtjeva Međunarodne udruge urednika medicinskih časopisa prema kojima je registracija kliničkoga ispitivanja preduvjet za objavljivanje rada u njihovim časopisima. Osim toga, klinička ispitivanja sa statusom faze 1 izuzeta su i iz Amandmana američke Agencije za hranu i lijekova, ili FDAAA, koji se tiče regulatornih obveza objave protokola i rezultata u javnome registru kliničkih ispitivanja (91). Samim time, uočavamo da je reprezentativnost identificiranih kliničkih ispitivanja interakcija lijekova zapravo upitna, i podatci iz ovoga istraživanja sigurno ukazuju na nedovoljno registriranje protokola takvih ispitivanja. Međutim, kad smo analizirali isključivo klinička ispitivanja koja su bila obuhvaćena ICMJE zahtjevima ili zahtjevima iz Odjeljka 801 FDAAA, pokazalo se da su spomenuti zahtjevi poražavajuće bili ispunjeni samo za manji dio kliničkih ispitivanja. Petina kliničkih ispitivanja koja su odgovarala ICMJE i FDAAA zahtjevima imala je objavljen sažetak rezultata u registru. U svakom slučaju, transparentnost podataka trebala bi biti znanstveni imperativ za sva klinička ispitivanja, bez iznimke.

U skladu s time, američki Nacionalni zdravstveni instituti (engl. *National Institutes of Health*, NIH) u svojim završnim zahtjevima iz 2016. godine (92) uveli su obvezu izvještavanja o protokolu i rezultatima u registru i za prethodno isključene studije u fazi 1. Promotrimo li našu kohortu, možemo vidjeti kako je ukupno 5,0% kliničkih ispitivanja interakcija lijekova navelo upravo NIH

kao glavni izvor financiranja. Osim toga, važne korake na putu povećanja transparentnosti kliničkih ispitivanja u fazi 1 učinio je i ICMJE, ažuriranjem svojih preporuka iz 2005. godine (33). Naglašena je korist informacija koje se stječu u ovoj fazi, budući da ona mogu istaknuti sigurnosne probleme ili usmjeriti buduća istraživanja. Zbog toga su i klinička ispitivanja u fazi 1 postala dijelom nadopunjenih ICMJE zahtjeva (32).

Uz nedovoljno objavljivanje rezultata kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, koji uključuju i rezultate o sigurnosti primjene lijekova, drugi zabrinjavajući problem identifikacija je nepodudarnih podataka o štetnim događajima. Isto je utvrđeno u različitim odjeljcima baze rezultata kliničkih ispitivanja iz registra *ClinicalTrials.gov*, te između registra i radova objavljenih u znanstvenim časopisima. Uzmemo li u obzir da su interakcije lijekova jedan od glavnih čimbenika koji pridonosi nastanku štetnih događaja (93), to može imati važne posljedice na informacije utemeljene na znanstvenim dokazima, a koje se tiču samoga bolesnika. Omjer koristi i rizika za pojedini lijek u kombinaciji s drugim lijekovima time može postati značajno iskrivljen. U našem uzorku kliničkih ispitivanja interakcija lijekova pokazalo se kako je skladno izvještavanje o štetnim događajima u registru i publiciranim podacima postojalo u samo 15,6% kliničkih ispitivanja. Moguće objašnjenje ovako niske stope možda leži u našim strogim kriterijima za kvalitativnu i kvantitativnu jednakost podataka. I korištena terminologija i objavljeni postotci ili apsolutni brojevi ispitanika koji su doživjeli štetni događaj tijekom provedbe kliničkoga ispitivanja morali su biti potpuno jednaki. U svakom slučaju, možemo primjetiti kako je veći broj podataka o sigurnosti konkomitantne primjene više lijekova bio naveden u registru *ClinicalTrials.gov* nego u znanstvenim člancima. To se donekle može objasniti i ograničenjima broja korištenih riječi prilikom objavljivanja rezultata kliničkih ispitivanja u znanstvenim časopisima.

Samo je 45,3% ispitivanja interakcija lijekova jasno naglasilo izostanak pojave ozbiljnih štetnih događaja u članku, i imalo jednak podatak naveden i u registru. Zanimljivo je kako smo pronašli samo jedno kliničko ispitivanje koje je publiciralo manji broj ispitanika s ozbiljnim štetnim događajima u odnosu na registar. U drugim istraživanjima te se stope kreću od 10% do 30% (47, 48). Jasno naveden i podudaran broj ispitanika s ostalim štetnim događajima u oba spomenuta izvora imalo je ukupno 34,4% ispitivanja, što je u skladu s dokazima iz drugih istraživanja (47, 49, 94). Bitno je istaknuti kako se izvještavanje o ostalim štetnim događajima u registru i znanstvenim člancima temelji na prethodnom definiranju praga učestalosti (engl. *frequency threshold*), koji mora biti zadovoljen da bi se podatci o ispitanicima sa štetnim događajima uopće objavili. Što to znači? Učestalost štetnih događaja unutar svake izvještajne skupine izračunava se kao omjer ukupnoga broja ispitanika koji su doživjeli AEs te ukupnoga broja izloženih ispitanika unutar skupine.

Ukoliko je, primjerice, postavljeni prag učestalosti AEs za izvještavanje u svakoj skupini 5%, to znači da podatci o broju ispitanika koji su razvili neki štetni događaj, a koji podijeljen s ukupnim brojem izloženih unutar skupine jest manji od 5%, neće uopće biti navedeni (86). Stoga razlike u definiciji praga učestalosti u dvama spomenutim izvorima mogu biti u podlozi prethodno spomenutih odstupanja. Drugo moguće objašnjenje krije se u učestalom publiciranju podataka o štetnim događajima koji su nastali tijekom primjene intervencije (engl. *treatment-emergent adverse event*, TEAE), a ne tijekom cijele provedbe kliničkoga ispitivanja, ili pak onih za koje je uzročno-posljedična povezanost s primjenom intervencije ocijenjena kao vjerojatna ili sigurna (engl. *drug-related adverse event*, DRAE, ili engl. *treatment-related adverse events*, TRAE). Vidljivo je kako su TEAE i štetni događaji uzročno-posljedično povezani s primjenom lijeka uži pojmovi u odnosu na definiciju štetnoga događaja u kliničkim ispitivanju. Sigurnosna se pitanja u kliničkim ispitivanjima često nastavljaju procjenjivati i bilježiti i određeno razdoblje nakon što je primjena intervencije završila. TEAE se, u skladu s ICH smjernicama E9, definira kao „svaki štetni događaj koji nije bio prisutan prije primjene intervencije, ili je bio prisutan, ali se pogoršao u intenzitetu i frekvenciji nakon primjene intervencije“ (83), dok je štetni događaj, sukladno smjernicama ICH E2A, „svaki nepoželjni medicinski događaj u bolesnika ili ispitanika u kliničkome ispitivanju koji je primio farmaceutski proizvod, a koji nije nužno uzročno-posljedično povezan s njegovom primjenom“ (44). Stoga se štetnim događajem može smatrati biti „bilo kakav nepovoljni i neželjeni znak, simptom ili bolest, uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima, privremeno povezan s primjenom lijeka, bez obzira je li on tome uzrok ili nije“ (44).

Rezultate naše usporedbe podataka o sigurnosti svakako treba tumačiti s oprezom, budući da, zbog razlika u korištenoj terminologiji u znanstvenim člancima, nije bilo jasno što su sve točno istraživači podrazumijevali pod pojedinim pojmovima (ozbiljni i ostali štetni događaji u registru vs. štetni događaji općenito, bez podjele na ozbiljne i ostale štetne događaje; TEAE; DRAE ili TRAE; nuspojava; toksičnost i sigurnosni problem kao pojmovi korišteni u člancima). U već spomenutim smjernicama ICH E2A, odnosno Smjernicama za upravljanje kliničkim podacima o neškodljivosti: Definicijama i normama za hitno izvješćivanje, više se ne preporuča korištenje pojma „nuspojava“, a pogotovo kao sinonima šetnome događaju (44).

Nadalje, kako objasniti nepodudarnost podataka o ostalim štetnim događajima koja je otkrivena u različitim odjeljcima baze rezultata registra? Promotrimo li već prethodno spomenuti prag učestalosti AEs, možemo primjetiti da je u odjeljku *Adverse Events* jednog kliničkoga ispitivanja definirani prag iznosio 5% (NCT01232127), čime se može razjasniti manji ukupni broj ispitanika koji su razvili OAE u ovome odjeljku u odnosu na broj naveden u odjeljku *Outcome Measures*

(gdje inače nije predviđeno definiranje praga učestalosti). Međutim, isto se ne može primijeniti na drugo istraživanje, također s objavljenim manjim brojem ispitanika u odjeljku *Adverse Events*, ali s postavljenim pragom učestalosti AEs od 0% (NCT00760669). Oba navedena klinička ispitivanja imala su jednak vremenski okvir procjene štetnih događaja (engl. *time frame*) i jednake izvještajne skupine (engl. *reporting groups*).

U svakom slučaju, registar *ClinicalTrials.gov* pruža kritički okvir za strukturirano izvještavanje o rezultatima kliničkih ispitivanja, uključujući i podatke o sigurnosti primjene lijeka. Štetni događaji grupirani su u bazi rezultata registra prema organskim sustavima i bez ikakvih su ograničenja što se tiče broja znakova (95). Shvaćamo da su time registar i znanstveni časopisi ne sasvim jednaki izvori za objavljivanje kliničkih podataka. Štoviše, istraživači često pripisuju nepotpuno izvještavanje o rizicima primjene lijekova upravo postavljenim ograničenjima broja korištenih riječi u znanstvenim časopisima (96). Time uloga recenzenata i urednika u utvrđivanju nepodudarnih podataka između registra i poslanog znanstvenog rukopisa postaje posebice naglašena. Osim toga, djelovanje na strani znanstvenih časopisa potrebno je i kako bi se osigurala primjena jednoga ICMJE zahtjeva staroga ukupno 13 godina. Iako je izvještavanje o jedinstvenom identifikacijskom broju kliničkoga ispitivanja preduvjet za publikaciju u ICMJE znanstvenim časopisima (33), naši rezultati pokazali su kako je za samo polovinu publiciranih kliničkih ispitivanja NCT broj bio naveden i u sažetku objavljenom na PubMed-u i PDF verziji punoga teksta članka.

Što se tiče zahtjeva za objavljivanje podataka o štetnim događajima u registru kliničkih ispitivanja iz FDAAA, oni su se proširili, u skladu sa Završnim pravilom za registraciju protokola i rezultata kliničkih ispitivanja (engl. *Final Rule for Clinical Trials Registration and Results Information Submission*), koje je objavio NIH 2016. godine (97). Prethodno neobvezni elementi, kao što je vremenski okvir procjene štetnih događaja i pristup prikupljanju podataka o štetnim događajima, kao i podatci o smrtnosti bilo kojega uzroka u svim istraživačkim skupinama, odnedavno su također obuhvaćeni ovim strogim regulatornim zahtjevima. Nadalje, nedavno je i Svjetska zdravstvena organizacija proširila svoj skup minimalnih podataka za potpunu registraciju, koji među četiri nove stavke obuhvaća i izvještavanje o štetnim događajima (Stavka 23) (73). Unatoč svim spomenutim promjenama, bitno je istaknuti kako su zahtjevi za klinička ispitivanja u fazi 1 i dalje izostavljeni u Završnom pravilu (91, 97). To predstavlja značajan problem, uzmemo li u obzir da je u našem istraživanju 59,4% od 64 klinička ispitivanja interakcija lijekova koja su imala rezultate objavljene i u registru i u člancima bilo u fazi 1, i da je 81,6% tih ispitivanja imalo identificirana odstupanja u podacima o SAEs ili OAEs.

Nekoliko nedavnih istraživanja transparentnosti kliničkih ispitivanja ukazalo je na izazovni problem pravovremene registracije (39, 98-100). U suprotnosti s ICMJE (33) i WHO smjernicama (101) o prospektivnoj registraciji kliničkih ispitivanja, više od polovine kliničkih ispitivanja interakcija lijekova u našoj kohorti bilo je registrirano tek nakon uključanja prvoga ispitanika. Uzmemo li u obzir da je skoro 80% svih ispitivanja ipak bilo isključeno iz FDAAA (35), kao i ICMJE zahtjeva (33), vidimo da nismo u mogućnosti ocjenjivati usklađenost s ovim zahtjevima, o čemu se već raspravljalo na početku Rasprave. No, ukoliko promotrimo samo obuhvaćena klinička ispitivanja, uočavamo da su više stope prikladne registracije u kliničkih ispitivanja koja su bila obuhvaćena FDAAA zahtjevima, u odnosu na ispitivanja uključena u ICMJE zahtjeve (64,5% vs. 39,6%). To se može objasniti različitim definicijama pravilnoga vremena registracije protokola u registru, koje prema FDAAA zahtjevima mora biti prije ili unutar 21 dan od uključanja prvoga ispitanika (35), odnosno 0 dana u skladu s ICMJE preporukama (u trenutku uključanja prvoga ispitanika, ili prije) (33).

U skladu s trenutno važećim smjernicama o provedbi kliničkih ispitivanja interakcija lijekova objavljenih od strane EMA-e, FDA-e i japanskoga Ministarstva zdravstva, rada i socijalne skrbi (8, 26, 28), interakcije lijekova uglavnom su bile ispitivane na zdravim dobrovoljcima. Samo je nekoliko slučajeva navedeno u spomenutim smjernicama u kojima bi bilo poželjnije ipak uključiti bolesnike, a ne zdrave ispitanike. Istraživanje farmakodinamskih ishoda, primjerice, može biti relevantno samo za bolesnike (8), ili pak posebni sigurnosni problemi mogu spriječiti izlaganje zdravih dobrovoljaca riziku nastanka određenih štetnih događaja (8, 26, 28). Međutim, još uvijek postoje problemi u ekstrapolaciji ishoda procijenjenih u zdravim ljudima na kompleksnu situaciju u populaciji bolesnika (23, 29, 102, 103). Postmarketinške opažajne studije predstavljaju značajan način uočavanja mogućih interakcija lijekova u populacijama različitim od onih koje se najčešće razmatraju u predmarketinškim ispitivanjima. Takva klinička ispitivanja, prije dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, obilježava kraće trajanje, ograničenija veličina uzorka i stroži kriteriji uključanja (104).

Suprotno prethodnim izvještajima o nedovoljnoj zastupljenosti ženskoga spola u kliničkim ispitivanjima (105, 106), interakcije lijekova proučavale su se u oba spola u gotovo tri četvrtine od 1.110 kliničkih ispitivanja iz naše kohorte (74,0%). Isključivo muški spol bio je u fokusu ukupno petine kliničkih ispitivanja (n=223, 20,1%). Za samo 7,6% od tih 223 ispitivanja to se moglo objasniti zdravstvenim stanjima koja su se istraživala, a specifična su za muški spol, kao što su erektilna disfunkcija, benigna hiperplazija ili neoplazma prostate. Postoji dovoljno dokaza kako

spolne razlike u farmakokinetici i farmakodinamici mogu promijeniti odgovor na lijek (107, 108), stoga ih je tijekom ispitivanja interakcija dvaju ili više lijekova potrebno uzeti u obzir.

Što se tiče dobi ispitanika, samo 0,3% kliničkih ispitivanja interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov* provedeno je na gerijatrijskim ispitanicima, dok je 21,6% ispitivanja uključivalo i odrasle i starije ispitanike, unatoč potrebnim većim ulaganjima u istraživanja promjena u odgovoru na lijek s obzirom na dob (102, 109). Caccia i suradnici ističu kako su ljudi starije životne dobi uglavnom isključeni iz kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, zbog fizioloških i patoloških razlika u odnosu na odrasle ispitanike (102). No, upravo zbog toga stariji ispitanici trebaju biti predmetom istraživanja interakcija, posebice uzmu li se u obzir svi komorbiditeti i konkomitantni lijekovi (110). U skladu s ograničenim podacima za pedijatrijsku populaciju, također s drukčijim fiziološkim značajkama u odnosu na odrasle ispitanike (102), u našem istraživanju pokazalo se kako su interakcije lijekova rijetko istraživane u djece: 0,6% ispitivanja uključivalo je samo ispitanike dječje dobi, dok je 4,0% ispitivanja uključivalo djecu zajedno s odraslim ispitanicima.

Uzimajući u obzir intervencijski model, uočavamo kako je većina kliničkih ispitivanja interakcija lijekova bila ukriženoga modela (engl. *crossover*) (40,0%). Navedeni podatak u skladu je s tri već prethodno spomenute i trenutno važeće smjernice regulatornih agencija o provedbi istraživanja interakcija lijekova (8, 26, 28). Međutim, ukupno je 22,6% ispitivanja bilo paralelnoga dizajna, što je slabije preporučeni dizajn u svim navedenim smjernicama, budući da interindividualne razlike mogu biti značajan zbunjujući čimbenik (8, 26, 28). Paralelni dizajn smatra se prikladnim samo u slučajevima kad ispitivani lijek ima jako dugi poluvijek eliminacije (8).

Iako su prednosti našega istraživanja jasne, uzmemo li u obzir kako je ovo jedinstven i sveobuhvatan pregled o kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, obilježjima njihova dizajna, provedbi, ispitanicima i izvještavanju o štetnim događajima, važno je imati na umu sva moguća ograničenja. Prvo, registar *ClinicalTrials.gov* ne obuhvaća sva klinička ispitivanja, što može utjecati na vanjsku valjanost naših rezultata. Međutim, riječ je o najvećemu javno dostupnome registru (39), koji je do travnja 2019. godine brojio više od 300.000 registriranih protokola kliničkih ispitivanja. Drugo, usprkos vrlo sustavnoj strategiji pretraživanja objavljenih znanstvenih članaka, bitno je naglasiti da još uvijek postoji mogućnost da nismo identificirali sve postojeće članke. Treće, analizirali smo podatke o svim štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova bez razmatranja jesu li oni povezani s lijekom ili ne. Budući da svi istraživači nisu sami zabilježili tu razliku, bilo je vrlo teško donositi zaključke na temelju ograničenih podataka u registru. Naposljetku, koristili smo jedinstveni metodološki pristup za utvrđivanje sukladnosti pojedinih

kliničkih ispitivanja za uključenje, svijesni da time izostavljamo pojedina klinička ispitivanja. Neka od kliničkih ispitivanja koja su bila isključena iz našega istraživanja proučavala su interakcije između lijekova i biljnih tvari ili biljnih pripravaka, zatim lijekova i soka od grejpa, poznatog inhibitora citokrom P450 enzima, te interakcija potaknutih indukcijom CYP enzima zbog pušenja ili pak alkoholom. Interakcije biljnih tvari i pripravaka međusobno i s konvencionalnim lijekovima vrlo su oskudne, stoga predstavljaju trenutno goruće pitanje i ozbiljan rizik za bolesnike. Unatoč tomu, vrlo je teško proučavati potencijalne interakcije, budući da biljke mogu sadržavati stotine aktivnih i inaktivnih sastavnica.

## **6.2. Cjelovitost opisa farmakološke intervencije u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov***

Naše istraživanje usmjereno na intervencijska klinička ispitivanja interakcija lijekova koja su bila registrirana u registru *ClinicalTrials.gov* i objavljena u medicinskim časopisima pokazalo je kako je prevalencija potpunoga opisivanja farmakoloških intervencija vrlo niska, s nedosljednostima u bilježenju pojedinih informacija o intervenciji, kao i odstupanjima podataka između registra i obavljenih znanstvenih članaka.

Prema našim saznanjima, ovo je prva studija koja pruža pregled opisa lijeka kao tipa intervencije u jednome javnom registru kliničkih ispitivanja, ali i objavljenim znanstvenim člancima. Unatoč tomu, sljedeća ograničenja svejedno trebaju biti istaknuta ne bi li se rezultati mogli pravilno interpretirati. Kao i prethodno navedeno, analiza samo jednoga registra kliničkih ispitivanja mogla bi narušiti vanjsku valjanost našega istraživanja, ali potrebno je uzeti u obzir kako je riječ o najvećemu trenutno dostupnome registru kliničkih ispitivanja (39) (vidjeti i Tablicu 1). Drugo, nismo analizirali sva klinička ispitivanja interakcija lijekova identificirana u registru *ClinicalTrials.gov* (n=1.110). U podlozi je toga naša hipoteza da bi opis više od triju lijekova bio složen, a cjelovitost opisa teško postignuta. Osim toga, uzeli smo u obzir i činjenicu da je medijan farmakoloških intervencija navedenih pod elementom *Intervention* u registru *ClinicalTrials.gov* bio 2 za klinička ispitivanja interakcija lijekova koja su označila lijek kao tip intervencije. Usredotočili smo se stoga na homogeniji uzorak. Na ovaj je način analizom obuhvaćeno ukupno 57,8% od cijeloga uzorka kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (n=1.110). Treće, također postoji mogućnost, kao i prethodno, da nismo identificirali sve objavljene članke, iako smo koristili još osjetljiviju strategiju pretraživanja. Konačno, procjenjivali smo cjelovitost opisa intervencije u

znanstvenim člancima, bez uzimanja u obzir datuma objavljivanja pojedinih smjernica i datuma objavljivanja tih članaka.

Suprotno preporukama iz minimalnog skupa podataka Svjetske zdravstvene organizacije (73), za otprilike trećinu analiziranih intervencija nisu postojali podatci o ispitivanoj dozi u registru, dok je više od polovine bilo bez ikakvih navedenih podataka o farmaceutskoj formulaciji. Stavka 13, koja obuhvaća elemente *Intervention Name* i *Intervention Description*, uključena je u trenutnu verziju minimalnog skupa podataka WHO-a (verzija 1.3.1) (73). Ovaj skup podataka inače je potreban za potpunu registraciju i nužan za objavljivanje znanstvenih radova u časopisima Međunarodne udruge urednika medicinskih časopisa (33). Pojedine komponente opisa intervencije, kao što su „doza, trajanje, način primjene“, već su bile obuhvaćene u prvoj verziji minimalnog skupa podataka Svjetske zdravstvene organizacije iz 2005. godine (verzija 1.1) (111, 112). „Farmaceutska formulacija, doza, učestalost doziranja i trajanje primjene“ spominju se pak u sadašnjim preporukama u slučaju farmakoloških intervencija (73).

Rastuća svijest o važnosti opisa intervencije utjecala je i na proširenje FDAAA zahtjeva, koji su objavljeni 2016. godine od strane Nacionalnih zdravstvenih instituta pod naslovom „*Final Rule for Clinical Trials Registration and Results Information Submission*“ (97). Ovi zahtjevi vrijede za intervencijska klinička ispitivanja s početkom 18.1.2017. godine ili nakon, ali i dalje ne uključuju klinička ispitivanja u fazi 1. U svakom slučaju, zahtjevi su napredovali od samo naziva i tipa intervencije navedenih pod Odjeljkom 801 FDAAA iz 2007. godine (35) do čak četiri opširnija i detaljnije razrađena elementa, naslovljena *Intervention Name*, *Other Intervention Name(s)*, *Intervention Description* i *Intervention Type* (97). Element *Intervention Description* postao je regulatorni zahtjev kako bi se osigurao pravovremeni uvid u metodologiju i spriječila mogućnost nastanka iskrivljenih rezultata (97, 113). Ipak, treba imati na umu kako je 88% ispitivanja iz uzorka od 642 analizirana klinička ispitivanja interakcija lijekova isključeno iz FDAAA legislative (35) i ICMJE preporuka (33, 73), uglavnom zbog faze 1. To bi svakako moglo biti potencijalni izvor pristranosti naših rezultata. Međutim, čak i da su sva ispitivanja iz našeg uzorka bila obuhvaćena ovim zahtjevima, važno je svejedno istaknuti kako jezik korišten i u FDAAA zahtjevima i WHO, odnosno ICMJE preporukama, više upućuje na fakultativne, a na normativne uvjete: „na primjer, za intervencije koje uključuju lijekove može se izvijestiti o formulaciji, dozi, učestalosti doziranja i trajanju primjene (73, 97).“

Sličan skup informacija kao preduvjet prikladnoga opisa farmakološke intervencije dio je i CONSORT smjernica iz 2010. godine (Stavka 5) (68) za izvještavanje o kliničkim ispitivanjima u



znanstvenim časopisima, kao i SPIRIT smjernica iz 2013. godine (Stavka 11) (66, 114), koje se odnose na izvještavanje o protokolima kliničkih ispitivanja. Zanimljivo je što je put primjene preporučen za opisivanje intervencija u obje smjernice, ali ne i farmaceutska formulacija (66, 68). U ovome smo istraživanju pokazali kako su isključivo podatci o farmaceutskoj formulaciji postojali u registru za 12,7% intervencija, dok su i farmaceutska formulacija i put primjene bili jasno navedeni za samo četvrtinu analiziranih intervencija. Stoga, kako bi se kvaliteta izvještavanja o farmakološkim intervencijama unaprijedila još više, predlažemo uključivanje i farmaceutske formulacije i puta primjene u legislativne zahtjeve i smjernice koje se odnose na prikladno izvještavanje o kliničkim ispitivanjima. Zanimljivo je također i što je proizvođač naveden kao komponenta prikladnoga opisa intervencije u SPIRIT smjernicama iz 2013. godine, koje inače obuhvaćaju čak 33 stavke (66, 114). Isto je u našem istraživanju ostvareno za samo 1,8% kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, koja su imala farmaceutsku tvrtku navedenu u registru *ClinicalTrials.gov*. SPIRIT smjernice iz 2013. godine u skladu su s WHO (73) i ICMJE preporukama (33) o potpunoj registraciji kliničkih ispitivanja, te reflektiraju stavke iz CONSORT smjernica (67, 68). Osim toga, slažu se i sa stavkama iz vodiča E6 o dobroj kliničkoj praksi Međunarodne konferencije o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju humanih lijekova (43).

Naši rezultati pokazali su kako je većina lijekova imala generički naziv zabilježen u registru (82,2%), što je u skladu s preporukama iz minimalnog skupa podataka WHO-a za potpunu registraciju (73). Legislativni zahtjevi koji se tiču naziva intervencije svakako su napredovali od stupanja FDAAA na snagu 2007. godine. Tad su obuhvaćali samo naziv i tip intervencije, bez ikakvih dodatnih uputa (35). U proširenim FDAAA zahtjevima, odnosno već spomenutom Završnome pravilu iz 2016. godine (97), velika je pozornost usmjerena na element *Intervention Name*, koji je detaljno obrazložen, te je dodan još i novi element pod nazivom *Other Intervention Name(s)*. Umjesto generičkoga naziva, samo je posebni kod korišten u registru kao kratki naziv za 15,2% intervencija, što je dopušteno za privremenu uporabu u slučaju novih lijekova koji još nemaju utemeljen INN (33, 73, 97).

Osim što su pojedine komponente važne za potpuni opis intervencije nedostajale u registru *ClinicalTrials.gov* za analizirana klinička ispitivanja interakcija lijekova, drugi je značajni problem otkriće nedosljednosti među registriranim i publiciranim podacima o intervenciji. Za manje od polovine farmakoloških intervencija u ukupno 51 kliničkome ispitivanju koje je imalo rezultate objavljene i u registru i u znanstvenim člancima, podatci o farmaceutskoj formulaciji, procedurama i putu primjene bili su jasno navedeni i podudarni u oba izvora. Uočeno nedovoljno opisivanje intervencija u skladu je s akumulirajućim dokazima o slaboj kvaliteti opisa intervencije u

publiciranim kliničkim ispitivanjima (60-63, 65, 66). Usprkos činjenici da su CONSORT smjernice široko prihvaćene te su dovele do određenoga napretka u kvaliteti izvještavanja o RCT-evima (115), cjelovitost izvještavanja svejedno nije dovoljna (116). U analizi koju su proveli Schroter i sur. na uzorku koji je obuhvaćao 51 RCT objavljen u časopisu *British Medical Journal* 2006. godine (65), replikacija ispitivanja procijenjena je nemogućom čak za trećinu farmakoloških intervencija. Nadalje, Duff i sur. utvrdili su kako su sve terapijske pojedinosti nužne za kliničku primjenu bile navedene u objavljenim znanstvenim člancima za samo 11% onkoloških randomiziranih kontroliranih ispitivanja u fazi 3 (62). Podatci o putu primjene istraživanih antineoplastika nisu postojali za 16% RCT-eva (62), što je manje nego 51% od ukupno 642 klinička ispitivanja interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov* koja su imala jasno naveden put primjene za svaku intervenciju. Opis je farmakoloških intervencija u svjetskoj literaturi, u svakome slučaju, uglavnom bio bolji nego za nefarmakološke (60, 61, 63, 117), i manje izazovan (118). Usprkos tomu, razlika u cjelovitosti opisa jednih i drugih ipak nije bila od statističke značajnosti u jednom istraživanju objavljenom 2014. godine (33,3% za farmakološke intervencije vs. 30,6% za nefarmakološke,  $P=0,77$ ) (61). Iako opis nefarmakološke intervencije može biti kompleksniji u odnosu na farmakološke, jer su takve intervencije često višekomponentne i uvelike ovise o osobi koja ih primjenjuje (118), naše istraživanje ukazuje kako veća pozornost od strane istraživača i regulatornih dužnosnika mora biti usmjerena i na opis farmakoloških intervencija. Što se tiče prethodno spomenutog istraživanja iz 2014. godine, zanimljivo je kako su svi analizirani članci sadržavali podatke o istraživačkoj lokaciji, dok je u njih čak 73% zabilježena i osoba koja je primijenila farmakološku intervenciju ispitanicima (61). To je u suprotnosti s rezultatima našega istraživanja, gdje su te iste stope bile značajno niže, i to i u registru i u pripadajućim znanstvenim člancima. Međutim, izuzetno je važno naglasiti kako je komparativna procjena našeg istraživanja u odnosu na ostala objavljena u svjetskoj literaturi vrlo ograničena. Takva slična istraživanja analizirala su opis intervencija koje nisu lijekovi (85, 118), objavljivala sumarni izvještaj koji nije bio odijeljen na farmakološke i nefarmakološke intervencije, ili koristila pak provjerne popise drukčije od TIDieR provjernoga popisa, s nedovoljno opisanim stavkama (61-63, 65). Jedno od mogućih objašnjenja za ovako divergentne rezultate može ležati upravo u strožim kriterijima za potpunost izvještavanja o intervenciji korištenim u našem istraživanju u odnosu na većinu prethodno citiranih.

Elementi koji nedostaju u protokolu mogu imati važne implikacije za donošenje odluke o sudjelovanju u kliničkom ispitivanju od strane zdravih dobrovoljaca ili bolesnika, zatim za druge istraživače, recenzente, i naposljetku same pacijente i kliničku praksu (66, 97). TIDieR popis pruža najšire i najsustavnije upute za prikladno opisivanje intervencije. Uzimajući u obzir razlike u opisu farmakoloških i nefarmakoloških intervencija, želimo potaknuti razvoj odvojenih popisa svih stavki

za robusno, potpuno i dosljedno izvještavanje o intervenciji. Predlažemo stoga da naša interpretacija TIDieR popisa bude početna točka u poboljšanju izvještavanja o farmakološkoj intervenciji i za registar i za znanstvene časopise. Što se tiče nedosljednosti u izboru registracijskih elemenata za unos pojedinih podataka o intervenciji, zahtjevi za istraživače trebali bi biti znatno stroži. Istraživači bi trebali osigurati sve potrebne detalje o intervenciji ponajviše unutar elementa *Intervention Description* dok upisuju svoj protokol u registar. Štoviše, trenutno ograničenje od 1.000 znakova (86) trebalo bi biti promijenjeno. Istraživači, administratori registra, urednici medicinskih časopisa i recenzenti trebaju u svakom slučaju usmjeriti više pozornosti na kvalitetu opisa lijeka kao tipa intervencije.

## **7. ZAKLJUČCI**

1. Utvrđeni nedostatak transparentnosti i jasnoće u podacima o kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova trebao bi pružiti putokaz regulatornim agencijama pri stvaranju budućih smjernica o istraživanjima interakcija lijekova.
2. Odstupanja podataka o štetnim događajima i necjelovitost opisa intervencije u registru i člancima imaju značajne implikacije za sigurnost pacijenata. Ističe se potreba za promjenom pojedinih regulatornih zahtjeva, poglavito za klinička ispitivanja u fazi 1, kao i za strožim provođenjem već postojećih.
3. Objavljivanje rezultata u registru mora biti pravovremeno i potpuno, a izvještavanje o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima jasnije, uključujući i dosad isključena ispitivanja u fazi 1.
4. Upute za opis farmakološke intervencije obuhvaćene regulatornim zahtjevima za registraciju trebale bi se temeljiti isključivo na TIDieR popisu potrebnih stavki. Potrebno je prethodno razviti službeni popis koji će biti prilagođen isključivo opisu farmakološke intervencije u intervencijskim kliničkim ispitivanjima.
5. Nakon postupka upisivanja podataka o protokolu i rezultatima u registar kliničkih ispitivanja, potrebna je kontrola podataka od strane administratora registra, kao i samih istraživača.
6. Urednici medicinskih časopisa moraju postrožiti svoje zahjeve i proširiti skup potrebnih podataka o intervenciji, kako bi se svako kliničko ispitivanje moglo pravilno interpretirati, replicirati i naposljetku translatirati u kliničku praksu.
7. Tijekom postupka objavljivanja znanstvenoga rada, podudarnost podataka o štetnim događajima i primijenjenim intervencijama između registra i rukopisa poslanoga uredniku trebala bi biti provjerena.

## **8. ZNANSTVENI DOPRINOS**

Dosad su klinička ispitivanja interakcija lijekova uglavnom bila isključena iz registracijske regulative, budući da se najčešće provode u fazi 1. Ovo sveobuhvatno istraživanje o registriranim kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova jedinstveno je u svjetskoj znanosti i postavlja čvrste temelje potrebnim promjenama koje bi unaprijedile transparentnost kliničkih ispitivanja. Pretraživanjem literature nije utvrđeno postojanje ijednoga sličnoga istraživanja usmjerenoga na obilježja registracije kliničkih ispitivanja interakcija lijekova te način izvještavanja o štetnim događajima i farmakološkoj intervenciji u jednomu javno dostupnome registru kliničkih ispitivanja, kao i člancima objavljenim u medicinskim časopisima.

Uočena nepodudarnost u izvještavanju o štetnim događajima značajan je korak prema strožim uvjetima prilikom objavljivanja rezultata kliničkih ispitivanja u znanstvenim časopisima, kao i regulatornim reformama. One bi se prvenstveno odnosile na klinička ispitivanja faze 1, koja čim prije moraju postati dijelom legislativnih zahtjeva. Unaprijeđena sigurnost pacijenata prilikom konkomitantne primjene više lijekova krajnji je indirektni ishod ovoga istraživanja. U prilog značajnosti točnoga i potpunoga izvještavanja o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova već dovoljno govori činjenica da ozbiljni štetni događaji do kojih dovode interakcije lijekova mogu rezultirati primjerice potpunim prekidom razvoja novoga lijeka ili pak ukidanjem odobrenja za lijek koji je već na tržištu.

Drugo istraživanje prvo je istraživanje, prema našim saznanjima, koje ispunjava postojeći nedostatak znanja (engl. *knowledge gap*) o kvaliteti opisa lijeka kao tipa intervencije u najvećemu javno dostupnome registru kliničkih ispitivanja. Rezultati bi istraživanja mogli posredno utjecati na promjenu regulative oko načina registracije farmakoloških intervencija, kao i opseg potrebnih podataka o intervenciji ne samo u registru, nego i znanstvenim časopisima. Time bi se izbjegla mogućnost ikakvoga iskrivljenja zbog nedovoljnoga opisa istraživačke intervencije. Prethodno navedeno krajnje je nužno kako bi se smanjio gubitak resursa zbog provedbe kliničkih ispitivanja čiji se rezultati ne mogu implementirati u kliničku praksu, pravilno interpretirati, niti replicirati.

## **9. SAŽETAK**



**Cilj:** Iako su interakcije lijekova (engl. *drug-drug interactions*, DDIs) značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u vezi s lijekovima, ne postoji empirijsko istraživanje cjelovitosti registracije, kvalitete opisa intervencije i izvještavanja o sigurnosti primjene istih za klinička ispitivanja interakcija lijekova registrirana u registru *ClinicalTrials.gov* i objavljena u znanstvenim časopisima.

**Metodologija:** Podatci o obilježjima registracije i štetnim događajima (engl. *adverse events*, AEs) prikupljeni su iz registra *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih članaka u opazajnome istraživanju kliničkih ispitivanja identificiranih pojmom za pretraživanje “*drug-drug interaction(s)*”. Ispitivanja su bila uključena ukoliko su primarno istraživala DDIs, imala *National Clinical Trial* (NCT) broj te bila zatvorena i dovršena do 16. listopada 2015. godine. Ekstrakcija podataka iz članaka završena je u ožujku 2017. godine. Za dovršena intervencijska ispitivanja DDIs s najviše 2 lijeka navedena pod registracijskim elementom *Intervention* procijenili smo cjelovitost opisa intervencije u registru i znanstvenim člancima, i to koristeći stavke iz TIDieR popisa (engl. *Template for Intervention Description and Replication*). Objavljivanje rezultata u spomenutim dvama izvorima ponovno je utvrđeno u 2019. godini.

**Rezultati:** Većina od 1.110 uključenih kliničkih ispitivanja bila je u fazi 1 (76,8%), sponzorirana od strane farmaceutske industrije (68,8%) i retrospektivno registrirana (56,9%). Rezultati nisu bili objavljeni u registru za 86,8% ispitivanja, kao ni u znanstvenim časopisima za njih 68,1%. Potpuno identični podatci o štetnim događajima postojali su u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim člancima za samo 15,6% ispitivanja. Opis 1.180 farmakoloških intervencija u 642 intervencijska ispitivanja DDIs u registru najčešće nije sadržavao osobu koja primjenjuje intervenciju (99,7%), strategije za procjenu adherencije (99,2%), procedure (83,8%), istraživačku lokaciju (71,3%) i farmaceutsku formulaciju (60,7%). Uspoređujući podatke za 51 kliničko ispitivanje DDIs s rezultatima objavljenim i u registru i u znanstvenim časopisima, pokazalo se kako je manje od polovine intervencija imalo jasno navedene i podudarne podatke o farmaceutskoj formulaciji, procedurama i putu primjene u oba izvora.

**Zaključak:** Nepotpuni i nepodudarni podatci o intervenciji i štetnim događajima u registru i znanstvenim člancima naglašavaju potrebu za 1) izmjenom i strožom provedbom regulatornih zahtjeva za pravovremenu i potpunu registraciju protokola i objavljivanje rezultata, uključujući i ispitivanja u fazi 1, zatim 2) proširenjem potrebnih informacija o intervenciji u oba izvora sukladno TIDieR popisu, i 3) redovitom procjenom podudarnosti podataka objavljenih u registru i poslanih znanstvenim časopisima tijekom postupka publiciranja.

## **10. SUMMARY**

**Objective:** Despite drug-drug interactions (DDIs) being an important cause of morbidity and mortality related to drug use, there has been no empirical study on the registration completeness, safety data reporting and quality of intervention descriptions in clinical trials on DDI reported in ClinicalTrials.gov and published in journal articles.

**Methodology:** In an observational study of clinical trials retrieved by the search term “*drug-drug interaction(s)*”, we collected the information on registration and on adverse events (AEs) from ClinicalTrials.gov and corresponding publications. Trials were included if they primarily investigated DDIs, had a National Clinical Trial (NCT) identifier and were closed and completed by October 16, 2015. Publication data were extracted until March 2017. For completed interventional trials on DDIs with up to 2 drugs within the Intervention registration element in ClinicalTrials.gov, we assessed the quality of intervention description in the registry and matching publications using the Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) items. Results reporting in ClinicalTrials.gov and publications were evaluated again in 2019.

**Results:** Among 1.110 eligible trials, most were in phase 1 (76.8%), industry-funded (68.8%), and started before registration (56.9%). Results were not reported in the registry for 86.8% and not published for 68.1% trials. Published AE data were completely identical to the data submitted to ClinicalTrials.gov for only 15.6% trials. The description of 1180 drug interventions registered in 642 interventional trials on DDIs mostly lacked information on the intervention provider (99.7%), adherence strategies (99.2%), procedure (83.8%), location (71.3%) and dosage form (60.7%) in the registry. For 51 trials that had data reported both in ClinicalTrials.gov and publication, less than half of interventions had clear and matching description of dosage form, procedure and route of administration in both sources.

**Conclusion:** Incomplete and discrepant reporting on drug intervention and AEs in the registry and journal articles emphasize the need for 1) amended and enforced regulatory requirements for timely and complete protocol registration and submission of results, including phase 1 trials, 2) expansion of intervention information required in both sources based on the TIDieR checklist, and 3) regular assessment of the congruence of data submitted to ClinicalTrials.gov and scientific journals during the publication process.

## **11. POPIS LITERATURE**

1. Huić M, Francetić I. Nuspojave i interakcije lijekova. U: Francetić I, Vitezić D. Osnove kliničke farmakologije. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 147-165.
2. Horn JR. Važne interakcije između lijekova i njihovi mehanizmi. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 1131-1152.
3. Linčir I, i sur. Interakcije lijekova. U: Linčir I, i sur. Farmakologija za stomatologe. Treće, obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 44-47.
4. Keith CT, Borisy AA, Stockwell BR. Multicomponent therapeutics for networked systems. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(1):71-8. Epub 2005/02/03.
5. Lehar J, Krueger AS, Avery W, Heilbut AM, Johansen LM, Price ER, et al. Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. *Nat Biotechnol.* 2009;27(7):659-66. doi: 10.1038/nbt.1549. Epub 2009 Jul 5.
6. Prueksaritanont T, Chu X, Gibson C, Cui D, Yee KL, Ballard J, et al. Drug-drug interaction studies: regulatory guidance and an industry perspective. *AAPS J.* 2013;15(3):629-45. doi: 10.1208/s12248-013-9470-x. Epub 2013 Mar 30.
7. Cascorbi I. Drug interactions – principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(33-34):546-55; quiz 556. doi: 10.3238/arztebl.2012.0546. Epub 2012 Aug 20.
8. US Food and Drug Administration. Clinical drug interaction studies - study design, data analysis, and clinical implications – guidance for industry. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2017: Dostupno na <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm292362.pdf>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
9. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* 2009;4(2):e4439. doi: 10.1371/journal.pone.0004439. Epub 2009 Feb 11.
10. Mirosevic Skvrce N, Macolic Sarinic V, Mucalo I, Krnic D, Bozina N, Tomic S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal

Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J.* 2011;52(5):604-14.

11. Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer V, Gan L, Grimm S, et al. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(7):815-32.
12. US Food and Drug Administration. Drug interaction studies – study design, data analysis, and implications for dosing, and labeling recommendations. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2012: Dostupno na [https://www.xenotech.com/regulatory-documents/2012/2012\\_guidance.aspx](https://www.xenotech.com/regulatory-documents/2012/2012_guidance.aspx). Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
13. SoRelle R. Withdrawal of Posicor from market. *Circulation.* 1998;98(9):831-2. Epub 1998/09/17.
14. Bradbury J. Posicor withdrawn voluntarily from market by Roche. *The Lancet.* 1998;351(9118):1791.
15. World Health Organization. Pharmaceuticals: Restrictions in Use and Availability. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001: Dostupno na <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2203e/2.6.html#Js2203e.2.6>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
16. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR, Jr. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA.* 1990;264(21):2788-90.
17. Gottlieb S. Antihistamine drug withdrawn by manufacturer. *BMJ.* 1999;319(7201):7. Epub 1999/07/03.
18. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001;2(5):205-207.
19. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA.* 2004;292(21):2585-90. Epub 2004 Nov 22.
20. Backman JT, Kyrklund C, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(6):685-91.

21. Shitara Y, Hirano M, Sato H, Sugiyama Y. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1:SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311(1):228-36. Epub 2004 Jun 11.
22. Floyd JS, Kaspera R, Marciante KD, Weiss NS, Heckbert SR, Lumley T, et al. A screening study of drug-drug interactions in cerivastatin users: an adverse effect of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(5):896-904. doi: 10.1038/clpt.2011.295. Epub 2012 Mar 14.
23. Lewis LD. Drug-drug interactions: is there an optimal way to study them? *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(6):781-3. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03829.x.
24. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13:74. doi: 10.1186/s12916-015-0322-7.
25. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;48(2):133-43.
26. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. London: European Medicines Agency; 2012: Dostupno na [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129606.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf). Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
27. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring databases for postmarketing surveillance of drug-drug interactions. *Drug Saf.* 2001;24(13):947-59. Epub 2001/12/12.
28. Ministry of Health, Labour and Welfare Research Group. Drug interaction guideline for drug development and labeling recommendations. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare; 2014: Dostupno na [https://www.solvobiotech.com/documents/Japanese\\_DDI\\_guideline\\_\(draft\)\\_2014Jan.pdf](https://www.solvobiotech.com/documents/Japanese_DDI_guideline_(draft)_2014Jan.pdf). Pristup: 5. prosinca 2018. godine.
29. Hines LE, Malone DC, Murphy JE. Recommendations for generating, evaluating, and implementing drug-drug interaction evidence. *Pharmacotherapy.* 2012;32(4):304-13. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01024.x.

30. Zarin DA, Tse T. Medicine. Moving toward transparency of clinical trials. *Science*. 2008;319(5868):1340-2. doi: 10.1126/science.1153632.
31. Drazen JM, Zarin DA. Salvation by registration. *N Engl J Med*. 2007;356(2):184-5. Epub 2007/01/12.
32. Laine C, Horton R, DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Godlee F, et al. Clinical trial registration: looking back and moving ahead. *Lancet*. 2007;369(9577):1909-11. Epub 2007/06/15.
33. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet*. 2004;364(9438):911-2. Epub 2004/09/15.
34. World Health Organization. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019: Dostupno na <https://www.who.int/ictrp/en/>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
35. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. 21 U.S.C. Public Law 110-85 2007: Sect. 801. Dostupno na: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
36. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Update on registration of clinical trials in ClinicalTrials.gov. *Chest*. 2009;136(1):304-305. doi: 10.1378/chest.09-1219. Epub 2009/07/09.
37. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Reporting "basic results" in ClinicalTrials.gov. *Chest*. 2009 Jul;136(1):295-303. doi: 10.1378/chest.08-3022.
38. US National Library of Medicine. FDAAA 801 and the Final Rule. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2017: Dostupno na <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
39. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Rajakannan T. Update on trial registration 11 years after the ICMJE policy was established. *N Engl J Med*. 2017;376(4):383-391. doi: 10.1056/NEJMSr1601330. Epub 2017/01/26.



40. European Medicines Agency. European Clinical Trials Database (EudraCT V10). London: European Medicines Agency; 2019: Dostupno na <https://eudract.ema.europa.eu/>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
41. European Medicines Agency. Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as of 21 July 2014. London: European Medicines Agency; 2014: Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/posting-clinical-trial-summary-results-european-clinical-trials-database-eudract-become-mandatory>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
42. US National Library of Medicine. How to submit your results. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2017: Dostupno na <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/how-report>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
43. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. E6 Guideline for Good Clinical Practice. ICH; 1996: Dostupno na [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf). Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
44. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. ICH; 1994: Dostupno na [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf). Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
45. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(5):309-16. doi: 10.2165/11586200-000000000-00000.
46. Pasina L, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, et al. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(10):1054-60. doi: 10.1002/pds.3510. Epub 2013 Aug 30.
47. Hartung DM, Zarin DA, Guise JM, McDonagh M, Paynter R, Helfand M. Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed

- publications. *Ann Intern Med.* 2014;160(7):477-83. doi: 10.7326/M13-0480. Epub 2014/04/02.
48. Tang E, Ravaud P, Riveros C, Perrodeau E, Dechartres A. Comparison of serious adverse events posted at ClinicalTrials.gov and published in corresponding journal articles. *BMC Med.* 2015;13:189. doi: 10.1186/s12916-015-0430-4.
  49. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, Ravaud P. Timing and completeness of trial results posted at ClinicalTrials.gov and published in journals. *PLoS Med.* 2013 Dec;10(12):e1001566; discussion e1001566. doi: 10.1371/journal.pmed.1001566. Epub 2013 Dec 3.
  50. Pradhan R, Singh S. Comparison of data on serious adverse events and mortality in ClinicalTrials.gov, corresponding journal articles, and FDA medical reviews: cross-sectional analysis. *Drug Saf.* 2018;41(9):849-857. doi: 10.1007/s40264-018-0666-y.
  51. Schwartz LM, Woloshin S, Zheng E, Tse T, Zarin DA. ClinicalTrials.gov and Drugs@FDA: a comparison of results reporting for new drug approval trials. *Ann Intern Med.* 2016;165(6):421-30. doi: 10.7326/M15-2658. Epub 2016 Jun 14.
  52. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schuler YB, Kolsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials.* 2010;11:37. doi: 10.1186/1745-6215-11-37.
  53. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):781-8.
  54. Peron J, Maillet D, Gan HK, Chen EX, You B. Adherence to CONSORT adverse event reporting guidelines in randomized clinical trials evaluating systemic cancer therapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3957-63. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3981. Epub 2013 Sep 23.
  55. Smith SM, Chang RD, Pereira A, Shah N, Gilron I, Katz NP, et al. Adherence to CONSORT harms-reporting recommendations in publications of recent analgesic clinical trials: an ACTION systematic review. *Pain.* 2012;153(12):2415-21. doi: 10.1016/j.pain.2012.08.009. Epub 2012 Sep 15.

56. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, Irving F, Bacon S, Fleminger J, et al. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ*. 2018;362:k3218. doi: 10.1136/bmj.k3218.
57. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
58. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA*. 1990;263(10):1405-8. Epub 1990/03/09.
59. Alvarez G, Cerritelli F, Urrutia G. Using the template for intervention description and replication (TIDieR) as a tool for improving the design and reporting of manual therapy interventions. *Man Ther*. 2016;24:85-9. doi: 10.1016/j.math.2016.03.004. Epub 2016 Mar 11.
60. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348:g1687. doi: 10.1136/bmj.g1687.
61. Douet L, Milne R, Anstee S, Habens F, Young A, Wright D. The completeness of intervention descriptions in published National Institute of Health Research HTA-funded trials: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014;4(1):e003713. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003713.
62. Duff JM, Leather H, Walden EO, LaPlant KD, George TJ, Jr. Adequacy of published oncology randomized controlled trials to provide therapeutic details needed for clinical application. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(10):702-5. doi: 10.1093/jnci/djq117. Epub 2010 Apr 21.
63. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ*. 2008;336(7659):1472-4. Epub 2008/06/28.
64. Hariohm K, Jeyanthi S, Kumar JS, Prakash V. Description of interventions is under-reported in physical therapy clinical trials. *Braz J Phys Ther*. 2017;21(4):281-286. doi: 10.1016/j.bjpt.2017.05.006. Epub 2017 May 19.

65. Schroter S, Glasziou P, Heneghan C. Quality of descriptions of treatments: a review of published randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2012;2(6). pii: e001978. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001978. Print 2012.
66. Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586. doi: 10.1136/bmj.e7586.
67. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332. doi: 10.1136/bmj.c332.
68. CONSORT Group. The CONSORT 2010 Statement. CONSORT Group; 2010: Dostupno na <http://www.consort-statement.org/checklists/view/32--consort-2010/78-interventions>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
69. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2008;148(4):295-309. Epub 2008/02/20.
70. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869. doi: 10.1136/bmj.c869.
71. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900. Epub 1999/12/10.
72. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. Dostupno na <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
73. World Health Organization. WHO Data Set. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019: Dostupno na <http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
74. Juric D, Pranic S, Tokalic R, Milat AM, Mudnic I, Pavlicevic I, et al. Clinical trials on drug-drug interactions registered in ClinicalTrials.gov reported incongruent safety data in

- published articles: an observational study. *J Clin Epidemiol.* 2018;104:35-45. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.07.017. Epub 2018 Aug 3.
75. US National Library of Medicine. Glossary of Common Site Terms. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2018: Dostupno na <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/history>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
  76. US Food and Drug Administration. Drugs@FDA Glossary of Terms. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2017: Dostupno na <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm079436.htm>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
  77. European Medicines Agency. EMA Glossary. London: European Medicines Agency; 2019: Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/medicinal-product>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
  78. Zakon o lijekovima: izdanje NN 76/2013. Zagreb: Narodne novine; 2013.
  79. Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ.* 2013;347:f6104. Epub 2013/10/31.
  80. World Health Organization. National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005: Dostupno na <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43229/1/9241593237.pdf>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
  81. US National Library of Medicine. Clinical trial registry numbers in MEDLINE/PubMed records. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2019: Dostupno na [https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/clin\\_trials.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/clin_trials.html). Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
  82. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2018. Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2017: Dostupno na [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
  83. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. E9 Statistical Principles for Clinical Trials. ICH; 1998:

Dostupno na <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.

84. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov Archive. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2019: Dostupno na <https://clinicaltrials.gov/archive/>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
85. Liljeberg E, Andersson A, Lovestam E, Nydahl M. Incomplete descriptions of oral nutritional supplement interventions in reports of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2018;37(1):61-71. doi: 10.1016/j.clnu.2017.03.024. Epub 2017 Mar 25.
86. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov protocol registration data element definitions for interventional and observational studies. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2018: Dostupno na <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html>. Pristup: 5. svibnja 2019. godine.
87. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9. Epub 2000/11/10.
88. Nguyen TA, Dechartres A, Belgherbi S, Ravaud P. Public availability of results of trials assessing cancer drugs in the United States. *J Clin Oncol*. 2013;31(24):2998-3003. doi: 10.1200/JCO.2012.46.9577. Epub 2013 Jul 22.
89. Dufka FL, Dworkin RH, Rowbotham MC. How transparent are migraine clinical trials? Repository of Registered Migraine Trials (RReMiT). *Neurology*. 2014;83(15):1372-81. doi: 10.1212/WNL.0000000000000866. Epub 2014 Sep 5.
90. Shamliyan TA, Kane RL. Availability of results from clinical research: failing policy efforts. *J Epidemiol Glob Health*. 2014;4(1):1-12. doi: 10.1016/j.jegh.2013.08.002. Epub 2013 Sep 23.
91. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Carr S. Trial Reporting in ClinicalTrials.gov – The Final Rule. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1998-2004. Epub 2016 Sep 16.
92. Notice: NIH policy on the dissemination of NIH-funded clinical trial information. *Fed Regust* 2016;81:64922-8.

93. Ibrahim H, Saad A, Abdo A, Sharaf Eldin A. Mining association patterns of drug-interactions using post marketing FDA's spontaneous reporting data. *J Biomed Inform.* 2016;60:294-308. doi: 10.1016/j.jbi.2016.02.009. Epub 2016 Feb 20.
94. Pranic S, Marusic A. Changes to registration elements and results in a cohort of Clinicaltrials.gov trials were not reflected in published articles. *J Clin Epidemiol.* 2016;70:26-37. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.07.007. Epub 2015 Jul 29.
95. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC. The ClinicalTrials.gov results database--update and key issues. *N Engl J Med.* 2011;364(9):852-60. doi: 10.1056/NEJMsa1012065.
96. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA.* 2001;285(4):437-43. Epub 2001/03/10.
97. Final Rule: clinical trials registration and results information submission. *Fed Regist* 2016;81:64981-5157.
98. Anand V, Scales DC, Parshuram CS, Kavanagh BP. Registration and design alterations of clinical trials in critical care: a cross-sectional observational study. *Intensive Care Med.* 2014;40(5):700-22. doi: 10.1007/s00134-014-3250-7. Epub 2014 Apr 16.
99. Viergever RF, Karam G, Reis A, Ghersi D. The quality of registration of clinical trials: still a problem. *PLoS One.* 2014;9(1):e84727. doi: 10.1371/journal.pone.0084727. eCollection 2014.
100. Viergever RF, Li K. Trends in global clinical trial registration: an analysis of numbers of registered clinical trials in different parts of the world from 2004 to 2013. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008932. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008932.
101. Gulmezoglu AM, Pang T, Horton R, Dickersin K. WHO facilitates international collaboration in setting standards for clinical trial registration. *Lancet.* 2005;365(9474):1829-31.
102. Caccia S, Garattini S, Pasina L, Nobili A. Predicting the clinical relevance of drug interactions from pre-approval studies. *Drug Saf.* 2009;32(11):1017-39. doi: 10.2165/11316630-000000000-00000.

103. Tannenbaum C, Sheehan NL. Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(4):533-44. doi: 10.1586/17512433.2014.910111. Epub 2014 Apr 19.
104. Zhang X, Zhang Y, Ye X, Guo X, Zhang T, He J. Overview of phase IV clinical trials for postmarket drug safety surveillance: a status report from the ClinicalTrials.gov registry. *BMJ Open*. 2016;6(11):e010643. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010643.
105. Pinn VW. Sex and gender factors in medical studies: implications for health and clinical practice. *JAMA*. 2003;289(4):397-400. Epub 2003/01/22.
106. Liu KA, Mager NA. Women's involvement in clinical trials: historical perspective and future implications. *Pharm Pract (Granada)*. 2016;14(1):708. doi: 10.18549/PharmPract.2016.01.708. Epub 2016 Mar 15.
107. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(3):143-57. doi: 10.2165/00003088-200948030-00001. Epub 2009/04/24.
108. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol*. 2014;171(3):580-94. doi: 10.1111/bph.12362. Epub 2013/08/29.
109. McLachlan AJ, Hilmer SN, Le Couteur DG. Variability in response to medicines in older people: phenotypic and genotypic factors. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(4):431-3. doi: 10.1038/clpt.2009.1. Epub 2009/02/20.
110. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827-34. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0324.
111. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): WHO Trial Registration Data Set Archive. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019: Dostupno na [https://www.who.int/ictrp/network/trds\\_archive/en/](https://www.who.int/ictrp/network/trds_archive/en/). Pristup: 5. svibnja 2019. godine.



112. Moja LP, Moschetti I, Nurbhai M, Compagnoni A, Liberati A, Grimshaw JM, et al. Compliance of clinical trial registries with the World Health Organization minimum data set: a survey. *Trials*. 2009;10:56. Epub 2009/07/25.
113. Fairman KA, Curtiss FR. What should be done about bias and misconduct in clinical trials? *J Manag Care Pharm*. 2009;15(2):154-60. Epub 2009/02/25.
114. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleza-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200-7. doi: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583. Epub 2013/01/09.
115. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust*. 2006;185(5):263-7. Epub 2006/09/05.
116. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Syst Rev*. 2012;1:60. doi: 10.1186/2046-4053-1-60. Epub 2012/12/01.
117. Cotterill S, Knowles S, Martindale AM, Elvey R, Howard S, Coupe N, et al. Getting messier with TIDieR: embracing context and complexity in intervention reporting. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):12. doi: 10.1186/s12874-017-0461-y. Epub 2018/01/20.
118. Candy B, Vickerstaff V, Jones L, King M. Description of complex interventions: analysis of changes in reporting in randomised trials since 2002. *Trials*. 2018;19(1):110. doi: 10.1186/s13063-018-2503-0. Epub 2018/02/23.

## **12. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Diana Jurić

**Adresa:** Put svetog Josipa 50, Kaštel Novi, 21217

**Telefon:** 021234602, 0981699321

**Elektronička pošta:** diana.juric@mefst.hr, diana.juric26@gmail.com

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Datum i mjesto rođenja:** 26. prosinca 1991., Split

## **OBRAZOVANJE**

**2015. – 2019.** Poslijediplomski doktorski studij „Translacijska istraživanja u biomedicini“ (TRIBE), Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

**2010. – 2015.** Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Sveučilište u Splitu (težinski prosjek ocjena: 4,97)

Stručno osposobljavanje: Ljekarne Splitsko-Dalmatinske županije, Bolnička ljekarna Kliničkog bolničkog centra Split, položen stručni ispit Hrvatske ljekarničke komore za stjecanje odobrenja za samostalan rad

**2006. – 2010.** Opća gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

## **RADNO ISKUSTVO**

**2016. – danas** Asistent na Katedri za farmakologiju, Medicinski fakultet (izvedba nastave na studijima Medicina, Dentalna medicina, Farmacija, Medicina na engleskom jeziku te Odjelu zdravstvenih studija)

**2015. – 2016.** Analitičar, Istraživanje i razvoj PLIVA Hrvatska d.o.o. (razvoj, verifikacija, validacija i provedba različitih analitičkih metoda tijekom istraživanja i razvoja aktivnih farmaceutskih supstanci)

## **MATERINSKI JEZIK**

▪ Hrvatski jezik

## **STRANI JEZICI**

- Engleski jezik
- Talijanski jezik

## **STIPENDIJE**

Dobitnica stipendije MZOS-a, u kategoriji osobito nadarenih redovitih studenata sveučilišnih i stručnih studija (2010./2011.), stipendije Nacionalne Zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu (NZPUSS), u kategoriji osobito uspješnih redovitih studenata sveučilišnih i stručnih studija (2012./2013.) te stipendije farmaceutske kompanije PLIVA Hrvatska d.o.o., članice Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (2014./2015.).

## **NAGRADE I PRIZNANJA**

- 29. ožujka 2012. Dekanova nagrada, Medicinski fakultet Split
- 7. prosinca 2012. Rektorova nagrada, Sveučilište u Splitu
- 21. prosinca 2012. Priznanje dekana, Kemijsko-tehnološki fakultet Split
- 26. ožujka 2014. Dekanova nagrada, Medicinski fakultet Split
- 22. listopada 2015. Dekanova nagrada, Kemijsko-tehnološki fakultet Split
- 30. ožujka 2016. Pohvalnica dekana, Medicinski fakultet Split
- 26. ožujka 2019. Nagrada za najbolji znanstveni rad magistra farmacije, Medicinski fakultet Split

## **PROJEKTI, KONGRESI I SIMPOZIJI**

- Šesti i Sedmi hrvatski Cochrane simpozij, Split, 2014. i 2015. godine: sudjelovanje.
- "Third International Symposium on Hypertension", Osijek, 28.-30. studenog 2014. godine: poster prezentacija.
- "RECOOP 6th TriNet Meeting", Prag, 15.-18. listopada 2015. godine: oralna prezentacija.
- Osmi hrvatski Cochrane simpozij, Split, 9. svibnja 2016. godine: poster prezentacija.
- Osmi hrvatski kongres farmakologije s međunarodnim sudjelovanjem, Split, 15.-18. rujna 2016.

godine: sudjelovanje.

- Projekt Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom "Biološki učinci vina: utjecaj vinifikacijske tehnologije, dealkoholizacije i starenja vina (BioWine, HRZZ 8652)": uključena kao suradnik u srpnju 2017. godine.
- "Eighth International Congress on Peer Review and Scientific Publication", Chicago, 10.-12. rujna 2017. godine: poster prezentacija.
- "Global Evidence Summit 2017", Cape Town, 13.-16. rujna 2017. godine: poster prezentacija.
- "Second Adriatic Symposium on Biophysical Approaches in Biomedical Studies", Split, 24.-28. rujna 2017. godine: član lokalnog organizacijskog odbora.

## ZNANSTVENI ČLANCI

- Milat AM, Mudnić I, Grković I, Ključević N, Grga M, Jerčić I, **Jurić D**, Ivanković D, Benzon B, Boban M. Effects of White Wine Consumption on Weight in Rats: Do Polyphenols Matter? *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8315803. doi: 10.1155/2017/8315803. Epub 2017 Oct 31.
- **Jurić D**, Pranić S, Tokalić R, Milat AM, Mudnić I, Pavličević I, Marušić A. Clinical trials on drug-drug interactions registered in ClinicalTrials.gov reported incongruent safety data in published articles: an observational study. *J Clin Epidemiol.* 2018 Aug 3. pii: S0895-4356(18)30213-0. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.07.017.

**Čimbenik utjecaja** (engl. *impact factor*, IF) u bazi *Journal Citation Reports* za 2017. godinu: **4,245**.

- **Jurić D**, Pavličević I, Marušić A, Malički M, Buljan I, Šarotić V, Mrduljaš-Đujić N, Komparak A, Vujević M, De Micheli-Vitturi D, Šušnjar P, Puljiz T, Jerčić M, Leskur D, Marušić M. Effectiveness of treatment of newly diagnosed hypertension in family medicine practices in South Croatia. *BMC Fam Pract.* 2019 Jan 14;20(1):10. doi: 10.1186/s12875-019-0902-2.
- Milat AM, Boban M, Marušić A, Teissedre PL, Šešelja-Perišin A, **Jurić D**, Skroza D, Generalić-Mekinić I, Ljubenković I, Volarević J; Rasines-Perea Z, Jourdes M, Mudnić I. Effects of oxidation and browning of macerated white wine on its antioxidant and direct vasodilatory activity. *J Funct Foods.* 2019;59:138-147.

## **ČLANSTVA**

- Hrvatska ljekarnička komora (HLJK)
- Hrvatsko društvo farmakologa (HDF)

## **TEČAJEVI**

- Tečaj za osposobljavanje osoba koje rade s laboratorijskim životinjama; kategorija 3, Medicinski fakultet Split, 2016. (položeno u sklopu poslijediplomskog studija)
- Razvoj metoda za tekućinsku kromatografiju: praktični pristup, Instrumentalia, Zagreb, 2016.

## **STRUČNA USAVRŠAVANJA**

- Laboratorij za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Osijek, 2017. godine
- Laboratorij za molekularnu neuropsihijatriju, Institut Ruđer Bošković, Zagreb, 2018. godine