

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Pavić**

**TRANSPARENTNOST KLINIČKIH ISPITIVANJA KOJA KORISTE CILJANU  
TERAPIJU ZA LIJEČENJE ENDOKRINIH I METABOLIČKIH BOLESTI U  
REGISTRIMA I PRIPADAJUĆIM PUBLIKACIJAMA**

**Doktorski rad**

**Split, 2025.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Pavić**

**TRANSPARENTNOST KLINIČKIH ISPITIVANJA KOJA KORISTE CILJANU  
TERAPIJU ZA LIJEČENJE ENDOKRINIH I METABOLIČKIH BOLESTI U  
REGISTRIMA I PRIPADAJUĆIM PUBLIKACIJAMA**

**Doktorski rad**

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

**Split, 2025.**

Doktorski rad izrađen je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu pod voditeljstvom prof. dr. sc. Ane Marušić i dio je formalnog istraživačkog projekta Hrvatske zaklade za znanost ProDeM, pod naslovom “Profesionalnost u zdravstvu: odlučivanje u praksi i znanosti” (projekt IP-2019-04-4882).

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Ana Marušić, dr. med.

**Objavljeni znanstveni rad na kojemu se temelji doktorski rad:**

**Pavić M**, Tokalić R, Marušić A. Poor registration and publication practices in clinical trials of targeted therapeutics for endocrine and metabolic diseases: an observational study. J Clin Epidemiol. 2024;176:111570. (čimbenik odjeka 7.3)

## ZAHVALA

*Najveća hvala mojoj mentorici, prof. Ani Marušić, na prilici koju mi je pružila u trenucima kada mi je bila najpotrebnija, na nesebičnoj pomoći, izvanrednoj stručnosti i beskrajnom strpljenju. Riječi ne mogu izraziti trajnu zahvalnost za neizbrisivi trag koji ste ostavili na mom putu.*

*Od srca zahvaljujem svojim suradnicama, dr. sc. Ružici Tokalić i doc. dr. sc. Shelly Pranić, na mudrosti koju su nesebično dijelile i na strpljenju kojim su me obasipale.*

*Posebna hvala mojim roditeljima, Miri i Mariju, čija su bezuvjetna ljubav i nepokolebljiva podrška temelj svega što jesam. Hvala i mojim najmilijima – Ivanu, Ivani, Mateju, Evi, Dominiku, Verici i Iki – na razumijevanju, ohrabrenju i neiscrpoj vjeri u mene, čak i onda kada sam je sama gubila.*

*Duboko sam zahvalna prijateljima i svim dragim ljudima koji su me pratili i hrabрили na ovom putu, a čija je podrška, izgovorena ili tiha, bila moj oslonac kada su sumnje prijetile da zasjene nadu.*

*Svim ovim ljudima, čije su ruke, riječi i srca oblikovale ovaj rad, dugujem zahvalnost koju nijedan redak ne može u potpunosti obuhvatiti. No, nadam se da će u ovim riječima pronaći barem odsjaj onoga što osjećam.*

*Na kraju, najdublju zahvalnost dugujem dragom Bogu, koji je moj put ispisao nevidljivim nitima svoje milosti, otvarajući vrata gdje je bila tama, darujući snagu da kročim naprijed s vjerom.*

## SADRŽAJ

|                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| POPIS OZNAKA I KRATICA .....                                                                                                                                                                        | 3  |
| 1. UVOD .....                                                                                                                                                                                       | 1  |
| 1.1. Klinička ispitivanja .....                                                                                                                                                                     | 2  |
| 1.2. Registracija kliničkih ispitivanja .....                                                                                                                                                       | 2  |
| 1.2.1. Povijest registracije kliničkih ispitivanja .....                                                                                                                                            | 3  |
| 1.3. Registri kliničkih ispitivanja .....                                                                                                                                                           | 9  |
| 1.3.1. WHO ICTRP globalna mreža .....                                                                                                                                                               | 9  |
| 1.4. Štetni događaji.....                                                                                                                                                                           | 13 |
| 1.5. Ciljana terapija .....                                                                                                                                                                         | 16 |
| 1.5.1. Monoklonska protutijela .....                                                                                                                                                                | 17 |
| 1.5.2. Inhibitori malih molekula.....                                                                                                                                                               | 18 |
| 1.5.3. Izvještavanje u publikacijama o ciljanoj terapiji za endokrine i metaboličke bolesti<br>.....                                                                                                | 20 |
| 2. CILJEVI I HIPOTEZE.....                                                                                                                                                                          | 21 |
| 2.1. Ciljevi istraživanja.....                                                                                                                                                                      | 22 |
| 2.2. Hipoteze istraživanja .....                                                                                                                                                                    | 22 |
| 3. METODE .....                                                                                                                                                                                     | 24 |
| 3.1. Obilježja prikaza podataka u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju u<br>liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti u registrima i odgovarajućim znanstvenim<br>člancima ..... | 25 |
| 3.1.1. Ustroj istraživanja .....                                                                                                                                                                    | 25 |
| 3.1.2. Ishodi istraživanja .....                                                                                                                                                                    | 25 |
| 3.1.3. Uzorak i kriteriji uključenja .....                                                                                                                                                          | 25 |
| 3.1.4. Identifikacija odgovarajućih znanstvenih članaka .....                                                                                                                                       | 27 |
| 3.1.5. Prikupljanje podataka iz CT.gov registra i primarnih registara unutar WHO ICTRP<br>globalne mreže te odgovarajućih znanstvenih članaka .....                                                 | 28 |
| 3.1.6. Statistička analiza .....                                                                                                                                                                    | 30 |

|                                                                                                                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2. Izvještavanje o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti registriranih u CT.gov registru i odgovarajućim znanstvenim člancima ..... | 31  |
| 3.2.1. Ustroj istraživanja .....                                                                                                                                                                                         | 31  |
| 3.2.2. Ishodi istraživanja .....                                                                                                                                                                                         | 31  |
| 3.2.3. Uzorak i kriteriji uključenja .....                                                                                                                                                                               | 31  |
| 3.2.4. Identifikacija odgovarajućih znanstvenih članaka .....                                                                                                                                                            | 32  |
| 3.2.5. Prikupljanje podataka iz registra CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka.....                                                                                                                        | 32  |
| 3.2.6. Statistička analiza .....                                                                                                                                                                                         | 33  |
| 3.3. Etička načela .....                                                                                                                                                                                                 | 34  |
| 4. REZULTATI.....                                                                                                                                                                                                        | 35  |
| 4.1. Obilježja prikaza podataka u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti u registrima i odgovarajućim znanstvenim člancima .....                            | 36  |
| 4.2. Izvještavanje o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti registriranih u CT.gov registru i odgovarajućim znanstvenim člancima ..... | 53  |
| 5. RASPRAVA.....                                                                                                                                                                                                         | 72  |
| 5.1. Obilježja prikaza podataka u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti u registrima i odgovarajućim znanstvenim člancima .....                            | 73  |
| 5.2. Izvještavanje o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti registriranih u CT.gov registru i odgovarajućim znanstvenim člancima ..... | 77  |
| 6. ZAKLJUČAK .....                                                                                                                                                                                                       | 81  |
| 7. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU .....                                                                                                                                                                                     | 84  |
| 8. LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU .....                                                                                                                                                                              | 87  |
| 9. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU.....                                                                                                                                                                                      | 89  |
| 10. LAIČKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU .....                                                                                                                                                                             | 91  |
| 11. LITERATURA.....                                                                                                                                                                                                      | 93  |
| 12. ŽIVOTOPIS .....                                                                                                                                                                                                      | 110 |

**POPIS OZNAKA I KRATICA**



AE – štetni događaj (engl. *adverse event*)

ACM – smrtnost od svih uzroka (engl. *all-cause mortality*)

CD – klaster diferencijacije (engl. *cluster of differentiation*)

CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

CONSORT – smjernice za poboljšanje izvještaja o kliničkim ispitivanjima (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*)

COX-2 – ciklooksigenaza-2

CT.gov – registar kliničkih ispitivanja američkih Nacionalnih zdravstvenih instituta (engl. *ClinicalTrials.gov*)

CSE – Koncil znanstvenih urednika (engl. *Council of Science Editors*)

EGFR – receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*)

EQUATOR – Međunarodna mreža za povećanje kvalitete i transparentnosti zdravstvenih istraživanja (engl. *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*)

EU – Europska unija

EMA – Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

EPAR – Europsko javnog izvješća o ocjeni (engl. *European Public Assessment Report*)

EudraCT – baza podataka kliničkih ispitivanja Europske unije (engl. *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*)

FDA – Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

FDAAA – Amandman američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration Amendments Act*)

FDAMA – Zakon o modernizaciji Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration Modernization Act*)

ICMJE – Međunarodna udruga urednika medicinskih časopisa (engl. *International Committee of Medical Journal Editors*)

IPD – individualni podatci o ispitaniku (engl. *Individual Participant Data*)

mAb – monoklonska protutijela (engl. *monoclonal antibodies*)

NIH – američki Nacionalni zdravstveni instituti (engl. *National Institutes of Health*)

OAE – ostali štetni događaj (engl. *other adverse event*)

OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

SAE – ozbiljni štetni događaj (engl. *serious adverse event*)

SMI – inhibitori malih molekula (engl. *small molecule inhibitors*)

STROBE – Smjernice za pisanje izvješća opažajnih studija (engl. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)

WAME – Svjetska udruga medicinskih urednika (engl. *World Association of Medical Editors*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

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

WHO TRDS – minimalni skup podataka WHO-a nužan za cjelovitu registraciju kliničkoga ispitivanja (engl. *World Health Organization's (WHO) Trial Registration Data Set*)

## **1. UVOD**

## 1.1. Klinička ispitivanja

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), klinička ispitivanja obuhvaćaju sva istraživanja koja prospektivno dodjeljuju ispitanike ili skupine ljudi jednoj ili više zdravstvenih intervencija, s ciljem procjene njihova učinka na zdravlje [1]. Ona predstavljaju ključni izvor dokaza o učinkovitosti i sigurnosti medicinskih intervencija primjenjivanih u prevenciji, dijagnostici i liječenju raznovrsnih zdravstvenih stanja. Klinička ispitivanja obuhvaćaju niz istraživačkih aktivnosti, uključujući razvoj i primjenu novih lijekova, inovativnih kirurških tehnika, medicinskih uređaja, kao i prilagodbu i unaprjeđenje već postojećih terapija i protokola liječenja. Dokazi proizašli iz kliničkih ispitivanja predstavljaju temelj za oblikovanje smjernica i preporuka za kliničku praksu, podizanje standarda zdravstvene skrbi te poticanje daljnjeg znanstveno-istraživačkog napretka [2-6].

Povijest kliničkih ispitivanja proteže se sve do Knjige proroka Daniela iz Starog zavjeta, u kojoj se oko 500. godine prije Krista opisuje kako su Daniel i njegova braća, hraneći se isključivo povrćem i pijući vodu, izgledali i osjećali se zdravije u usporedbi s muškarcima koji su konzumirali meso i vino [7,8]. U novijoj povijesti, prvi dokumentirani primjer kliničkog ispitivanja zabilježen je 1747. godine, kada je škotski brodski kirurg James Lind istraživao skorbut i dokazao da konzumacija agruma ubrzava oporavak oboljelih mornara [7-9]. Razvoj kliničkih ispitivanja dosegao je svoj vrhunac u 20. stoljeću, osobito nakon Drugog svjetskog rata, uvođenjem načela randomizacije te placeba i kontrolnih skupina. Istodobno, uspostava etičkih standarda poput Nürnberškog kodeksa i Helsinške deklaracije osigurala je veću znanstvenu pouzdanost i etičku prihvatljivost kliničkih ispitivanja [10]. Ove inovacije, zajedno s uspostavljenim praksama i regulacijskim okvirima, su postavile čvrste temelje za suvremena klinička ispitivanja, koja danas čine okosnicu medicine utemeljene na dokazima [11,12]. Kako bi se dodatno osnažila kvaliteta i vjerodostojnost kliničkih ispitivanja, ključno je bilo uspostaviti mehanizme koji osiguravaju transparentnost, točnost i javnu dostupnost svih podataka o njihovom provođenju, što se može postići njihovom registracijom [2]. Takvi mehanizmi ne samo da unaprjeđuju povjerenje unutar medicinske zajednice, već olakšavaju donošenje znanstveno utemeljenih odluka u svakodnevnom kliničkom radu, čineći klinička ispitivanja okosnicom moderne medicine [13,14].

## 1.2. Registracija kliničkih ispitivanja

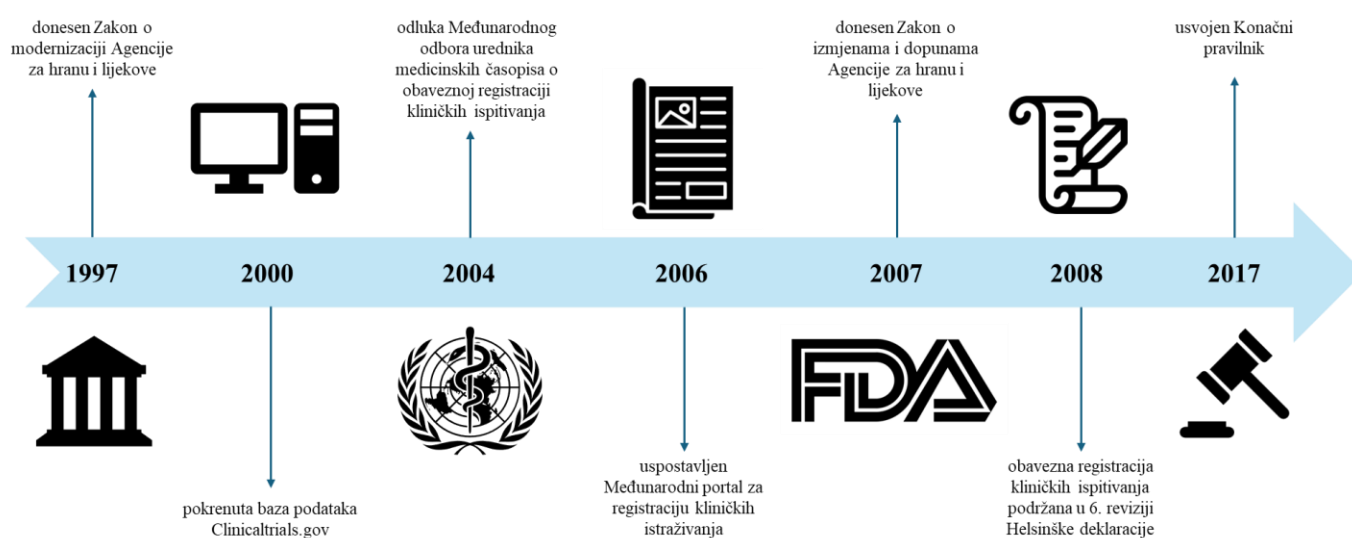
Registracija kliničkih ispitivanja predstavlja objavu međunarodno dogovorenog skupa informacija o dizajnu, provedbi i upravljanju ispitivanjima [15,16]. Glavni cilj registracije je sustavna katalogizacija kliničkih ispitivanja i osiguravanje javne dostupnosti ključnih podataka, neovisno o fazi u kojoj se ispitivanja nalaze - bilo da su tek planirana, u tijeku ili završena. Osim toga, registracija kliničkih ispitivanja ima ključnu ulogu u sprječavanju selektivnog objavljivanja rezultata ispitivanja (engl. *publication bias*) i smanjenju nepotrebnog dupliciranja istraživačkih napora. Time se značajno doprinosi povećanju transparentnosti cjelokupnog istraživačkog procesa, što je presudno za očuvanje integriteta i vjerodostojnosti kliničkih ispitivanja [19-21].

### 1.2.1. Povijest registracije kliničkih ispitivanja

Razvoj registracije kliničkih ispitivanja započeo je u 20. stoljeću kroz niz inicijativa usmjerenih na povećanje transparentnosti istraživačkog procesa, među kojima se ističu radovi autora poput Lubina, Sterlina i Smarta [22-24]. Ideju o sustavnom praćenju tijeka tekućih kliničkih ispitivanja prva je 1974. godine predložila Mary Lasker, a 1977. godine ju je dodatno podržao Thomas Chalmers. Lasker se zalagala za javnu dostupnost popisa tekućih kliničkih ispitivanja kako bi bolesnici imali bolji pristup informacijama o istraživanjima u kojima bi mogli sudjelovati. Chalmers je, s druge strane, bio usmjeren na rješavanje problema pristranosti pri objavljivanju isključivo pozitivnih rezultata kliničkih ispitivanja. Smatrao je da bi obavezna registracija kliničkih ispitivanja prije njihova samog početka omogućila sustavno praćenje svih istraživanja, neovisno o njihovim ishodima, čime bi se povećala transparentnost, osigurala vjerodostojnost znanstvenih podataka i smanjila pristranost u interpretaciji rezultata [25-27]. U godinama koje su uslijedile, brojni su znanstveni članci, među kojima se ističu radovi autora Maxwella i Begga, dodatno ukazivali na problem pristranosti pri objavljivanju rezultata kliničkih ispitivanja te su isticali potrebu za uspostavom sustava koji bi spriječio takvu praksu [28,29]. Ključan doprinos dao je Robert John Simes, koji je 1986. godine istaknuo važnost javne dostupnosti podataka iz kliničkih ispitivanja putem registara. Upozorio je na izazove u procjeni učinkovitosti različitih terapijskih modaliteta, koji proizlaze iz nedostatka sveobuhvatnih i transparentnih informacija o kliničkim ispitivanjima [30].

Prvi značajan korak u zakonskoj regulativi vezanoj uz registraciju kliničkih ispitivanja napravljen je 1997. godine, donošenjem Zakona o modernizaciji Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration Modernization Act*, FDAMA) u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (**Slika 1**). Članak 113 ovog zakona propisao je obvezu registracije kliničkih

ispitivanja prije uključivanja ispitanika, čime je postavljen temelj za razvoj suvremenog pravnog okvira u ovom području [31]. Osim toga, ovim zakonom je određeno da američki Nacionalni instituti za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*, NIH), pod nadzorom Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA), uspostave javno dostupnu bazu podataka o kliničkim ispitivanjima. Kao odgovor na ovu zakonsku obvezu, NIH je 2000. godine pokrenuo ClinicalTrials.gov (CT.gov), prvu javno dostupnu bazu podataka o kliničkim ispitivanjima [31-33]. Međutim, unatoč uspostavi ove regulative, pridržavanje njezinih odredbi u prvim godinama nakon donošenja bilo je slabo [32].



**Slika 1.** Kronološki prikaz povijesnog razvoja zakonskih regulativa o registraciji kliničkih ispitivanja. Izradila Maja Pavić u programu *Microsoft Powerpoint*.

Važnost procesa registracije kliničkih ispitivanja prepoznao je i Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (engl. *International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE). Ovaj je odbor osnovan 1978. godine kada su se urednici vodećih medicinskih časopisa okupili u Vancouveru s ciljem standardizacije formata rukopisa za publiciranje. Danas ICMJE okuplja urednike 14 medicinskih časopisa te predstavnike Nacionalne znanstvene knjižnice SAD-a (engl. *US National Library of Science*) i Svjetske udruge medicinskih urednika (engl. *World Association of Medical Editors*, WAME) [34,35]. Prepoznavši značaj registracije kliničkih ispitivanja, ICMJE je u rujnu 2004. godine donio odluku kojom je uvedena obveza registracije svih kliničkih ispitivanja. Prema toj odluci, od 1. srpnja 2005. godine registracija kliničkih ispitivanja postala je preduvjet za slanje rukopisa o njihovim rezultatima u časopise

čiji su urednici članovi ovog odbora [36]. Opseg informacija koje moraju biti dostupne u registrima kliničkih ispitivanja definiran je od strane savjetodavne grupe WHO-a kao minimalni skup podataka nužan za cjelovitu registraciju kliničkog ispitivanja (engl. *World Health Organization Trial Registration Data Set*, WHO TRDS), poznat pod nazivom WHO TRDS registracijski skup podataka. Cilj ovog standarda je osigurati ujednačeno i standardizirano prikupljanje ključnih podataka o kliničkim ispitivanjima. Urednici ICMJE-a prihvatili su ovaj standard, naglašavajući da ispitivanja koja ne zadovoljavaju sve potrebne kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka neće biti prihvaćena za objavu u časopisima čiji su urednici članovi ovog odbora [37,38]. U svom prvom izdanju, WHO TRDS registracijski skup podataka obuhvaćao je 20 kategorija podataka, a u studenom 2017. godine bio je proširen na 24 kategorije (**Tablica 1**) [39,40]. Odluka ICMJE-a o obveznoj registraciji kliničkih ispitivanja postala je dio dokumenta „Preporuke za provođenje, prikazivanje, uređivanje i publiciranje znanstvenog rada u medicinskim časopisima“ (engl. *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*), poznatog kao ICMJE preporuke [38]. Danas više od 8880 znanstvenih časopisa navodi da slijede ICMJE preporuke, a njihov popis je dostupan na službenoj web stranici ICMJE-a [41].

**Tablica 1.** Minimalni skup podataka Svjetske zdravstvene organizacije (eng. *World Health Organization Trial Registration Data Set*, WHO TRDS) nužan za cjelovitu registraciju kliničkih ispitivanja.

| Redni broj | Kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka | Objašnjenje                                                                                                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1          | Primarni registar i identifikacijski broj ispitivanja | Ime primarnog registra i jedinstveni identifikacijski broj kliničkog ispitivanja dodijeljen od strane registra                                                                  |
| 2          | Datum registracije u primarnom registru               | Datum službene registracije kliničkog ispitivanja u primarni registar                                                                                                           |
| 3          | Sekundarni identifikacijski brojevi                   | Ostali identifikacijski brojevi uz jedinstveni identifikacijski broj kliničkog ispitivanja                                                                                      |
| 4          | Izvor(i) financijske ili materijalne potpore          | Osnovni izvor financija ili materijalne potpore kliničkog ispitivanju                                                                                                           |
| 5          | Primarni sponzor                                      | Osoba, organizacija, grupa ili druga pravna osoba koji snosi odgovornost za pravovaljanu registraciju kliničkog ispitivanja, njegovo pokretanje, upravljanje i/ili financiranje |

|    |                                           |                                                                                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  | Sekundarni sponzor(i)                     | Dodatne osobe, organizacije ili pravne osobe koje, ako postoje, u dogovoru s primarnim sponzorom preuzimaju odgovornost sponzorstva                                                   |
| 7  | Kontakt za opće upite                     | Kontakt koji će odgovarati na opće upite                                                                                                                                              |
| 8  | Kontakt za znanstvene upite               | Imenovani glavni istraživač kliničkog ispitivanja koji će upravljati znanstvenim upitima                                                                                              |
| 9  | Javni naslov                              | Naslov napisan lako razumljivim jezikom namijenjen laicima                                                                                                                            |
| 10 | Znanstveni naslov                         | Znanstveni naslov koji je naveden u protokolu predanom za financiranje i etičkom povjerenstvu                                                                                         |
| 11 | Zemlje novačenja                          | Zemlje iz kojih će ispitanici biti uključeni ili bi trebali biti ili već jesu                                                                                                         |
| 12 | Proučavano zdravstveno stanje ili problem | Proučavano primarno zdravstveno stanje ili problem                                                                                                                                    |
| 13 | Intervencija                              | Naziv intervencije (generičko ime lijeka, kôd ili tvornički serijski broj) i njen dovoljno detaljan opis za svaku skupinu ispitanika                                                  |
| 14 | Kriteriji uključenja i isključenja        | Kriteriji uključenja i isključenja za odabir ispitanika                                                                                                                               |
| 15 | Vrsta ispitivanja                         | Stavka koja sadržava vrstu kliničkog ispitivanja, oblik, maskiranje, intervencijski model, svrhu i fazu                                                                               |
| 16 | Datum prvog uključenja                    | Očekivani ili stvarni datum uključenja prvog ispitanika                                                                                                                               |
| 17 | Veličina uzorka                           | Veličina uzorka koja se sastoji od planiranog broja ispitanika i uključenog broja ispitanika                                                                                          |
| 18 | Status uključivanja                       | Status uključivanja kliničkog ispitivanja koji može biti na čekanju, u tijeku, zaustavljeno ili završeno                                                                              |
| 19 | Primarni ishod(i)                         | Događaji, varijable ili iskustva mjereni zbog uvjerenja da su povezani s intervencijom kliničkog ispitivanja                                                                          |
| 20 | Sekundarni ishodi                         | Događaji od sekundarnog interesa ili koji se mjere u vremenskim točkama od sekundarnog interesa                                                                                       |
| 21 | Etički pregled*                           | Informacije o odobrenju kliničkog ispitivanja od strane etičkog povjerenstva kao i samom povjerenstvu                                                                                 |
| 22 | Datum završetka*                          | Datum prikupljanja posljednjih podataka u kliničkom ispitivanju odnosno njegovog datum završetka                                                                                      |
| 23 | Sažetak rezultata*                        | Podaci koji predstavljaju rezultate kliničkog ispitivanja, a sadržavaju osnovna demografska obilježja ispitanika, tijekom ispitivanja, štetni događaje, mjere ishoda i kratki sažetak |
| 24 | Izjava o dijeljenju IPD-a *               | Izjava o namjeri i mehanizmu dijeljenja deidentificiranih pojedinačnih podataka o ispitanicima                                                                                        |

\*4 kategorije dodane u WHO TRDS registracijski skup podataka u studenom 2017. godine.

Izvor: World Health Organization. WHO Trial Registration Data Set (Version 1.3.1) [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-set>.



Trend obvezne registracije kliničkih ispitivanja ubrzo je dobio podršku na američkoj nacionalnoj, ali i međunarodnoj razini. Godine 2005. doneseni su Zakon savezne države Maine u SAD-u te Ottawska izjava, kojima je dodatno naglašena važnost obvezne registracije kliničkih ispitivanja [42,43]. Nadalje, tijekom sastanka o znanstvenim istraživanjima održanog u Meksiku 2004. godine i na 58. Svjetskoj zdravstvenoj skupštini 2005. godine, WHO je uputila poziv svjetskoj akademskoj zajednici, farmaceutskoj industriji i široj javnosti da podatke o kliničkim ispitivanjima dokumentiraju u međunarodno dostupnim registrima [44-46]. Već sljedeće godine, WHO je uspostavila Međunarodni portal za registraciju kliničkih ispitivanja (engl. *World Health Organization's International Clinical Trial Registry Platform*, WHO ICTRP). Ovaj portal upravlja globalnom mrežom registara, s ciljem centralizacije podataka i pružanja jedinstvene pristupne točke za informacije o kliničkim ispitivanjima provedenima diljem svijeta [47,48].

Nastavljajući trend unaprjeđenja transparentnosti, 27. rujna 2007. godine donesen je Zakon o izmjenama i dopunama FDA (eng. *Food and Drug Administration Amendments Act*, FDAAA). Članak 801. ovog zakona proširio je opseg zahtjeva za registraciju kliničkih ispitivanja, uključujući obveznu registraciju većeg broja kategorija ispitivanja, pružanje dodatnih informacija tijekom registracije te izvještavanje o rezultatima u registrima unutar 12 mjeseci od njihova završetka [49]. Isto tako, prema ovom zakonu klinička ispitivanja moraju biti registrirana u javno dostupnim registrima unutar 21 dan od uključenja prvog ispitanika [50,51]. Uz to, ovaj pravni akt također zahtijeva od istraživača, počevši od 27. rujna 2009. godine, prijavu svih očekivanih i neočekivanih štetnih događaja, uključujući i smrtne ishode, u registre kliničkih ispitivanja [51]. Kako bi osigurao poštivanje propisa, FDAAA je predvidio kaznene mjere za prekršitelje, kao što su uskraćivanje financijske potpore NIH-a te novčane kazne u iznosu do 10 000 američkih dolara dnevno za svako kliničko ispitivanje koje ne poštuje ove zakonske odredbe [52].

Obaveznu registraciju kliničkih ispitivanja, nakon 2008. godine i svoje šeste revizije, podržala je i Helsinška deklaracija. U 19. točki ove deklaracije propisana je obveza registracije svih kliničkih ispitivanja koja uključuju ljudske ispitanike [53]. Revizijom iz 2013. godine, u točki 36, dodatno je naglašena etička obveza transparentnog i potpunog objavljivanja rezultata kliničkih ispitivanja, uključujući i one negativne ili neodređene [54].

Ovu je inicijativu prihvatila i farmaceutska industrija, iako je u početku pokazivala oklijevanje u dijeljenju podataka iz svojih ispitivanja zbog financijskih interesa [55]. Međutim, donošenjem Zajedničkog stava (engl. *Joint Position*) 2009. godine, farmaceutska industrija je

priznala važnost transparentnosti podataka iz kliničkih ispitivanja te se obvezala objavljivati njihove rezultate u javno dostupnim registrima [56,57].

U Europi, pod rastućim zahtjevima za veću transparentnost kliničkih ispitivanja, Europski parlament i Vijeće Europske unije (EU) donijeli su 16. travnja 2014. godine Regulativu o kliničkim ispitivanjima s medicinskim proizvodima za ljudsku upotrebu (br. 536/2014). Ova regulativa nalaže proširenje baze podataka kliničkih ispitivanja EU (engl. *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*, EudraCT) kako bi se uskladila s CT.gov registrom te omogućila istraživačima javnu objavu rezultata u posebnom odjeljku te baze [58-60]. Nadalje, 2. listopada 2014. godine, Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) objavila je konačnu verziju nove politike o javnoj objavi regulatornih podataka za medicinske proizvode za ljudsku upotrebu, koja se djelomično preklapa s FDAAA-om iz 2007. godine. Prema ovoj politici, sva nova odobrenja lijekova za tržište, podnesena nakon 1. siječnja 2015., moraju biti popraćena javnom objavom ključnih podataka o provedenim kliničkim ispitivanjima. Ti podaci postaju dostupni na mrežnim stranicama EMA 60 dana nakon regulatornog odobrenja i objave Europskog javnog izvješća o ocjeni (engl. *European Public Assessment Report*, EPAR) [61,62].

Unatoč pozitivnom utjecaju ovih inicijativa, što potvrđuje kontinuirani porast broja novoregistriranih kliničkih ispitivanja, u literaturi su i dalje zabilježeni značajni izazovi. Naime, Viergever i sur. utvrdili su da registracija kliničkih ispitivanja često nije u potpunosti usklađena s propisanim standardima, a kašnjenja u unosu i ažuriranju podataka su i dalje problem. Nadalje, istraživanja Praylea i sur. te Rossa i sur. pokazala su da je stopa objavljivanja rezultata dovršenih kliničkih ispitivanja registriranih u CT.gov niska, unatoč zakonskim obvezama i regulatornim mehanizmima koji zahtijevaju pravovremeno izvještavanje [63-67]. Posebno zabrinjava činjenica da, unatoč FDAAA regulativi koja predviđa visoke novčane kazne do 10 000 američkih dolara dnevno za kašnjenja u prijavi rezultata kliničkih ispitivanja, ove sankcije nisu dosljedno provođene [68]. Tek je 2021. godine FDA po prvi put izdala službeno upozorenje zbog neobjavljivanja rezultata kliničkog ispitivanja u CT.gov registru nakon 12 mjeseci od njegova završetka, što ukazuje na značajne nedostatke u provedbi regulatornih mjera i umanjuje njihov preventivni učinak [69]. Također, iako je obvezna registracija kliničkih ispitivanja uvjet za objavu rezultata u časopisima čiji su urednici članovi ICMJE-a, neka istraživanja ipak su objavljena bez prethodne registracije [70]. Osim toga, u literaturi su identificirani brojni primjeri nesukladnosti između protokola kliničkih ispitivanja i pripadajućih objavljenih znanstvenih članaka, što dodatno naglašava potrebu za većom transparentnošću i dosljednijim izvještavanjem o kliničkim ispitivanjima [63,64,71].

Desetljeće nakon donošenja FDAAA, 18. siječnja 2017. godine, usvojen je Konačni pravilnik (engl. *Final Rule*), kojim su dodatno prošireni i precizirani zahtjevi vezani uz podnošenje registracijskih podataka te prikazivanje rezultata u registrima kliničkih ispitivanja. Ovim aktom uvedena je i obveza izvještavanja o svim smrtnim ishodima (engl. *All-cause mortality*, ACM) tijekom provođenja ispitivanja [72]. Podršku pravovremenoj i potpunoj registraciji te unaprjeđenju transparentnosti izvještavanja pružaju brojne međunarodne inicijative, među kojima se ističu „OPEN Consortium“ (engl. *To Overcome failure to Publish nEgative fiNdings*), „AllTrials“ i kampanja „Make It Public“. Ove inicijative ne samo da potiču razvoj etičkih i znanstvenih standarda u području kliničkih ispitivanja, već i podižu svijest o važnosti transparentnog izvještavanja. Njihov cilj je smanjiti pristranost u objavljivanju rezultata te osigurati veću vjerodostojnost znanstvenih podataka, čime se poboljšava kvaliteta dokaza dostupnih regulatornim tijelima, kliničarima i istraživačima [73-76].

### **1.3. Registri kliničkih ispitivanja**

Registri kliničkih ispitivanja predstavljaju javno dostupne baze podataka koje sadržavaju ključne informacije o planiranim i provedenim ispitivanjima diljem svijeta [77]. Oni omogućuju istraživačima da registriraju svoja ispitivanja prije njihovog početka, čime se osigurava transparentnost i odgovornost unutar istraživačkog procesa [78]. Ključan poticaj za standardizaciju ovih registara bila je odluka ICMJE-a iz 2004. godine, kojom je obvezna registracija kliničkih ispitivanja postala uvjet za objavu rezultata u časopisima čiji su urednici članovi ovog odbora. Ova odluka postavila je temelj za definiranje minimalnih kriterija koje registri kliničkih ispitivanja moraju ispunjavati [79]. ICMJE ne preporučuje jedan specifičan registar, već prihvaća sve registre koji zadovoljavaju jasno definirane kriterije. Registri moraju biti javno dostupni, bez naknade i otvoreni svim istraživačima, omogućujući im registraciju bez obzira na njihovu zemljopisnu lokaciju, akademsku pripadnost, demografska obilježja ispitanika ili vrstu istraživane bolesti. Upravljanje registrima mora biti neprofitno, a sustav registracije mora uključivati mehanizme za provjeru točnosti i valjanosti podataka. Dodatno, registri moraju omogućavati elektroničko pretraživanje i sadržavati sve podatke iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka [36,38].

#### **1.3.1. WHO ICTRP globalna mreža**

Potaknuta preporukama ICMJE-a o standardima za registre kliničkih ispitivanja, WHO je uspostavila WHO ICTRP globalnu mrežu. Ova globalna mreža obuhvaća primarne registre, registre partnere, registre pružatelja podataka te registre koji su u procesu usklađivanja s kriterijima potrebnima za stjecanje statusa primarnog registra [80]. Primarni registri, koji čine temelj WHO ICTRP globalne mreže, osim kriterija definiranih od strane ICMJE-a, moraju zadovoljiti i dodatne kriterije vezane uz sadržaj, kvalitetu i valjanost podataka, pristupačnost, jedinstvenu identifikaciju, tehničke kapacitete i administraciju (**Tablica 2**) [81,82].

**Tablica 2.** Kriteriji koje moraju zadovoljiti primarni registri unutar WHO ICTRP globalne mreže za pojedinu kategoriju.

| Sadržaj                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Registar mora omogućiti istraživačima registraciju kliničkih ispitivanja prije njihova početka                                                                                                                                                |
| Registar treba biti dostupan svim istraživačima                                                                                                                                                                                               |
| Registar mora sadržavati i prikazivati podatke u skladu s kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka                                                                                                                             |
| Registar treba omogućiti redovito ažuriranje registriranih podataka                                                                                                                                                                           |
| Jednom registrirana klinička ispitivanja ne smiju se uklanjati iz registra                                                                                                                                                                    |
| Kvaliteta i valjanost                                                                                                                                                                                                                         |
| Registar mora uspostaviti mehanizam za osiguranje valjanosti registriranih podataka                                                                                                                                                           |
| Registar mora osigurati javnu dostupnost revizija, čime se omogućuje praćenje svih promjena unutar WHO registracijskog skupa podataka za svako pojedino kliničko ispitivanje                                                                  |
| Registar treba aktivno sudjelovati u razvoju WHO smjernica za najbolje prakse kliničkih registara                                                                                                                                             |
| Dostupnost                                                                                                                                                                                                                                    |
| Registar treba osigurati da su kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka za sva registrirana klinička ispitivanja javno dostupne, besplatne, elektronički pretražive i dostavljene WHO ICTRP globalnoj mreži na engleskom jeziku. |
| Registar treba omogućiti istraživačima i korisnicima registrima stalnu mogućnost pristup registracijama kliničkih ispitivanja                                                                                                                 |
| Nedvosmislena identifikacija                                                                                                                                                                                                                  |
| Registar treba uspostaviti sustave i procese koji učinkovito sprječavaju višestruku registraciju istog kliničkog ispitivanja unutar iste baze                                                                                                 |
| Registar mora omogućiti retroaktivno povezivanje podataka za klinička ispitivanja koja su registrirana u više registara                                                                                                                       |
| Tehnički kapacitet                                                                                                                                                                                                                            |
| Registar treba osigurati predaju kategorija iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka za sve registracije kliničkih ispitivanja na engleskom jeziku u WHO ICTRP globalnu mrežu                                                               |

Registar mora osigurati pristup bazi podataka koja omogućuje pohranu i učinkovito upravljanje podacima iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka

Registar treba demonstrirati dostupnost i adekvatnu tehničku podršku

Registar mora implementirati odgovarajuće sigurnosne mjere za zaštitu podataka od oštećenja, gubitka i neovlaštenog pristupa

#### Upravljanje i vladanje

Registar mora imati potporu vlade ili regionalnog tijela kako bi djelovao kao primarni registar unutar WHO ICTRP globalne mreže za određenu zemlju ili regiju

Registar treba javno objaviti informacije o vlasništvu i strukturi upravljanja

Registrom mora upravljati neprofitna agencija

Ako registar prestane s radom, dužan je osigurati prijenos svih kategorija iz WHO TRDS registracijskog skupa u drugi primarni registar unutar WHO ICTRP mreže ili odgovarajuću alternativu

Izvor: World Health Organization. Registry criteria [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/registry-criteria>.

Primarne registre odabire WHO, dok njima upravljaju neprofitne organizacije. Ovi registri omogućuju upis svih intervencijskih kliničkih ispitivanja, sprječavaju dupliciranje podataka unutar vlastitih baza te osiguravaju izravni prijenos podataka prema WHO ICTRP platformi. Trenutačno postoji 17 primarnih registara unutar WHO ICTRP globalne mreže (Tablica 3) [27,81,82].

**Tablica 3.** Primarni registri i registri pružatelji podataka unutar WHO ICTRP globalne mreže.

| Redni broj | Primarni registri i registri pružatelji podataka unutar WHO ICTRP globalne mreže | Kratika | Broj registriranih kliničkih ispitivanja |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------|
| 1          | <i>Australian New Zealand Clinical Trials Registry</i>                           | ANZCTR  | 25 584                                   |
| 2          | <i>Brazilian Clinical Trials Registry</i>                                        | ReBec   | 14 783                                   |
| 3          | <i>Chinese Clinical Trial Registry</i>                                           | ChiCTR  | 84 883                                   |
| 4          | <i>Clinical Research Information Service, Republic of Korea</i>                  | CRiS    | 9 584                                    |
| 5          | <i>Clinical Trials Registry - India</i>                                          | CTRI    | 70 141                                   |
| 6          | <i>Cuban Public Registry of Clinical Trials</i>                                  | RPCEC   | 446                                      |
| 7          | <i>EU Clinical Trials Register</i>                                               | EU-CTR  | 43 945                                   |
| 8          | <i>German Clinical Trials Register</i>                                           | DRKS    | 16 726                                   |
| 9          | <i>Iranian Registry of Clinical Trials</i>                                       | IRCT    | 40 066                                   |
| 10         | <i>ISRCTN</i>                                                                    | –       | 25 084                                   |
| 11         | <i>Japan Registry of Clinical Trials</i>                                         | JRCT    | 10 513                                   |
| 12         | <i>Lebanese Clinical Trials Registry</i>                                         | LBCTR   | 170                                      |

|                                                                      |                                                                       |       |         |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| 13                                                                   | <i>Thai Clinical Trials Registry</i>                                  | TCTR  | 9 329   |
| 14                                                                   | <i>The Netherlands Trial Register</i>                                 | NTR   | –       |
| 15                                                                   | <i>Pan African Clinical Trial Registry</i>                            | PACTR | 4 659   |
| 16                                                                   | <i>Peruvian Clinical Trial Registry</i>                               | REPEC | –       |
| 17                                                                   | <i>Sri Lanka Clinical Trials Registry</i>                             | SLCTR | 473     |
| <b>Registri pružaatelji podataka unutar WHO ICTRP globalne mreže</b> |                                                                       |       |         |
| 18                                                                   | <i>CT.gov</i>                                                         | –     | 500 534 |
| 19                                                                   | <i>Clinical Trials Information System (European Medicines Agency)</i> | CTIS  | –       |
| 20                                                                   | <i>Overview of Medical Research in the Netherlands</i>                | OMON  | 35 350  |

Izvori: Saberwal G. Clinical trial registries: The good, and the not so good. J Biosci. 2024;49:90; World Health Organization. Primary registries in the WHO registry network [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>; 83. World Health Organization. Data providers [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>.

Partnerski registri unutar WHO ICTRP globalne mreže ispunjavaju većinu, ali ne i sve kriterije koje zadovoljavaju primarni registri [84]. Za razliku od primarnih registara, oni mogu biti specijalizirani za određene bolesti ili intervencije, ne zahtijevaju upravljanje od strane neprofitne organizacije te ne moraju biti dostupni svim istraživačima [84,85]. Unatoč tim razlikama, svi partnerski registri moraju biti povezani s primarnim registrom ili registrom koji je odobrio ICMJE. Ključno je naglasiti da WHO ICTRP globalna mreža ne prikuplja podatke izravno iz partnerskih registara, već isključivo putem povezanih primarnih registara. Nadalje, kao i u primarnim registrima, sva klinička ispitivanja prijavljena u partnerskim registrima moraju sadržavati podatke definirane WHO TRDS registracijskim skupom podataka [84]. Trenutačno WHO ICTRP globalna mreža obuhvaća 5 partnerskih registara (**Tablica 4**) [84].

**Tablica 4.** Partnerski registri unutar WHO ICTRP globalne mreže.

| Redni broj | Partnerski registri unutar WHO ICTRP globalne mreže                                           | Kratika |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1          | <i>Centre for clinical trials, clinical trials registry – Chinese University of Hong Kong</i> | –       |
| 2          | <i>The acupuncture-moxibustion clinical trial registry</i>                                    | AMCTR   |
| 3          | <i>Japan medical association center for clinical trials</i>                                   | JMACCT  |
| 4          | <i>Japan pharmaceutical information center</i>                                                | JAPIC   |
| 5          | <i>University hospital medical information network</i>                                        | UMIN    |

Izvor: World Health Organization. Partner registries [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2023. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/partner-registries>.

Registri pružatelji podataka izravno dostavljaju informacije iz svojih baza u WHO ICTRP globalnu mrežu. Iako su svi primarni registri ujedno i pružatelji podataka, sami pružatelji podataka ne moraju nužno imati status primarnih registara niti zadovoljiti sve kriterije koji se na njih primjenjuju. Trenutačno unutar WHO ICTRP globalne mreže nalazi se 20 registara pružatelja podataka (**Tablica 3**) [83]. Jedan od najistaknutijih registara pružatelja podataka je registar CT.gov, baza podataka kojom upravljaju NIH. CT.gov, najveći svjetski registar kliničkih ispitivanja, javno je dostupan od 29. veljače 2000. godine. U početku je obuhvaćao isključivo klinička ispitivanja sponzorirana od strane NIH-a, no tijekom godina značajno je proširio svoju bazu podataka. Danas CT.gov sadržava informacije o više od 500 000 kliničkih ispitivanja iz preko 226 zemalja, potvrđujući svoju ključnu ulogu u međunarodnom sustavu praćenja kliničkih ispitivanja [86].

Unatoč značajnom doprinosu registara unutar WHO ICTRP globalne mreže transparentnosti istraživačkog procesa i olakšanju pristupa podacima o kliničkih ispitivanja, sustav se suočava s određenim izazovima u prikupljanju, analizi i korištenju tih podataka. Naime, isto kliničko ispitivanje može biti registrirano u više različitih registara, što je formalno dopušteno, ali često dovodi do odstupanja u prijavljenim podacima, čime se narušava dosljednost i otežava interpretacija rezultata. Dodatni izazov predstavljaju strukturne razlike među registrima, koje otežavaju harmonizaciju i usporedivost podataka. Neujednačenost formata za unos informacija također otežava usporedbu i standardizaciju podataka, čime se ograničava mogućnost sustavne analize i provođenja sekundarnih istraživanja. Osim toga, razlike u algoritmima pretraživanja među registrima otežavaju pristup informacijama i njihovu učinkovitu primjenu, što predstavlja značajan izazov za istraživače i korisnike podataka [27,87,88].

#### **1.4. Štetni događaji**

Prema definiciji FDA-a, štetni događaji (engl. *adverse events*, AEs) predstavljaju nepovoljne promjene zdravstvenog stanja ispitanika, kao i njihovih laboratorijskih nalaza te pojavu smrtnih ishoda tijekom kliničkih ispitivanja ili u određenom periodu nakon završetka, bez obzira na povezanost s proučavanom intervencijom [89]. AE značajan su javnozdravstveni problem, budući da su odgovorni za 10% ambulantnih pregleda i 3,5-10% hospitalizacija. Osim toga, oni su peti vodeći uzrok smrti u hospitaliziranih bolesnika te su povezani s produljenjem trajanja bolničkog liječenja i visokim ekonomskim opterećenjem zdravstvenog sustava [90-93].

Unatoč njihovom kliničkom i javnozdravstvenom značaju, AE su često u drugom planu ispitivanja, pri čemu se primarni fokus stavlja na procjenu ishoda koji ukazuju na učinkovitost ispitivane medicinske intervencije. Ovaj pristup očituje se već u fazi planiranja ispitivanja, ali i kasnije tijekom izvještavanja u znanstvenim publikacijama [94-96]. Međutim, precizno i detaljno prikazivanje AE od ključne je važnosti za medicinu utemeljenu na dokazima jer omogućuje potpunije razumijevanje omjera koristi i rizika povezanih s određenim lijekom ili medicinskim proizvodom. Sveobuhvatan uvid u AE ključan je za povećanje sigurnosti i učinkovitosti terapijskih postupaka, omogućujući kliničarima i regulatornim tijelima donošenje informiranih odluka temeljenih na pouzdanim podacima [97,98]. Stoga, dosljedno izvještavanje o AE ne samo da jača povjerenje u klinička ispitivanja, već i potiče odgovornost istraživača i sponzora na transparentno i nepristrano prikazivanje podataka, što osnažuje integritet istraživačkog procesa [99].

Jedan od najpoznatijih primjera koji ilustrira važnost točnog i sveobuhvatnog izvještavanja o AE je slučaj rofekoksiba (Vioxx), inhibitora ciklooksigenaze-2 (COX-2). Dana 21. svibnja 1999. godine, farmaceutska kompanija Merck dobila je odobrenje FDA-a za distribuciju rofekoksiba, koji je do 30. rujna 2004. godine bio propisan za više od 80 milijuna bolesnika, uz godišnju prodaju veću od 2,5 milijarde američkih dolara [100]. Iako su se u literaturi pojavljivali dokazi o povećanom riziku od tromboembolijskih incidenata povezanih s primjenom rofekoksiba, nijedno od kliničkih ispitivanja izloženih FDA-u tijekom 1998. godine u postupku regulatornog odobrenja nije bilo osmišljeno za procjenu kardiovaskularnog rizika. Devet ispitivanja, usmjerenih isključivo na procjenu učinkovitosti lijeka, bilo je metodološki ograničeno zbog malog uzorka, kratkog trajanja i uključivanja ispitanika s niskim kardiovaskularnim rizikom. Dodatno, nije postojao standardizirani protokol za prikupljanje i analizu kardiovaskularnih ishoda, što je onemogućilo sustavnu procjenu sigurnosnog profila ovog lijeka [101,102].

Sličan slučaj zabilježen je 12. lipnja 2004. godine, kada se farmaceutska kompanija GlaxoSmithKline suočila sa sudskom tužbom vezanom uz antidepresiv paroksetin. Iako je paroksetin od 1991. godine bio odobren za liječenje teške depresivne epizode u odraslih, nije imao regulatorno odobrenje za primjenu u djece i adolescenata. Unatoč tom ograničenju, lijek se široko propisivao u pedijatrijskoj populaciji u tzv. *off-label* uporabi, što samo po sebi nije neuobičajena praksa u kliničkoj medicini [103]. Međutim, prema tužbenim navodima, GlaxoSmithKline je još 1998. godine posjedovao podatke iz kliničkih ispitivanja koji su ukazivali na nepovoljan sigurnosni profil paroksetina u djece i adolescenata, uključujući povećan rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Međutim, ti su podaci ostali neobjavljeni, čime



su istraživači i kliničari ostali bez ključnih informacija za donošenje informiranih odluka o sigurnosti primjene ovog lijeka [104,105]. Ovakvi slučajevi naglašavaju odgovornost istraživača da točno, dosljedno i sveobuhvatno izvještavaju o rezultatima svojih ispitivanja, uključujući i AE, kako bi se osigurala zaštita bolesnika [99,106]. Ipak, nepotpuno ili nejasno izvještavanje o AE može biti posljedica različitih čimbenika, uključujući ograničenja broja riječi u znanstvenim časopisima, nedostatke u metodološkom dizajnu ispitivanja ili, u nekim slučajevima, svjesnog prikrivanja nepovoljnih rezultata [107-109].

Prepoznavanje važnosti sveobuhvatnog izvještavanja o rezultatima kliničkih ispitivanja, uključujući podatke o AE, potaknulo je razvoj Smjernica za poboljšanje izvještavanja o kliničkim ispitivanjima (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*, CONSORT), koje su prvi put predstavljene 1996. godine [110]. Smjernice su razvijene kao dio inicijative Međunarodne mreže za povećanje kvalitete i transparentnosti zdravstvenih istraživanja (engl. *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research Network*, EQUATOR Network) s ciljem unaprjeđenja kvalitete medicinske literature kroz promicanje dosljednog, točnog i cjelovitog izvještavanja [111]. Izvorno usmjerene na evaluaciju učinkovitosti i korisnosti medicinskih intervencija, CONSORT smjernice obuhvaćaju 25 ključnih stavki koje bi trebale biti uključene u izvještavanje o kliničkim ispitivanjima u publikacijama, zajedno s dijagramom tijeka koji prikazuje tok ispitanika kroz ispitivanje [110]. Njihova važnost široko je prepoznata te su ih službeno podržali ICMJE, WAME i Koncil znanstvenih urednika (engl. *Council of Science Editors*, CSE) [112].

Revizijom CONSORT smjernica iz 2001. godine uvedena je stavka 19, posvećena izvještavanju o AE, čime je dodatno naglašena potreba za jasnoćom i potpunosti u prikazivanju sigurnosnih podataka kliničkih ispitivanja u publikacijama [113]. Međutim, rastući dokazi o neujednačenoj kvaliteti izvještavanja o AE, kao i neravnoteža između prikaza koristi i rizika, potaknuli su daljnji razvoj smjernica, što je 2004. godine rezultiralo njihovim proširenjem (engl. *extension*) [114]. Ovo proširenje, poznato kao CONSORT Harms, sastoji se od 10 stavki osmišljenih s ciljem unaprjeđenja standarda izvještavanja o AE u znanstvenim publikacijama koje prikazuju rezultate kliničkih ispitivanja [114]. Unatoč ovim unapređenjima, brojna istraživanja koja su analizirala izvještavanje o AE u znanstvenim člancima pokazala su da su problemi s neujednačenim i nepotpunim prikazom sigurnosnih podataka i dalje prisutni [98,115-117]. Kako bi dodatno poboljšali dosljednost i jasnoću izvještavanja, autori CONSORT smjernica revidirali su i proširili CONSORT Harms smjernice 2022. godine, integrirajući ih u glavni okvir CONSORT smjernica te dodajući tri nove stavke. Cilj ove integracije bio je osigurati da izvještavanje o AE ne bude shvaćeno kao sekundarna

komponenta, već kao sastavni dio cjelokupnog izvještavanja o rezultatima kliničkih ispitivanja [118]. Danas brojne medicinske publikacije zahtijevaju poštivanje CONSORT smjernica kao uvjet za publikaciju rezultata kliničkih ispitivanja [119]. Međutim, unatoč postojanju ovih revidiranih regulatornih okvira i smjernica, transparentno izvještavanje o AE u znanstvenim člancima još uvijek predstavlja značajan izazov [120,121].

Prepoznajući da uredničke smjernice i ograničenja prostora u znanstvenim časopisima mogu dovesti do nepotpunog izvještavanja o AE, FDAAA je 2007. godine propisala obvezu njihova prijavljivanja u sažecima rezultata unutar registara kliničkih ispitivanja, s ciljem osiguravanja dostupnosti cjelovitih sigurnosnih podataka [51]. U CT.gov registru, AE su kategorizirani kao ozbiljni štetni događaji (engl. *serious adverse events*, SAEs), ostali štetni događaji (engl. *other adverse events*, OAEs) te smrtnost od svih uzroka (engl. *all-cause mortality*, ACM), koja omogućuje procjenu ukupne smrtnosti tijekom ispitivanja [122]. Međutim, prijavljivanje ishoda povezanih s kategorijom ACM bilo je fakultativno, što je umanjivalo mogućnost sustavne analize smrtnosti kao ključnog sigurnosnog pokazatelja. Tek je donošenjem Konačnog pravilnika 2017. godine standardizirano izvještavanje o smrtnosti u registrima kliničkih ispitivanja čime su istraživačima, kliničarima i regulatornim tijelima osigurane preciznije informacije za procjenu omjera koristi i rizika novih terapijskih strategija [72].

## 1.5. Ciljana terapija

Ovaj doktorski rad usmjeren je na ciljanu terapiju, koja predstavlja revolucionarni pristup u liječenju različitih bolesti zahvaljujući preciznoj usmjerenosti na specifične molekularne ciljeve povezane s patogeneom bolesti. Za razliku od konvencionalnih terapijskih opcija, koje nespecifično djeluju na sve stanice u tijelu, ciljana terapija omogućuje visoku selektivnost djelovanja, čime se povećava učinkovitost liječenja uz istovremeno smanjenje rizika od AE [123]. Ova terapijska strategija temelji se na primjeni specifičnih agensa usmjerenih na odabrane molekularne putove ili biomarkere, poput faktora rasta, signalnih molekula, proteina staničnog ciklusa, regulatora apoptoze te molekula uključenih u proces angiogeneze [124,125]. Primjena ovih principa omogućuje razvoj personaliziranog terapijskog pristupa, optimizaciju ishoda liječenja te značajno povećanje sigurnosti za bolesnike. Ciljana terapija obuhvaća dvije temeljne strategije - monoklonska protutijela (engl. *monoclonal antibodies*, mAb) i inhibitore malih molekula (engl. *small molecule inhibitors*, SMI), koje predstavljaju temeljne sastavnice suvremenog terapijskog pristupa [126].

### 1.5.1. Monoklonska protutijela

Monoklonska protutijela su homogena i monospecifična IgG protutijela koja proizvodi istovjetni klon B-limfocita. Strukturno se sastoje od četiri polipeptidna lanca: dva identična teška lanca (~50 kDa svaki) i dva identična laka lanca (~25 kDa svaki), pri čemu ukupna molekularna masa mAb-a iznosi približno 150 kDa [127,128].

Prekretnica u razvoju mAb-a dogodila se 1975. godine kada su César Milstein i Georges Köhler objavili revolucionarni rad u kojem su opisali tehniku fuzije mišje mijelomske stanične linije s mišjim B-limfocitima. Ova inovativna metoda omogućila je *in vitro* proizvodnju velikih količina monospecifičnih protutijela, što je dovelo do razvoja hibridoma - stanične linije sposobne za kontinuiranu proizvodnju protutijela s istim afinitetom prema odabranom epitopu na antigenu [129,130]. Ovo revolucionarno otkriće, koje je zauvijek promijenilo područje imunologije, prepoznato je dodjelom Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu 1984. godine [129-131]. Prvi mAb odobren za kliničku upotrebu bilo je muromonab-CD3, registrirano 1986. godine. Kao potpuno mišje protutijelo, muromonab-CD3 bio je usmjeren na klaster diferencijacije (engl. *cluster of differentiation*, CD) 3, membranski protein na površini T-limfocita te je korišten za liječenje bolesnika s akutnim odbacivanjem alogenog transplantiranog bubrega [130,132]. Ipak, primjena potpuno mišjih protutijela bila je ograničena zbog njihove imunogenosti, budući da su potaknula razvoj protutijela usmjerenih protiv mišjih strukturnih elemenata, što je rezultiralo smanjenjem terapijske učinkovitosti. Kako bi se umanjila imunogenost, razvijena su kimerična mAb, u kojima su dijelovi mišjeg protutijela djelomično zamijenjeni ekvivalentnim regijama ljudskog protutijela. Prvo kimerično mAb odobreno od strane FDA bilo je rituksimab, anti-CD20 protutijelo, registrirano 1997. godine za liječenje B-staničnih ne-Hodgkinovih limfoma [133,134]. Ova tehnološka inovacija omogućila je očuvanje monospecifičnosti protutijela, dok se istovremeno smanjivao broj stranih epitopa uvedenih u organizam bolesnika, čime se značajno umanjio rizik od imunogenosti i razvoja AE [135].

Iako se isprva pretpostavljalo da će visoka specifičnost mAb smanjiti učestalost AE u odnosu na konvencionalne lijekove - što su i potvrdila određena klinička istraživanja - naknadni dokazi pokazali su da, unatoč njihovoj selektivnosti, mAb nisu „čarobni metak“ kakvim su ih mnogi istraživači isprva smatrali [136]. Primjena mAb-a nosi rizik od imunoloških reakcija, uključujući akutnu anafilaksiju, anafilaktoidne reakcije, serumsku bolest i sindrom oslobađanja citokina [137]. Dodatno, specifični mehanizmi djelovanja mAb-a mogu uzrokovati neželjene

učinke koji proizlaze iz njihove ciljne specifičnosti, uključujući povećanu osjetljivost na infekcije, povećani rizik od malignih bolesti, indukciju autoimunih poremećaja te organ-specifične toksičnosti, poput kardiotoksičnosti [138].

Unatoč tim izazovima, mAb su označila revoluciju u modernoj medicini 21. stoljeća, pružajući učinkovite terapijske opcije za širok spektar bolesti i kliničkih stanja [139]. Od prvog regulatornog odobrenja do 1. siječnja 2024. godine, FDA je odobrila primjenu 127 mAb, čineći ih najbrže rastućom skupinom terapijskih modaliteta u kliničkoj primjeni [140]. Njihov značaj dodatno potvrđuje podatak da su tijekom 2023. godine činila 22% svih novih terapija odobrenih od strane FDA [141]. Osim kliničkog značaja, njihova gospodarska vrijednost također kontinuirano raste - tržišna vrijednost mAb u 2023. godini procijenjena je na 237,61 milijardi američkih dolara, čime se dodatno potvrđuje njihov sve veći utjecaj u globalnoj farmaceutskoj industriji [142]. Iako su mAb isprva primarno primjenjivana u onkologiji, gdje i dalje imaju najveći broj odobrenih indikacija, njihova se primjena sve intenzivnije proširuje na liječenje autoimunih i infektivnih bolesti [143,144]. Nadalje, odobrena su i za terapiju endokrinih i metaboličkih poremećaja, čime je njihov terapijski raspon dodatno proširen [145-150]. Suprotno početnim očekivanjima, COVID-19 pandemija nije usporila razvoj mAb-a; naprotiv, FDA je tijekom pandemije odobrila njihovu hitnu upotrebu za liječenje blagih do umjerenih oblika COVID-19 u nehospitaliziranih odraslih bolesnika s visokim rizikom progresije bolesti [151]. Prema aktualnim ekonomskim predviđanjima, globalno tržište mAb do 2030. godine moglo bi dosegnuti vrijednost od 494,53 milijarde američkih dolara, dodatno potvrđujući njihovu ključnu ulogu u budućnosti farmaceutske industrije [142].

### **1.5.2. Inhibitori malih molekula**

Inhibitori malih molekula predstavljaju skupinu kemijskih spojeva molekularne mase manje od 900 Da, koji se visoko selektivno vežu za proteine, enzime, receptore ili druge molekule ključne za patogenezu bolesti, modulirajući njihovu aktivnost i posljedično utječući na stanične procese odgovorne za napredovanje bolesti [152,153]. Zahvaljujući svojoj maloj veličini, SMI uspješno prolaze kroz plazmatske membrane te reverzibilno ili ireverzibilno blokiraju receptorski posredovanu signalizaciju, ciljajući kako membranske receptore, tako i intracelularne proteine zadužene za prijenos signalnih puteva. Ovakav selektivni pristup minimalizira neželjene neciljane (engl. *off-target*) učinke, smanjuje učestalost AE te povećava terapijsku učinkovitost [153,154].

Koncept SMI seže u pedesete godine 20. stoljeća, kada su istraživanja Fischera i Krebsa te Sutherlanda i Wosilaita značajno doprinijela razumijevanju uloge malih molekula u staničnoj regulaciji i signalnim kaskadama [155,156]. Hipoteza da bi inhibicija takvih molekula mogla igrati ključnu ulogu u patogenezi različitih bolesti pojavila se krajem osamdesetih godina, osobito nakon otkrića receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) i spoznaje da bi kontrola njegove prekomjerne ekspresije mogla ograničiti onkogenezu [157,158]. Prvi SMI koji je FDA odobrila za kliničku primjenu bio je sirolimus, registriran 1999. godine za prevenciju akutnog odbacivanja presađenog bubrega u bolesnika starijih od 13 godina [159]. Međutim, ključni iskorak u razvoju ove terapijske skupine dogodio se 2001. godine odobrenjem imatiniba, inhibitora BCR-ABL tirozin kinaze, a primarno je namijenjen liječenju BCR-ABL-pozitivne kronične mijeloične leukemije [159,160]. Ovaj terapijski proboj ne samo da je redefinirao pristup liječenju hematoloških maligniteta, već je potaknuo intenzivno istraživanje postojećih te razvoj novih SMI-a, proširujući njihovu primjenu na druge indikacije. Danas SMI predstavljaju jedan od temelja suvremene farmakoterapije, pružajući ciljne terapijske pristupe u širokom rasponu bolesti, uključujući maligne, infektivne i autoimune poremećaje [154,160-164], a ujedno su prepoznati i kao obećavajući pristup u liječenju endokrinih te metaboličkih bolesti [165-168].

Ipak, njihova primjena nije bez izazova. SMI mogu, uslijed pretjerane inhibicije ciljne funkcije ili *off-target* djelovanja na normalne stanice - pri čemu dolazi do nenamjernih interakcija sa strukturno sličnim proteinima ili srodnim signalnim putevima - dovesti do toksičnosti i razvoja AE [153,169]. Posljedično, raspon potencijalnih AE povezanih s primjenom SMI-a izrazito je širok, a najčešće uključuje reakcije preosjetljivosti, infekcije te dermatološke i gastrointestinalne poremećaje. Hepatotoksičnost i kardiotoksičnost predstavljaju osobito važan sigurnosni izazov, uzevši u obzir ključnu ulogu jetre u metabolizmu SMI-a te povećanu osjetljivost srca na aritmije i miokardijalna oštećenja koji mogu nastati primjenom ovih lijekova [153,170,171].

Unatoč navedenim sigurnosnim izazovima, SMI predstavljaju jedan od najperspektivnijih terapijskih modaliteta u suvremenoj medicini. Do 1. siječnja 2024. godine FDA je odobrila primjenu ukupno 80 SMI, dok je njihova tržišna vrijednost za 2023. godinu procijenjena na 189,7 milijardi američkih dolara. Predviđa se da će globalno tržište SMI-a do 2030. godine dosegnuti 293,56 milijardi američkih dolara, što jasno ukazuje na njihovu rastuću ulogu u suvremenoj farmakoterapiji i kontinuirani interes za ubrzanim razvojem inovativnih terapijskih opcija [172,173].

### **1.5.3. Izvještavanje u publikacijama o ciljanoj terapiji za endokrine i metaboličke bolesti**

Istraživanja Antunozza i sur. te Bossija i sur. pokazala su da je izvještavanje o AE u kliničkim ispitivanjima provedenima prije odobrenja ciljanih terapija za liječenje onkoloških bolesti često nedosljedno i nepotpuno [174,175]. S obzirom na ubrzani rast tržišta i sve veću potražnju za razvojem novih ciljnih lijekova, kao i proširenje indikacija za primjenu ciljane terapije u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti, nužno je osigurati transparentno i precizno izvještavanje o metodologiji kliničkih ispitivanja, njihovim rezultatima i učestalosti AE. Trenutačno nije poznato u kojoj su mjeri podaci dostavljeni tijekom registracije kliničkih ispitivanja ciljane terapije za endokrine i metaboličke bolesti potpuni te u kojoj se mjeri podudaraju s podacima objavljenima u recenziranim znanstvenim člancima. Stoga je neophodno provesti sustavnu analizu službenih registara kliničkih ispitivanja i usporediti ih s informacijama dostupnima u znanstvenim publikacijama.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Ciljevi istraživanja**

Ciljevi istraživanja su:

1. Procijeniti potpunost WHO TRDS registracijskog skupa podataka u registrima i odgovarajućim znanstvenim člancima za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti,
2. Analizirati promjene u WHO TRDS registracijskom skupu podataka između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja u CT.gov registru za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti,
3. Analizirati promjene u WHO TRDS registracijskom skupu podataka između inicijalnog unosa u CT.gov registar i objave u odgovarajućim znanstvenim člancima za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti,
4. Analizirati promjene u WHO TRDS registracijskom skupu podataka između unosa u primarne registre unutar WHO ICTPR globalne mreže i objave u odgovarajućim znanstvenim člancima za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti,
5. Procijeniti potpunost podataka o AE u CT.gov registru i odgovarajućim znanstvenim člancima za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti,
6. Analizirati promjene u AE između podataka iz CT.gov registru i odgovarajućih znanstvenih članaka za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti.

## **2.2. Hipoteze istraživanja**

Postavljene hipoteze istraživanja su sljedeće:

1. Registracija kliničkih ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti u registrima kliničkih ispitivanja je nepotpuna.
2. Podaci u registrima kliničkih ispitivanja razlikuju se od onih objavljenih u odgovarajućim znanstvenim člancima za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti.
3. Izvještavanje o AE za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti je nepotpuno.



4. Podaci o AE u CT.gov registru za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti razlikuje se od onih objavljenih u odgovarajućim znanstvenim člancima.

### **3. METODE I MATERIJALI**

### **3.1. Obilježja prikaza podataka u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti u registrima i odgovarajućim znanstvenim člancima**

#### **3.1.1. Ustroj istraživanja**

Prvo istraživanje ovog doktorskog rada predstavlja opazajno presječno istraživanje usmjereno na procjenu cjelovitosti, informativnosti i promjene u WHO TRDS registracijskom skupu podataka u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti. Podaci su prikupljeni iz CT.gov i primarnih registara unutar WHO ICTRP globalne mreže te uspoređeni s odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u međunarodnim časopisima. U istraživanju su korištene smjernice za izvještavanje opazajnih studija (engl. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*, STROBE) [176].

#### **3.1.2. Ishodi istraživanja**

Primarni ishodi ovog istraživanja je potpunost registracije za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti u CT.gov registru i primarnim registrima unutar WHO ICTRP globalne mreže. Za procjenu potpunosti registracijskog procesa korištene su kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka [40].

Sekundarni ishodi ovog istraživanja su bili:

1. promjene u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije za klinička ispitivanja u CT.gov registru,
2. promjene u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnog unosa i odgovarajućih znanstvenih članaka za klinička ispitivanja u CT.gov registru,
3. promjene u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka između unosa u primarne registre unutar WHO ICTRP globalne mreže i odgovarajućih znanstvenih članaka.

#### **3.1.3. Uzorak i kriteriji uključanja**

U ovom istraživanju, 12. rujna 2022. godine provedeno je ručno pretraživanje CT.gov registra i svih 17 primarnih registara unutar WHO ICTRP globalne mreže s ciljem identifikacije

intervencijskih kliničkih ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih poremećaja. Podaci o konačnim ažuriranjima registracije kliničkih ispitivanja uključenih u studiju prikupljeni su 30. rujna 2023. godine, kako bi se omogućilo istraživačima objavljivanje rezultata u registrima kliničkih ispitivanja unutar godine dana od završetka ispitivanja, u skladu sa zahtjevima FDAAA [49]. Za uključivanje u ovu analizu, kliničko ispitivanje je moralo ispunjavati sljedeće kriterije: 1) biti intervencijsko kliničko ispitivanje ciljane terapije za liječenje endokrinih i/ili metaboličkih poremećaja; 2) biti označeno kao „završeno“ u registrima kliničkih ispitivanja u trenutku pretraživanja; i 3) imati dostupne podatke u registrima kliničkih ispitivanja. Klinička ispitivanja registrirana prije 1. srpnja 2005. godine isključena su iz ove analize, budući da registracija kliničkih ispitivanja nije bila obavezna niti standardizirana prije tog datuma, u skladu s ICMJE preporukama [36]. Pretraživanje registara kliničkih ispitivanja provedeno je korištenjem napredne tražilice u CT.gov registru i primarnim registrima unutar WHO ICTRP globalne mreže. U pretraživačka polja za „Intervention/treatment“ uneseni su pojmovi „mAb“, „mIb“, „nAb“, „nIb“, „rIb“, „lIb“, „stat“, „mus“ i „biologic“ kako bi se identificirala klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju. Kako bi se osigurala relevantnost kliničkih ispitivanja za endokrine i metaboličke poremećaje, u pretraživačka polja za „Condition/disease“ dodani su pojmovi „endocrine“ i „metabolic“. Za dodatno filtriranje rezultata pretraživanja korišten je popis endokrinih i metaboličkih poremećaja prema Golden i sur., čime se osiguralo da uključena klinička ispitivanja obuhvaćaju indikacije relevantne za ovo istraživanje (**Tablica 5**) [177].

**Tablica 5.** Endokrini i metabolički poremećaji obuhvaćeni ovim istraživanjem.

| Endokrini i metabolički poremećaji |                               |
|------------------------------------|-------------------------------|
| Nedostatak hormona rasta           | Hiperkalcemija                |
| Tumori hipofize                    | Hipofosfatemija               |
| Dijabetes insipidus                | Primarni hiperparatireoidizam |
| Hipogonadotropni hipogonadizam     | Hipoparatireoidizam           |
| Hipotireoza                        | Osteoporoza                   |
| Autoimuni tireoiditis              | Osteopenija                   |
| Benigna nodularna gušavost         | Osteomalacija                 |
| Hipertireoza                       | Nedostatak vitamina D         |
| Gravesova oftalmopatija            | Pagetova bolest               |
| Limfocitni tireoiditis             | Bubrežni kamenci              |
| Subakutni tireoiditis              | Hiperuricemija                |
| Karcinom štitnjače                 | Giht                          |

|                                      |                                              |
|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| Feokromocitom                        | Amiloidoza                                   |
| Aldosteronom                         | Karcinoidni tumori                           |
| Gastrinom                            | Dijabetes mellitus tip 1                     |
| Inzulinom                            | Dijabetes mellitus tip 2                     |
| Gastrointestinalni karcinoidni tumor | Dijabetička retinopatija                     |
| Hiperkortizolizam                    | Edem makule                                  |
| Nadbubrežna insuficijencija          | Dijabetička nefropatija                      |
| Tumor nadbubrežne žlijezde           | Dijabetička neuropatija                      |
| Adrenokortikalni karcinom            | Gestacijski dijabetes                        |
| Prijevreteni pubertet                | Oštećena glikemija natašte                   |
| Odgodeni pubertet                    | Smanjena tolerancija na glukozu              |
| Sindrom policističnih jajnika        | Metabolički sindrom                          |
| Hirzutizam                           | Dislipidemija                                |
| Erektilna disfunkcija                | Hiperkolesterolemija                         |
| Ginekomastija                        | Hipertrigliceridemija                        |
| Neploidnost                          | Niska vrijednost lipoproteina visoke gustoće |
| Hipogonadizam                        | Pretilost                                    |

---

Izvor: Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1853-78.

### 3.1.4. Identifikacija odgovarajućih znanstvenih članaka

Pretraživanje za identifikaciju odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima provedeno je 28. studenog 2023. godine. Taj datum odabran je kako bi se osiguralo da je prošlo barem godinu dana od završetka kliničkog ispitivanja, omogućujući dovoljno vremena za objavu rezultata u međunarodnim časopisima. Odgovarajući znanstveni članci za neka od uključenih kliničkih ispitivanja bili su dostupni pod podnaslovom „Publications“ ili „Descriptive information“ u CT.gov registru i primarnim registrima unutar WHO ICTRP globalne mreže. Za klinička ispitivanja bez dostupnih publikacija u registrima, provedeno je ručno pretraživanje u bibliografskim bazama podataka PubMed/MEDLINE i Scopus koristeći jedinstveni identifikacijski broj ispitivanja ili kombinaciju pretraživačkih pojmova specifičnih za svako ispitivanje, poput naziva intervencije, vrste korištene ciljane terapije, zdravstvenog stanja, faze ispitivanja te imena navedenih u polju „Investigators“. Analizirane su isključivo potpune publikacije s rezultatima objavljenima u međunarodnim znanstvenim časopisima, dok predrecenzijske publikacije (engl. *preprint publications*) i publikacije protokola nisu bile uključene u analizu.

### 3.1.5. Prikupljanje podataka iz CT.gov registra i primarnih registara unutar WHO ICTRP globalne mreže te odgovarajućih znanstvenih članaka

Glavni ishod ovog istraživanja bio je procjena potpunost registracije kliničkih ispitivanja u CT.gov registru i primarnim registrima unutar WHO ICTRP globalne mreže. Za procjenu potpunosti registracijskog procesa analizirane su 16 od ukupno 24 obavezne kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka, verzije 1.3.1 [40].

**Tablica 6.** Kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa korištene za procjenu potpunosti procesa registracije kliničkih ispitivanja u CT.gov registru i primarnim registrima unutar WHO TRDS globalne mreže

| Redni broj | Kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka |
|------------|-------------------------------------------------------|
| 5          | Primarni sponzor                                      |
| 9          | Javni naslov                                          |
| 10         | Znanstveni naslov                                     |
| 11         | Zemlje novačenja                                      |
| 12         | Proučavano znanstveno stanje ili problem              |
| 13         | Intervencija                                          |
| 14         | Kriteriji uključivanja i isključenja                  |
| 15         | Vrsta ispitivanja                                     |
| 16         | Datum prvog uključivanja                              |
| 17         | Veličina uzorka                                       |
| 18         | Skupine uzorka                                        |
| 19         | Primarni ishod                                        |
| 20         | Sekundarni ishod(i)                                   |
| 21         | Etički pregled                                        |
| 22         | Datum završetka                                       |
| 23         | Sažetak rezultata                                     |
| 24         | Izjava o dijeljenju IPD-a                             |

Izvor: World Health Organization. WHO Trial Registration Data Set (Version 1.3.1) [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-set>.

Osam kategorija iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka isključeno je iz ove analize. To su: „Primarni registar i identifikacijski broj ispitivanja“, „Datum registracije u primarni registar“, „Status uključivanja“, „Sekundarni identifikacijski brojevi“, „Sekundarni sponzor(i)“, „Kontakt za opće upite“, „Kontakt za znanstvene upite“ i „Izvor(i) financijske ili

materijalne potpore“. Kategorije „Primarni registar i identifikacijski broj ispitivanja“ i „Datum registracije u primarni registar“ isključene su iz ove analize jer se automatski generiraju pri registraciji u registre kliničkih ispitivanja stoga nisu podložne promjenama te su uvijek ispunjene. Kako su u istraživanje bila uključena isključivo klinička ispitivanja koja su već završena, kategorija „Status uključivanja“ je isključena iz analize. Kategorije „Kontakt za opće upite“ i „Kontakt za znanstvene upite“ isključene su iz analize jer ove informacije nisu rutinski navedene za završena ispitivanja. Kategorije „Sekundarni identifikacijski brojevi“ i „Sekundarni sponzor(i)“ isključene su iz analize zbog njihove neobvezne prirode, koja ne utječe na ključne podatke relevantne za analizu kliničkog ispitivanja. Nadalje, kategorija „Izvor(i) financijske ili materijalne potpore“ isključena je iz analize zbog nedostupnosti te kategorije u većini registara kliničkih ispitivanja. Važno je napomenuti da kategorija „Izjava o dijeljenju IPD-a“ nije bila analizirana za klinička ispitivanja započeta prije 6. studenog 2017. godine i objavljena prije 1. srpnja 2018. godine, budući da ta ispitivanja prethodila obveznoj implementaciji izjave o dijeljenju podataka [178]. Nadalje, kategorija „Etički pregled“ nije prisutna u CT.gov registru, zbog čega nije mogla biti uključena u analizu kliničkih ispitivanja preuzetih iz tog registra. Prema definiciji, kategorija „Sažetak rezultata“ obuhvaća nekoliko ključnih elemenata koji su analizirani u ovom istraživanju: „Demografska obilježja ispitanika“, „Tijek ispitanika“, „Štetni događaji“ i „Mjere ishoda“. Kad je riječ o elementima povezanim s kategorijom „Štetni događaji“, podaci su razvrstani u tri potkategorije: „ACM“, „SAE“ i „OAE“. Ova podjela preuzeta je iz CT.gov registra s obzirom na to da je najveći broj kliničkih ispitivanja preuzet upravo iz tog registra, čime se osigurava njihova usporedivost i usklađenost s međunarodnim standardima. Potpunost podataka o kategoriji „ACM“ analizirana je isključivo za ispitivanja čija je mjera primarnog ishoda ispunjena nakon 18. siječnja 2017. godine, u skladu s obvezama implementacije prema Konačnom pravilniku [72].

Ostali ishodi ovog istraživanja su: 1) promjene u izvještavanju u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije za klinička ispitivanja preuzeta iz CT.gov registra, 2) promjene u izvještavanju u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa između inicijalnog unosa i odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima za klinička ispitivanja preuzeta iz CT.gov registra, te 3) promjene u izvještavanju u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa između registracije u primarnim registrima unutar WHO ICTRP globalne mreže i odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima. Promjene između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije za klinička ispitivanja preuzeta iz CT.gov registra procijenjene su korištenjem 16 od ukupno 24 obavezne kategorije iz WHO

TRDS registracijskog skupa podataka, verzije 1.3.1 (**Tablica 6**) [40]. Promjene između inicijalnog unosa u CT.gov registar ili između registracije u primarnim registrima unutar WHO ICTRP globalne mreže i odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima procijenjene su analizom 14 od ukupno 24 obavezne kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka, verzije 1.3.1 [40]. Dvije dodatne kategorije isključene iz ove analize su „Javni naslov“ i „Znanstveni naslov“. Kategorija „Javni naslov“ isključena je zbog čestog izostavljanja iz znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima, dok je kategorija „Znanstveni naslov“ isključena jer se naslovi često mijenjaju kako bi bili u skladu s uredničkim smjernicama časopisa.

Nakon definiranja kategorija uključenih u analizu, prvi istraživač prikupio je sve podatke iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka iz kohorte kliničkih ispitivanja kako bi procijenio potpunost procesa registracije i promjene u podacima. Potom je drugi istraživač neovisno pregledao slučajni uzorak od 20% kohorte kliničkih ispitivanja kako bi procijenio potpunost procesa registracije i promjene, čime se smanjila mogućnost pristranosti uzrokovane subjektivnom interpretacijom podataka. Pouzdanost među istraživačima bila je visoka za promjene u WHO TRDS registracijskom skupu podataka ( $\kappa$  raspon 0,97 do 1,00). Sve manje razlike u interpretaciji riješene su dogovorom između dva istraživača uz odobrenje trećeg istraživača.

### 3.1.6. Statistička analiza

Podatci ekstrahirani iz registara i pripadajućih znanstvenih članaka kodirani su koristeći program Excel 2007 (Microsoft), a prikazani su kao frekvencije i medijani s pripadajućim 95% intervalima pouzdanosti (engl. *95% confidence interval*, 95% CI). Frekvencije su uspoređivane korištenjem  $\chi^2$  testa i Fisherovog egzaktnog testa, dok su medijani uspoređivani Mann-Whitneyevim testom. Statistička značajnost postavljena je na razinu  $P < 0,05$ . Za usporedbu broja nedostajućih podataka iz WHO TRDS registracijskog skupa i broja promjena između različitih faza procesa registracije i objave korišten je Kruskal-Wallis test, dok je za parne usporedbe među skupinama proveden Dwass-Steel-Critchlow-Fligner test. Provedena je regresijska analiza kako bi se procijenila povezanosti između vrste registracije, sponzora, alokacije, faze, maskiranja i intervencijskog modela kao prediktora promjena u podacima iz WHO TRDS registracijskog skupa između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije u CT.gov registru, kao i između inicijalnog unosa u CT.gov registar i odgovarajućih članaka objavljenih u znanstvenim časopisima. Rezultati su prikazani pomoću standardiziranih



regresijskih koeficijenata ( $\beta$ ), P-vrijednosti i prilagođenih koeficijenata determinacije ( $R^2$ ). Sve statističke analize provedene su korištenjem softvera MedCalc verzije 17.9.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgija).

### **3.2. Izvještavanje o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti registriranih u CT.gov registru i odgovarajućim znanstvenim člancima**

#### **3.2.1. Ustroj istraživanja**

Drugo istraživanje predstavlja opazajno presječno istraživanje usmjereno na procjenu cjelovitosti, informativnosti i promjena u izvještavanju o AE za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti. Podaci su prikupljeni iz CT.gov registra i uspoređeni s odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u međunarodnim časopisima. U istraživanju su primijenjene STROBE smjernice [176].

#### **3.2.2. Ishodi istraživanja**

Primarni ishod ovog istraživanja je procjena potpunosti podataka o AE u CT.gov registru za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti. Sekundarni ishod je promjena u podacima o AE za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti između onih zabilježenih u CT.gov registru i onih objavljenih u odgovarajućim znanstvenim člancima.

#### **3.2.3. Uzorak i kriteriji uključenja**

U ovom istraživanju, 12. rujna 2022. godine provedeno je ručno pretraživanje CT.gov registra s ciljem identifikacije intervencijskih kliničkih ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih poremećaja. Podaci o konačnim ažuriranjima registracije kliničkih ispitivanja uključenih u studiju prikupljeni su 30. rujna 2023. godine, kako bi se omogućilo istraživačima objavljivanje rezultata u registrima kliničkih ispitivanja unutar godine dana od završetka ispitivanja, u skladu sa zahtjevima FDAAA [49]. Za uključivanje u ovu analizu, klinička ispitivanja su morala ispunjavati sljedeće kriterije: 1) biti intervencijsko kliničko ispitivanje ciljane terapije za liječenje endokrinih i/ili metaboličkih poremećaja

registrirano u CT.gov registru; 2) biti označeno kao "završeno" u trenutku pretraživanja; 3) imati dostupne podatke o rezultatima u CT.gov registru; te 4) imati objavljen odgovarajući znanstveni članak objavljen u međunarodnom časopisu. Klinička ispitivanja registrirana prije 27. rujna 2009. godine isključena su iz analize, jer su prethodila obveznim zahtjevima za izvještavanje o AE propisanim FDAAA [49]. Pretraživanje CT.gov registra provedeno je korištenjem napredne tražilice. U pretraživačka polja za „Intervention/treatment“ uneseni su pojmovi „mAb“, „mIb“, „nAb“, „nIb“, „rIb“, „lIb“, „stat“, „mus“ i „biologic“ kako bi se identificirala klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju. Kako bi se osigurala relevantnost kliničkih ispitivanja za endokrine i metaboličke poremećaje, u pretraživačka polja za „Condition/disease“ dodani su pojmovi „endocrine“ i „metabolic“. Za dodatno filtriranje rezultata pretraživanja korišten je popis endokrinih i metaboličkih poremećaja prema Golden i sur., čime se osiguralo da uključena klinička ispitivanja odgovaraju relevantnoj tematici (Tablica 5) [177].

### **3.2.4. Identifikacija odgovarajućih znanstvenih članaka**

Pretraživanje za identifikaciju odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima provedeno je 28. studenog 2023. godine. Taj datum odabran je kako bi se osiguralo da je prošlo barem godinu dana od završetka kliničkog ispitivanja, omogućujući dovoljno vremena za objavu rezultata u međunarodnim časopisima. Odgovarajući znanstveni članci za neka od uključenih kliničkih ispitivanja bili su dostupni pod podnaslovom „Publications“ ili „Descriptive information“ u CT.gov registru. Za klinička ispitivanja bez dostupnih publikacija u CT.gov registru, provedeno je ručno pretraživanje u bibliografskim bazama podataka PubMed/MEDLINE i Scopus koristeći jedinstveni identifikacijski broj ispitivanja ili kombinaciju pretraživačkih pojmova specifičnih za svako ispitivanje, poput naziva intervencije, vrste korištene ciljane terapije, zdravstvenog stanja, faze ispitivanja i te imena navedenih u polju „Investigators“. Analizirane su isključivo potpune publikacije s rezultatima objavljenima u međunarodnim znanstvenim časopisima, dok predrecenzijske publikacije i publikacije protokola nisu bile uključene u analizu.

### **3.2.5. Prikupljanje podataka iz registra CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka**

Glavna mjera ishoda ovog istraživanja bila je potpunost izvještavanja o AE u CT.gov registru i odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u međunarodnim časopisima. Za procjenu potpunosti izvještavanja o AE u CT.gov registru, analizirani su podaci iz kategorije „Štetni događaji“, koja obuhvaća potkategorije „ACM“, „SAE“ i „OAE“, te omogućuje detaljne opise istih, u skladu sa zahtjevima Konačnog pravilnika [72]. Potpunost izvještavanja za kategoriju „ACM“ procijenjena za klinička ispitivanja čija je primarna mjera ishoda ispunjena nakon 18. siječnja 2017. godine, kada su stupili na snagu obvezni zahtjevi izvještavanja prema Konačnom pravilniku [72]. U odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u međunarodnim časopisima, potpuno izvještavanje o AE definirano je prisutnošću jasne izjave ili tabličnog prikaza podataka o ACM, SAE i/ili OAE. Druga mjera ishoda ovog istraživanja bila je procjena promjena u podacima o AE između CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima. Svaka razlika u broju ili vrsti prijavljenih AE, kao i u broju sudionika kod kojih su zabilježeni, između podataka u CT.gov registru i podataka objavljenih u znanstvenim člancima, klasificirana je kao promjena u izvještavanju o AE. Dodatno, u ovom istraživanju procijenjene su promjene u pragu za izvještavanje o AE, kao i promjene u terminologiji korištenoj za opisivanje AE između CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka.

Nakon što su definirane kategorije za analizu i što su svi istraživači odobrili konačnu verziju protokola za ekstrakciju podataka, dva istraživača neovisno su prikupila sve podatke AE iz cijele kohorte kliničkih ispitivanja radi procjene njihove potpunosti u CT.gov registru i promjena između CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka. Pouzdanost između ocjenjivača bila je visoka za potpunost i promjene u podacima o AE ( $\kappa$  raspon 0,88 do 1,00). Sve manje razlike u interpretaciji riješene su dogovorom između dva istraživača, uz odobrenje trećeg istraživača.

### **3.2.6. Statistička analiza**

Podatci ekstrahirani iz CT.gov registra i pripadajućih znanstvenih članaka kodirani su koristeći program Excel 2007 (Microsoft, Washington, SAD), a prikazani su kao frekvencije i medijani s pripadajućim 95% CI. Frekvencije su uspoređivane korištenjem  $\chi^2$  testa, dok su medijani uspoređivani Mann-Whitneyevim testom. Statistička značajnost postavljena je na razinu  $P < 0,05$ . Provedena je multinomijalna logistička regresija kako bi se ispitali učinci faze ispitivanja, maskiranja, intervencijskog modela, sponzorstva, alokacije, vrste ciljane terapije i registracije na promjene u izvještavanju o broju sudionika s prijavljenim SAE i OAE između

CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka. Rezultati analize prikazani su za svaki prediktor, uključujući standardne pogreške (SE), Z-vrijednosti, P-vrijednosti, omjere izgleda (engl. *odds ratio*, OR) i njihove 95% intervale pouzdanosti (95% CI). Sve statističke analize provedene su korištenjem softvera MedCalc verzije 17.9.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgija).

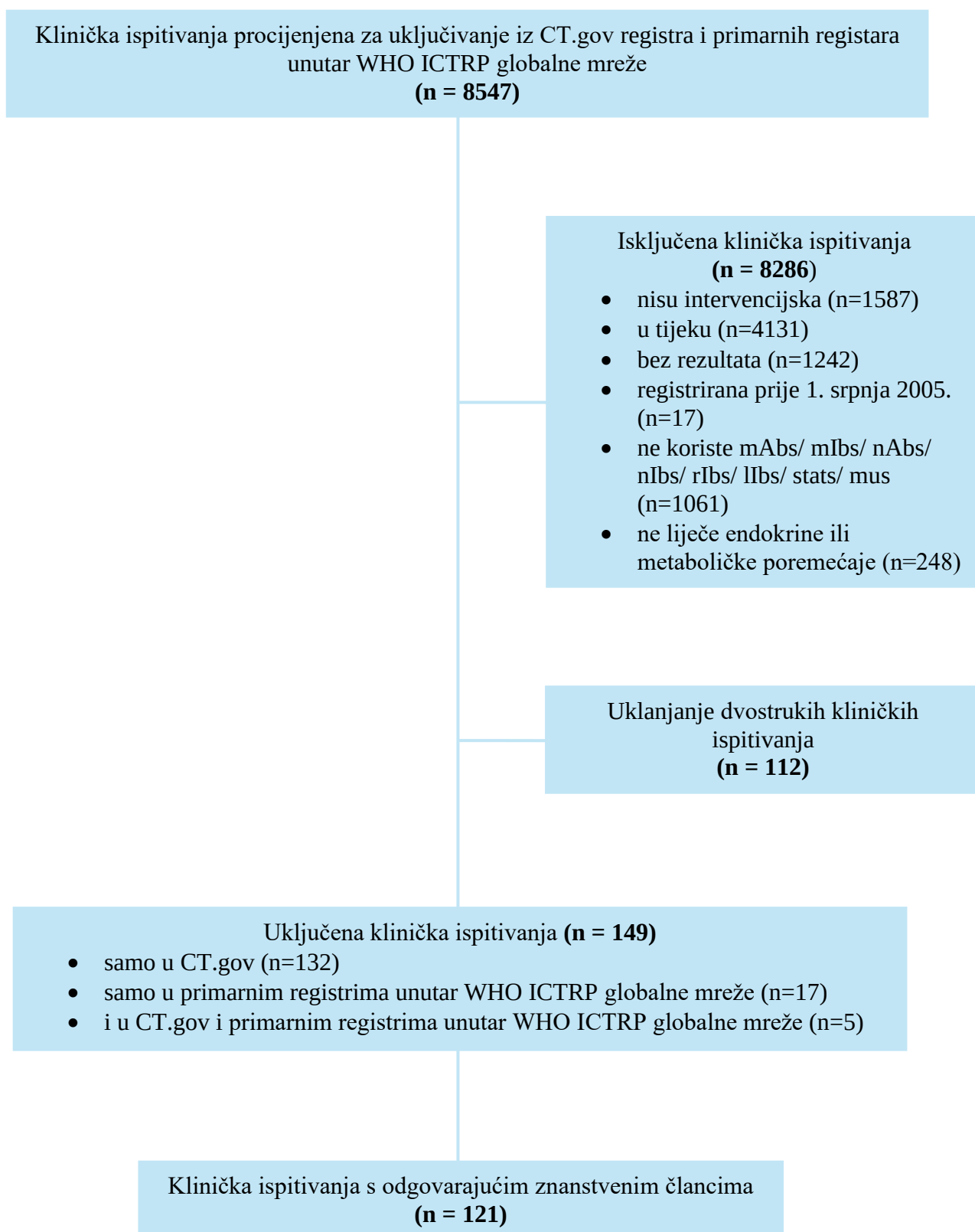
### **3.3. Etička načela**

Etička privola za provedbu oba istraživanja u sklopu ovog doktorskog rada nije bila potrebna, budući da su jedinice istraživanja podaci o već završenim kliničkim ispitivanjima koji su javno dostupni u registrima kliničkih ispitivanja te odgovarajući znanstveni članci objavljeni u međunarodnim časopisima. Osim toga, istraživanja nisu uključivala sudjelovanje ispitanika niti korištenje životinja, niti su se temeljila na analizi neobrađenih podataka drugih istraživanja. Stoga nije bilo potrebno tražiti odobrenje Etičkog povjerenstva nadležne ustanove. Nadalje, podaci iz kliničkih ispitivanja u registrima i odgovarajućim znanstvenim člancima, koji su analizirani u ovom istraživanju, već su bili anonimizirani od strane istraživača, zbog čega dodatna anonimizacija nije bila potrebna.

## **4. REZULTATI**

#### **4.1. Obilježja prikaza podataka u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti u registrima i odgovarajućim znanstvenim člancima**

Od 8547 kliničkih ispitivanja identificiranih prilikom pretraživanja u registrima, 149 ispunjavaju kriterije za uključivanje u istraživanje (**Slika 2**). Odgovarajući znanstveni članci objavljeni u međunarodnim časopisima pronađeni su za 121 (81%) od 149 registriranih kliničkih ispitivanja. Među analiziranim znanstvenim člancima, 94 (78%) su preuzeta izravno iz registara kliničkih ispitivanja, dok je 27 (22%) pronađeno pretraživanjem bibliografskih baza podataka. Nije utvrđeno nijedno kliničko ispitivanje s više od jednog objavljenog odgovarajućeg znanstvenog članka. Osnovna obilježja kliničkih ispitivanja prilikom inicijalnog unosa u registre analizirana su za 132 klinička ispitivanja preuzeta iz CT.gov registra. Klinička ispitivanja preuzeta iz primarnih registara unutar WHO ICTRP mreže (n=17) isključena su iz ove analize jer u tim registrima nije dostupna povijest izmjena podataka tijekom registracije.



**Slika 2.** Dijagram tijeka uključivanja kliničkih ispitivanja iz CT.gov registra i primarnih registara unutar WHO ICTRP globalne mreže.

Prilikom inicijalnog unosa u CT.gov registar, većina kliničkih ispitivanja bila su randomizirana (n=94, 74%), faze 3 (n=58, 44%), nemaskirana (n=47, 36%), paralelnog dizajna (n=92, 70%), sponzorirana od strane farmaceutske industrije (n=104, 79%), provođena u više središta (n=58, 44%), te usmjerena na istraživanje mAb (n=110, 83%) (**Tablica 7**). Registracija je za 84 (64%) klinička ispitivanja provedena prospektivno, dok je za njih 48 (36%) bila provedena retrospektivno. Značajan udio i prospektivno (n=68, 81%) i retrospektivno (n=36, 75%) registriranih kliničkih ispitivanja bio je sponzoriran od strane farmaceutske industrije. Najčešće istraživane endokrinološke ili metaboličke bolesti bile su hiperkolesterolemija (n=32, 24%), hipertrigliceridemija (n=19, 15%), dijabetes melitus tip 1 (n=12, 9%), giht (n=11, 8%) i osteoporoza (n=9, 7%).

**Tablica 7.** Osnovna obilježja kliničkih ispitivanja pri inicijalnom unosu u CT.gov registar (n=132).

| Osnovna obilježja           | Broj ispitivanja (%) |
|-----------------------------|----------------------|
| <b>Faza</b>                 |                      |
| 1                           | 17 (12,9)            |
| 1/2                         | 3 (2,3)              |
| 2                           | 42 (31,8)            |
| 2/3                         | 7 (5,3)              |
| 3                           | 58 (43,9)            |
| 4                           | 2 (1,5)              |
| Nije navedena               | 3 (2,3)              |
| <b>Maskiranje</b>           |                      |
| Otvoreni dizajn             | 47 (35,6)            |
| Jednostruko slijepo         | 4 (3,0)              |
| Dvostruko slijepo           | 24 (18,2)            |
| Trostruko slijepo           | 15 (11,3)            |
| Četverostruko slijepo       | 41 (31,1)            |
| Nije navedeno               | 1 (0,8)              |
| <b>Intervencijski model</b> |                      |
| Paralelni dizajn            | 92 (69,7)            |
| Križni dizajn               | 4 (3,0)              |
| Jedna grupa                 | 30 (22,7)            |
| Nije naveden                | 6 (4,6)              |



| <b>Primarni sponzor</b>          |            |
|----------------------------------|------------|
| Nacionalni instituti za zdravlje | 13 (9,8)   |
| Druga američka savezna agencija  | 5 (3,8)    |
| Farmaceutska industrija          | 104 (78,8) |
| Pojedinci                        | 2 (1,5)    |
| Sveučilište                      | 4 (3,0)    |
| Neprofitne organizacije          | 3 (2,3)    |
| Nije naveden                     | 1 (0,8)    |
| <b>Alokacija</b>                 |            |
| Nerandomizirano                  | 13 (9,8)   |
| Randomizirano                    | 98 (74,3)  |
| Nije navedena                    | 21 (15,9)  |
| <b>Registracija</b>              |            |
| Prospektivna                     | 84 (63,6)  |
| Retrospektivna                   | 48 (36,4)  |
| <b>Centar</b>                    |            |
| Jedno središte                   | 17 (12,9)  |
| Više središta                    | 58 (43,9)  |
| Nije naveden                     | 57 (43,2)  |
| <b>Tip ciljane terapije</b>      |            |
| mAb                              | 110 (83,3) |
| SMI                              | 22 (16,7)  |

Medijan trajanja uključenih kliničkih ispitivanja iznosio je 27,5 mjeseci (95%CI 21,0-31,7) (**Tablica 8**). Važno je napomenuti da su klinička ispitivanja sponzorirana od strane farmaceutске industrije imala kraći medijan trajanja u odnosu na ispitivanja koja nisu sponzorirana od strane farmaceutске industrije (Datum početka ispitivanja - Datum završetka ispitivanja: 21,0 mjeseci, 95% CI 17,0-28,8, vs. 57,0, 95% CI 39,6-83,0) ( $P<0,001$ ). Medijan vremena od ispunjena mjere primarnog ishoda do objave rezultata u CT.gov registru iznosio je 18 mjeseci (95%CI 16,0-21,0). Objavljivanje rezultata u odgovarajućim međunarodnim znanstvenim časopisima prethodilo je objavi u CT.gov registru za medijan od 3,0 mjeseca (95% CI -7,0-2,0).

**Tablica 8.** Vrijeme (u mjesecima) proteklo između različitih vremenskih točaka za uključena klinička ispitivanja registrirana u CT.gov registru (n=132).

| Raspon između različitih vremenskih točaka                                       | Medijan (95% CI)    |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Datum početne registracije u CT.gov - Datum početka ispitivanja*                 | 0,00 (0,00-0,00)    |
| Datum početka ispitivanja* - Datum završetka ispitivanja†                        | 27,50 (21,00-31,65) |
| Datum ispunjenja mjere primarnog ishoda - Datum objavljivanja rezultata u CT.gov | 18,00 (16,00-21,00) |
| Datum završetka ispitivanja† - Datum publikacije                                 | 13,00 (7,00-18,02)  |
| Datum objavljivanja rezultata u CT.gov - Datum publikacije                       | -3,00 (-7,00-2,02)  |

\*Datum uključivanja prvog sudionika u kliničko ispitivanje.

†Datum kada je prikupljena posljednja točka podataka za sve mjere ishoda, za posljednjeg sudionika.

Najčešći međunarodni znanstveni časopisi odabrani za objavu rezultata kliničkih ispitivanja bili su *New England Journal of Medicine* (n=18, 15%), *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (n=9, 7%) i *The Lancet* (n=6, 5%). Medijan čimbenika odjeka časopisa (engl. *impact factor*, IF) u trenutku objave kliničkih ispitivanja bio je 6,74 (95% CI 4,0-25,3). Važno je napomenuti da je 85 kliničkih ispitivanja (77%) objavljeno u međunarodnim znanstvenim časopisima koji nisu članovi ICMJE-a (**Tablica 9**). Ipak, 76 od tih 85 ispitivanja (89%) objavljeno je u časopisima koji se pridržavaju preporuka ICMJE-a.

**Tablica 9.** Osnovna obilježja znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima, a koji odgovaraju kliničkim ispitivanjima preuzetima iz CT.gov registra (n=111).

| Osnovna obilježja                                                                     | Broj publikacija (%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Članstvo časopisa u ICMJE-u:</b>                                                   |                      |
| Članak objavljen u časopisu koji je član ICMJE-a                                      | 26 (23,4)            |
| Članak objavljen u časopisu koji nije član ICMJE-a                                    | 85 (76,6)            |
| <b>Pridržavanje časopisa ICMJE preporuka (n=85):*</b>                                 |                      |
| Članak objavljen u časopisu koji se pridržava preporuka ICMJE-a                       | 76 (89,4)            |
| Članak objavljen u časopisu koji se ne pridržava preporuka ICMJE-a                    | 6 (7,1)              |
| Članak objavljen u časopisu za koji nedostaju podaci o pridržavanju preporuka ICMJE-a | 3 (3,5)              |

\*Časopisi sa popisa ICMJE časopisa koji navode da slijede Preporuke ICMJE-a za provođenje, izvještavanje, uređivanje i objavljivanje znanstvenih radova u medicinskim časopisima. Izvor: <https://www.icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/>.

Šesnaest od 24 obaveznih kategorija iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka nedostajalo je u 89 (67%) kliničkih ispitivanja pri inicijalnom unosu u CT.gov registar, u 18 (14%) kliničkih ispitivanja pri konačnom ažuriranju registracije te u 85 (77%) odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima (**Tablica 4**). Medijan broja

kategorija iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka koji su nedostajali pri inicijalnom unosu u CT.gov registar ispitivanja iznosio je 1 (95% CI 1,0-1,0). Ovaj broj smanjio se na 0 (95% CI 0,0-0,0) pri konačnom ažuriranju registracije, dok se povećao na 2 (95% CI 1,0-2,0) u odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenim u međunarodnim časopisima ( $P < 0,001$ ). Važno je istaknuti da je među kliničkim ispitivanjima koja su imala potpune kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka prilikom inicijalnog unosa u CT.gov registar, njih 36 (82%) bilo sponzorirano od strane farmaceutske industrije, a 23 (52%) bilo je prospektivno registrirano. Nadalje, među kliničkim ispitivanjima koja su imala potpune kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka pri konačnom ažuriranju registracije, 92 (80%) bilo je sponzorirano od strane farmaceutske industrije, dok je 78 (68%) bilo prospektivno registrirano. U odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u međunarodnim časopisima, a koji su sadržavali potpune kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka, 24 (92%) klinička ispitivanja bila su sponzorirana od strane farmaceutske industrije, dok je za njih 18 (69%) provedena prospektivna registracija. Kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka koji su najčešće su nedostajali prilikom inicijalnog unosa u CT.gov registar bile su „Zemlje novačenja“ ( $n=74$ , 56%) i „Izjava o dijeljenju IPD-a“ ( $n=2$ , 66%). Pri konačnom ažuriranju registracije najčešće je nedostajala kategorija „Izjava o dijeljenju IPD-a“ ( $n=1$ , 33%), dok su u odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u međunarodnim časopisima najčešće nedostajale kategorije „Zemlje novačenja“ ( $n=53$ , 48%), „Datum prvog uključenja“ ( $n=51$ , 46%), „Datum završetka“ ( $n=54$ , 49%) i „Izjava o dijeljenju IPD-a“ ( $n=16$ , 50%).

**Tablica 10.** Kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka koje nedostaju pri inicijalnom unosu i konačnom ažuriranju registracije u CT.gov registru te u odgovarajućim znanstvenim člancima za uključena klinička ispitivanja.

| WHO TRDS kategorije koje<br>nedostaju       | Broj ispitivanja (%)           |                                   |                                  |
|---------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
|                                             | Inicijalni unos<br>( $n=132$ ) | Konačno ažuriranje<br>( $n=132$ ) | Znanstveni članci<br>( $n=111$ ) |
| Primarni sponzor                            | 1 (0,8)                        | 0 (0,0)                           | 3 (2,7)                          |
| Javni naslov*                               | 1 (0,8)                        | 0 (0,0)                           | /*                               |
| Znanstveni naslov                           | 2 (1,5)                        | 0 (0,0)                           | 0 (0,0)                          |
| Zemlje novačenja                            | 74 (56,1)                      | 9 (6,8)                           | 53 (47,7)                        |
| Proučavano znanstveno stanje ili<br>problem | 1 (0,8)                        | 0 (0,0)                           | 4 (3,6)                          |

|                                     |           |          |           |
|-------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Intervencija                        | 19 (14,4) | 0 (0,0)  | 0 (0,0)   |
| Kriteriji uključenja i isključenja† | 1 (0,8)   | 0 (0,0)  | 13 (11,7) |
| Vrsta ispitivanja                   | 1 (0,8)   | 0 (0,0)  | 0 (0,0)   |
| Datum prvog uključenja              | 1 (0,8)   | 0 (0,0)  | 51 (45,9) |
| Veličina uzorka                     | 1 (0,8)   | 0 (0,0)  | 2 (1,8)   |
| Skupine uzorka                      | 18 (13,6) | 0 (0,0)  | 1 (0,9)   |
| Primarni ishod                      | 4 (3,0)   | 0 (0,0)  | 11 (9,9)  |
| Sekundarni ishod(i)                 | 6 (4,5)   | 6 (4,5)  | 23 (20,7) |
| Datum završetka                     | 17 (12,9) | 2 (1,5)  | 54 (48,6) |
| Izjava o dijeljenju IPD-a†          | 2 (66,6)  | 1 (33,3) | 16 (50,0) |

\*Kategorija „Javni naslov“ nije analizirana u odgovarajućim znanstvenim člancima jer se ona rutinski izostavlja prilikom njihove objave

†Izjava o dijeljenju IPD-a odnosi se na namjeru dijeljenja deidentificiranih individualnih podataka sudionika kliničkih ispitivanja. Potpunitost kategorije „Izjava o dijeljenju IPD-a“ analizirana je za 3 klinička ispitivanja u CT.gov registru, koja su započela nakon 6. studenog 2017. godine, kada je obaveza o ispunjenju ove kategorije uvedena, te za 32 publikacije koje su objavljene nakon 1. srpnja 2018. godine, kada je ova kategorija postala obavezna za objavu znanstvenih članaka.

Kategorije o rezultatima iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka nedostajale su u 6 (5%) kliničkih ispitivanja registriranih u CT.gov te u 63 (57%) odgovarajuća znanstvena članaka objavljena u međunarodnim časopisima (**Tablica 5**). Najčešće izostajuća kategorija u CT.gov registru bila je „Sekundarni ishodi“ (n=6, 5%), dok su u odgovarajućim znanstvenim člancima najčešće nedostajale kategorije „Tijek sudionika“ (n=38, 35%), „Sekundarni ishodi“ (n=23, 21%) i „Smrtnost od svih uzroka“ (n=45, 41%). Sva ispitivanja s nepotpunim izvještavanjem rezultata u registrima također su imala nedostajuće podatke u drugim kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa. Među odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenim u međunarodnim časopisima s nepotpunim izvještavanjem rezultata, 53 (84%) nisu sadržavala ni druge kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa. Dodatno, čak i među znanstvenim člancima objavljenima u međunarodnim časopisima koja su imala potpuno izvještavanje rezultata, 32 (67%) je i dalje imalo nedostatke u drugim podacima iz WHO TRDS registracijskog skupa.

**Tablica 11.** Kategorije o rezultatima iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka koji nedostaju u CT.gov registru i odgovarajućim znanstvenim člancima za uključena klinička ispitivanja.

| WHO TRDS kategorije o rezultatima koji nedostaju | Broj ispitivanja (%) |
|--------------------------------------------------|----------------------|
|--------------------------------------------------|----------------------|

|                     | Konačno ažuriranje<br>(n=132) | Znanstveni članci<br>(n=111) |
|---------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Tijek sudionika     | 0 (0,0)                       | 38 (34,5)                    |
| Dob sudionika       | 0 (0,0)                       | 6 (5,4)                      |
| Spol sudionika      | 0 (0,0)                       | 16 (14,5)                    |
| Primarni ishod      | 0 (0,0)                       | 11 (9,9)                     |
| Sekundarni ishod(i) | 6 (4,5)                       | 23 (20,7)                    |
| ACM*                | 0 (0,0)                       | 45 (40,5)                    |
| SAE                 | 0 (0,0)                       | 20 (18,0)                    |
| OAE                 | 0 (0,0)                       | 14 (12,6)                    |

\*Potpunost kategorije „ACM“ analizirana je za 37 ispitivanja u CT.gov registru, koja su započela nakon 18. siječnja 2017. godine, kada je obaveza ispunjenja ove kategorije uvedena.

Sva klinička ispitivanja pokazala su promjene u izvještavanju za analiziranih 16 od 24 kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije u CT.gov (**Tablica 12**). Većina kliničkih ispitivanja je (n=109, 98%) također pokazala promjene u izvještavanju za 14 kategorija iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnog unosa u CT.gov registar i odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima. Statistički značajne razlike u broju promjena u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka zabilježene su između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije u CT.gov registar (medijan 4 promjene, 95% CI 3-4,  $P<0,05$ ), kao i između inicijalnog unosa u CT.gov registar i objave odgovarajućih znanstvenih članaka u međunarodnim časopisima (medijan 5 promjena, 95% CI 4-5,  $P<0,05$ ). Promjene u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije u CT.gov registar najčešće su bile vidljive za „Datum prvog uključenja“ (n=91, 70%), „Sekundarni ishodi“ (n=98, 82%), „Datum završetka“ (n=104, 92%). S druge strane, promjene u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnog unosa u CT.gov registar i objave odgovarajućih znanstvenih članaka u recenziranim časopisima najčešće su bile vidljive za „Kriteriji uključenja i isključenja“ (n=79, 81%), „Veličina uzorka“ (n=99, 91%), „Sekundarni ishodi“ (n=72, 84%) i „Datum završetka“ (n=43, 83%).

**Tablica 12.** Promjene u izvještavanju u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka za uključena klinička ispitivanja: usporedba između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije u CT.gov registru te između inicijalnog unosa u CT.gov registar i odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima

| Promjene u izvještavanju u<br>WHO TRDS kategorijama | Broj ispitivanja (%)                                                  |                                                                                          |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | Od inicijalnog unosa do<br>konačnog ažuriranja u<br>CT.gov<br>(n=132) | Od inicijalnog unosa u<br>CT.gov registar do objave u<br>znanstvenim člancima<br>(n=111) |
|                                                     |                                                                       |                                                                                          |
| Primarni sponzor                                    | 15/131 (11,5)                                                         | 6/108 (5,6)                                                                              |
| Javni naslov                                        | 26/131 (19,8)                                                         | /*                                                                                       |
| Znanstveni naslov                                   | 8/130 (6,2)                                                           | /†                                                                                       |
| Zemlje novačenja                                    | 25/55 (45,5)                                                          | 9/20 (45,0)                                                                              |
| Proučavano znanstveno stanje ili problem            | 8/131 (6,1)                                                           | 33/107 (30,8)                                                                            |
| Intervencija                                        | 28/113 (24,8)                                                         | 21/96 (21,9)                                                                             |
| Vrsta ispitivanja                                   | 0/131 (0,0)                                                           | 0/111 (0,0)                                                                              |
| Faza‡                                               | 6/129 (4,7)                                                           | 11/88 (13,3)                                                                             |
| Maskiranje‡                                         | 9/131 (6,9)                                                           | 48/96 (50,0)                                                                             |
| Intervencijski model‡                               | 8/124 (6,5)                                                           | 1/36 (2,8)                                                                               |
| Alokacija‡                                          | 1/100 (1,0)                                                           | 2/86 (2,3)                                                                               |
| Kriteriji uključenja i isključenja                  | 31/131 (23,7)                                                         | 79/97 (81,4)                                                                             |
| Datum prvog uključenja                              | 91/131 (69,5)                                                         | 39/60 (65,0)                                                                             |
| Veličina uzorka                                     | 2/131 (1,5)                                                           | 99/109 (90,8)                                                                            |
| Skupine uzorka                                      | 30/114 (26,3)                                                         | 21/97 (21,9)                                                                             |
| Primarni ishod                                      | 42/128 (32,8)                                                         | 36/99 (36,4)                                                                             |
| Sekundarni ishod(i)                                 | 98/120 (81,7)                                                         | 72/86 (83,7)                                                                             |
| Datum završetka                                     | 104/113 (92,0)                                                        | 43/52 (82,7)                                                                             |
| Izjava o dijeljenju IPD-a§                          | 0/1 (0,0)                                                             | 0/0 (0,0)                                                                                |

\*Kategorija „Javni naslov“ nije analizirana u odgovarajućim znanstvenim člancima jer se ona rutinski izostavlja prilikom njihove objave

†Kategorija „Znanstveni naslov“ nije analizirana u odgovarajućim znanstvenim člancima zbog njezine varijabilnosti, ovisno o odabranom časopisu za objavu.

‡Kategorije „Faza“, „Maskiranje“, „Intervencijski model“ i „Alokacija“ nisu uključene u sveobuhvatnu analizu promjena jer ne pripadaju popisu kategorija definiranih WHO TRDS registracijskim skupom podataka.

§Kategorija „Izjava o dijeljenju IPD-a“ odnosi se na planirano dijeljenje deidentificiranih pojedinačnih podataka sudionika kliničkih ispitivanja. Potpunost ove izjave analizirana je za tri ispitivanja unutar registra, koja su započela nakon 6. studenog 2017. godine, kada je obaveza o ispunjenju ove kategorije uvedena.

Provedena je linearna regresijska analiza s ciljem istraživanja prediktora broja promjena u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije u CT.gov registru, kao i između inicijalnog unosa u CT.gov registar i objavljenih znanstvenih članaka (**Tablica 7**). Rezultati su pokazali da je jedino faza kliničkog ispitivanja statistički značajan prediktor broja promjena u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja u CT.gov

registru, pri čemu su klinička ispitivanja više faze imala više promjena, objašnjavajući 13,5% varijance. Nasuprot tome, kada su u pitanju promjene između inicijalnog unosa u CT.gov registar i objave u odgovarajućim znanstvenim člancima, regresijska analiza nije pokazala statistički značajnu povezanost između promjena u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa i analiziranih prediktora.

**Tablica 13.** Rezultati linearne regresijske analize prediktora broja promjena u podacima iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije u CT.gov registru te između inicijalnog unosa u CT.gov registar i odgovarajućih recenziranih članaka objavljenih u znanstvenim časopisima.

| Ishodne varijable                                                                               | Prediktorske varijable ( $\beta$ , P-vrijednost)                                                                                                                                                                                                                                                                            | Prilagođeni $R^2$ * |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Broja promjena između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja u CT.gov                          | Retrospektivna registracija ( $\beta=0,335$ , $P=0,092$ ),<br>Vrsta sponzora* ( $\beta=0,183$ , $P=0,053$ ),<br>Nerandomiziranost ( $\beta=-0,705$ , $P=0,566$ ),<br>Vrsta faze* ( $\beta=0,106$ , $P=0,038$ ),<br>Vrsta maskiranja* ( $\beta=0,110$ , $P=0,693$ ),<br>Intervencijski model* ( $\beta=-0,494$ , $P=0,272$ ) | 0,135               |
| Broja promjena između inicijalnog unosa u CT.gov do objave u odgovarajućim znanstvenim člancima | Retrospektivna registracija ( $\beta=0,440$ , $P=0,718$ )<br>Vrsta sponzora† ( $\beta=0,239$ , $P=0,859$ ),<br>Nerandomiziranost ( $\beta=-0,919$ , $P=0,852$ ),<br>Vrsta faze† ( $\beta=0,140$ , $P=0,276$ ),<br>Vrsta maskiranja† ( $\beta=0,144$ , $P=0,309$ )<br>Intervencijski model† ( $\beta=-0,644$ , $P=0,805$ )   | 0,043               |

\*Najveći broj promjena između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije u CT.gov registru zabilježen je u kliničkim ispitivanjima sponzoriranima od strane farmaceutske industrije (412/508), faze 3 (208/508) otvorenog (199/508) i paralelnog dizajna (328/508).

†Najveći broj promjena između inicijalnog unosa u CT.gov registar i objave u odgovarajućim znanstvenim člancima zabilježen je u kliničkim ispitivanjima sponzoriranima od strane farmaceutske industrije (451/552), faze 3 (209/552) dvostruko slijepih (double-blind) (319/552) paralelnog dizajna (111/552).

Kada gledamo vrstu promjena u izvještavanju u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije u CT.gov registru, značajan broj promjena zabilježen je nekoliko kategorija (**Tablica 14**). U kategoriji „Zemlje novačenja“ 22 (89%) ispitivanja dodala su nove zemlje, dok je u kategoriji „Intervencije“ 26 (93%) ispitivanja prijavilo nove intervencije pri konačnom ažuriranju registracije. Nadalje, u kategoriji „Kriteriji uključenja i isključenja“ u 25 (81%) kliničkih ispitivanja novi kriteriji dodani su pri konačnom ažuriranju registracije. Za kategoriju „Skupine

uzorka“ 26 (87%) ispitivanja uključilo je veći broj skupina pri konačnom ažuriranju registracije. U kategoriji „Primarni ishod“, pri konačnom ažuriranju registracije u 24 (57%) ispitivanja dodani su novi primarni ishodi, dok su u kategoriji „Sekundarni ishodi“ novi ishodi dodani u 79 (81%) ispitivanja. U kategoriji „Datum prvog uključenja“, 62 (68%) ispitivanja je prijavilo je raniji datum pri inicijalnom unosu u CT.gov registar. Konačno, za kategoriju „Datum završetka“, 71 (68%) ispitivanje prijavilo je raniji datum pri inicijalnom unosu u CT.gov registar.

**Tablica 14.** Vrste promjena u izvještavanju u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije u CT.gov za uključena klinička ispitivanja (n=132).

| <b>Vrsta promjena u kategorijama iz WHO TRDS<br/>registracijskog skupa podataka</b>                           | <b>Broj</b> | <b>P-<br/>vrijednost*</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------|
| <b>Primarni sponzor</b>                                                                                       |             |                           |
| Promijenjen iz Nacionalnih instituta za zdravlje u organizaciju temeljenu u zajednici pri konačnom ažuriranju | 5           | 0,302                     |
| Promijenjen iz Nacionalnih instituta za zdravlje na pojedinca pri konačnom ažuriranju                         | 1           | <0,001                    |
| Promijenjen između različitih sponzora unutar Nacionalnih instituta za zdravlje pri konačnom ažuriranju       | 1           | <0,001                    |
| Promijenjen sa sveučilišta na pojedinca pri konačnom ažuriranju                                               | 1           | <0,001                    |
| Promijenjen između različitih sponzora unutar farmaceutske industrije pri konačnom ažuriranju                 | 5           | 0,302                     |
| Promijenjen između različitih organizacija temeljenih u zajednici pri konačnom ažuriranju                     | 1           | <0,001                    |
| Promijenjen iz druge savezne agencije u SAD-u u Nacionalne institute za zdravlje pri konačnom ažuriranju      | 1           | <0,001                    |
| <b>Javni naslov</b>                                                                                           |             |                           |
| Manje informativan pri konačnom ažuriranju                                                                    | 12          | 0,845                     |
| Više informativan pri konačnom ažuriranju                                                                     | 14          | 0,845                     |
| <b>Znanstveni naslov</b>                                                                                      |             |                           |
| Manje informativan pri konačnom ažuriranju                                                                    | 2           | 0,289                     |



|                                                                                       |    |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
| Više informativan pri konačnom ažuriranju                                             | 6  | 0,289  |
| <b>Zemlje novačenja</b>                                                               |    |        |
| Promijenjene od inicijalnog unosa do konačnog ažuriranja                              | 1  | <0,001 |
| Uklonjene pri konačnom ažuriranju                                                     | 2  | <0,001 |
| Dodane pri konačnom ažuriranju                                                        | 22 | <0,001 |
| <b>Proučavano znanstveno stanje ili problem</b>                                       |    |        |
| Promijenjeno od inicijalnog unosa do konačnog ažuriranja                              | 0  | -      |
| Uklonjeno pri konačnom ažuriranju                                                     | 1  | 0,07   |
| Dodano pri konačnom ažuriranju                                                        | 7  | 0,07   |
| <b>Intervencije</b>                                                                   |    |        |
| Promijenjene od inicijalnog unosa do konačnog ažuriranja                              | 0  | -      |
| Uklonjene pri konačnom ažuriranju                                                     | 2  | <0,001 |
| Dodane pri konačnom ažuriranju                                                        | 26 | <0,001 |
| <b>Faza</b>                                                                           |    |        |
| Promijenjena iz faze 2 u fazu 1/2 pri konačnom ažuriranju                             | 1  | 0,219  |
| Promijenjena iz faze 2 u fazu 3 pri konačnom ažuriranju                               | 2  | 0,687  |
| Promijenjena iz faze 2/3 u fazu 2 pri konačnom ažuriranju                             | 2  | 0,687  |
| Promijenjena iz faze 3 u fazu 2 pri konačnom ažuriranju                               | 1  | 0,219  |
| <b>Maskiranje</b>                                                                     |    |        |
| Promijenjeno iz otvorenog u jednostruko slijepo pri konačnom ažuriranju               | 1  | 0,039  |
| Promijenjeno iz jednostrukog u dvostruko slijepo pri konačnom ažuriranju              | 3  | 0,508  |
| Promijenjeno iz dvostrukog u trostruko slijepo pri konačnom ažuriranju                | 3  | 0,508  |
| Promijenjeno iz trostrukog u četverostruko slijepo pri konačnom ažuriranju            | 1  | 0,039  |
| Promijenjeno iz četverostrukog u trostruko slijepo pri konačnom ažuriranju            | 1  | 0,039  |
| <b>Intervencijski model</b>                                                           |    |        |
| Promijenjen iz jednodijelnog u paralelni intervencijski model pri konačnom ažuriranju | 4  | 1,000  |

|                                                                                          |    |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
| Promijenjen iz jednodijelnog u sekvencijski intervencijski model pri konačnom ažuriranju | 1  | 0,039  |
| Promijenjen iz paralelnog u jednodijelni intervencijski model pri konačnom ažuriranju    | 1  | 0,039  |
| Promijenjen iz paralelnog u sekvencijski intervencijski model pri konačnom ažuriranju    | 2  | 0,180  |
| Promijenjen iz crossover modela u paralelni intervencijski model pri konačnom ažuriranju | 1  | 0,039  |
| <b>Alokacija</b>                                                                         |    |        |
| Promijenjena iz nerandomizirane u randomizirani prilikom konačnog ažuriranja             | 1  | 1,000  |
| <b>Kriteriji uključenja i isključenja</b>                                                |    |        |
| Promijenjeni od inicijalnog unosa do konačnog ažuriranja r                               | 2  | <0,001 |
| Uklonjeni pri konačnom ažuriranju                                                        | 4  | <0,001 |
| Dodani pri konačnom ažuriranju                                                           | 25 | <0,001 |
| <b>Datum prvog uključenja</b>                                                            |    |        |
| Raniji datum prijavljen pri inicijalnom unosu                                            | 62 | <0,001 |
| Kasniji datum prijavljen pri inicijalnom unosu                                           | 29 | <0,001 |
| <b>Veličina uzorka</b>                                                                   |    |        |
| Manja pri konačnom ažuriranju                                                            | 2  | 0,5    |
| Veća pri konačnom ažuriranju                                                             | 0  | -      |
| <b>Skupine uzorka</b>                                                                    |    |        |
| Manje pri konačnom ažuriranju                                                            | 4  | <0,001 |
| Veće pri konačnom ažuriranju                                                             | 26 | <0,001 |
| <b>Primarni ishod</b>                                                                    |    |        |
| Promijenjeni od inicijalnog unosa do konačnog ažuriranja                                 | 14 | 0,006  |
| Uklonjeni pri konačnom ažuriranju                                                        | 10 | <0,001 |
| Dodani pri konačnom ažuriranju                                                           | 24 | 1,000  |
| <b>Sekundarni ishod(i)</b>                                                               |    |        |
| Promijenjeni od inicijalnog unosa do konačnog ažuriranja                                 | 8  | <0,001 |

|                                                |    |        |
|------------------------------------------------|----|--------|
| Uklonjeni pri konačnom ažuriranju              | 11 | <0,001 |
| Dodani pri konačnom ažuriranju                 | 79 | <0,001 |
| <b>Datum završetka</b>                         |    |        |
| Raniji datum prijavljen pri inicijalnom unosu  | 71 | <0,001 |
| Kasniji datum prijavljen pri inicijalnom unosu | 33 | <0,001 |

\* $\chi^2$  test.

Ujedno je analizirana vrsta promjena u izvještavanju kategorija iz WHO TRDS registracijskog skupa između inicijalnog unosa i odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u recenziranim časopisima (**Tablica 15**). Pri inicijalnom unosu u CT.gov registar, u kategoriji „Veličina uzorka“ 70 (64%) ispitivanja prijavilo je manji broj ispitanika, dok su u kategoriji „Kriteriji uključenja i isključenja“ u 59 (61%) ispitivanja dodani novi kriteriji. Nadalje, u kategoriji „Sekundarni ishodi“ 32 (37%) ispitivanja izostavilo je sekundarne ishode, dok su u 38 (44%) ispitivanja sekundarni ishodi dodani prilikom objave u odgovarajućim recenziranim znanstvenim časopisima. U kategoriji „Intervencije“ u 75 (78%) ispitivanja vrsta intervencija promijenjena je od inicijalnog unosa u CT.gov registar do objave, u 8 (8%) ispitivanja intervencije su uklonjene, dok su u 13 (14%) ispitivanja intervencije dodane prilikom objave. U kategoriji „Maskiranje“ 33 ispitivanja prešla su iz četverostruko slijepog u dvostruko slijepo maskiranje prilikom objave. Konačno, za kategoriju „Datum završetka“, 27 (52%) ispitivanja prijavilo je kasniji datum pri inicijalnom unosu u CT.gov registar.

**Tablica 15.** Vrste promjena u izvještavanju u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa između inicijalnog unosa u CT.gov registar i odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u recenziranim časopisima za uključena klinička ispitivanja (n = 111).

| <b>Vrsta promjena u kategorijama iz WHO TRDS<br/>registracijskog skupa podataka</b>                      | <b>Broj</b> | <b>P-<br/>vrijednost*</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------|
| <b>Primarni sponzor</b>                                                                                  |             |                           |
| Promijenjen iz pojedinca u farmaceutske industrije u objavi u časopisu                                   | 2           | 0,687                     |
| Promijenjen iz organizacije temeljene u zajednici u Nacionalne institute<br>zdravlja u objavi u časopisu | 4           | 0,687                     |
| <b>Zemlje novačenja</b>                                                                                  |             |                           |

|                                                                                   |    |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
| Promijenjene od inicijalnog unosa u registar do objave u časopisu                 | 1  | 0,039  |
| Dodane u objavi u časopisu                                                        | 7  | 0,180  |
| Uklonjene u objavi u časopisu                                                     | 1  | 0,039  |
| <b>Proučavano znanstveno stanje ili problem</b>                                   |    |        |
| Promijenjeni od inicijalnog unosa u registar do objave u časopisu                 | 13 | 0,296  |
| Uklonjeni u objavi u časopisu                                                     | 19 | 0,487  |
| Dodani u objavi u časopisu                                                        | 1  | <0,001 |
| <b>Intervencije</b>                                                               |    |        |
| Promijenjene od inicijalnog unosa u registar do objave u časopisu                 | 75 | <0,001 |
| Uklonjene u objavi u časopisu                                                     | 8  | <0,001 |
| Dodane u objavi u časopisu                                                        | 13 | <0,001 |
| <b>Faza</b>                                                                       |    |        |
| Promijenjena iz faze 1 u fazu 1/2 u objavi u časopisu                             | 1  | 0,012  |
| Promijenjena iz faze 2 u fazu 1/2 u objavi u časopisu                             | 1  | 0,012  |
| Promijenjena iz faze 2 u fazu 3 u objavi u časopisu                               | 3  | 0,227  |
| Promijenjena iz faze 2/3 u fazu 2 u objavi u časopisu                             | 3  | 0,227  |
| Promijenjena iz faze 2/3 u fazu 3 u objavi u časopisu                             | 3  | 0,227  |
| <b>Maskiranje</b>                                                                 |    |        |
| Promijenjeno iz otvorenog u dvostruko slijepo u objavi u časopisu                 | 2  | <0,001 |
| Promijenjeno iz dvostrukog u jednostruko slijepo u objavi u časopisu              | 1  | <0,001 |
| Promijenjeno iz trostrukog u dvostruko slijepo u objavi u časopisu                | 11 | <0,001 |
| Promijenjeno iz trostrukog u četverostruko slijepo u objavi u časopisu            | 1  | <0,001 |
| Promijenjeno iz četverostrukog u dvostruko slijepo u objavi u časopisu            | 33 | 0,013  |
| <b>Intervencijski model</b>                                                       |    |        |
| Promijenjen iz jednodijelnog u paralelni intervencijski model u objavi u časopisu | 1  | 1,000  |
| <b>Alokacija</b>                                                                  |    |        |

|                                                                     |    |        |
|---------------------------------------------------------------------|----|--------|
| Promijenjena iz nerandomizirane u randomiziranu u objavi u časopisu | 1  | 1,000  |
| Promijenjena iz randomizirane u nerandomiziranu u objavi u časopisu | 1  | 1,000  |
| <b>Kriteriji uključenja i isključenja</b>                           |    |        |
| Promijenjeni od inicijalnog unosa u registar do objave u časopisu   | 4  | <0,001 |
| Uklonjeni u objavi u časopisu                                       | 59 | <0,001 |
| Dodani u objavi u časopisu                                          | 16 | <0,001 |
| <b>Datum prvog uključivanja</b>                                     |    |        |
| Raniji datum pri inicijalnom unosu u registar                       | 26 | 0,053  |
| Kasniji datum pri inicijalnom unosu u registar                      | 13 | 0,053  |
| <b>Veličina uzorka</b>                                              |    |        |
| Manji pri inicijalnom unosu u registar                              | 70 | <0,001 |
| Veći pri inicijalnom unosu u registar                               | 29 | <0,001 |
| <b>Skupine uzorka</b>                                               |    |        |
| Manji pri inicijalnom unosu u registar                              | 14 | 0,189  |
| Veći pri inicijalnom unosu u registar                               | 7  | 0,189  |
| <b>Primarni ishod</b>                                               |    |        |
| Promijenjeni od inicijalnog unosa u registar do objave u časopisu   | 13 | 0,132  |
| Uklonjeni u objavi u časopisu                                       | 11 | 0,029  |
| Dodani u objavi u časopisu                                          | 12 | 0,065  |
| <b>Sekundarni ishod(i)</b>                                          |    |        |
| Promijenjeni od inicijalnog unosa u registar do objave u časopisu   | 2  | <0,001 |
| Uklonjeni u objavi u časopisu                                       | 32 | 0,410  |
| Dodani u objavi u časopisu                                          | 38 | 0,724  |
| <b>Datum završetka</b>                                              |    |        |
| Raniji datum pri inicijalnom unosu u registar                       | 16 | 0,126  |
| Kasniji datum pri inicijalnom unosu u registar                      | 27 | 0,126  |

\* $\chi^2$  test

Iz primarnih registara unutar WHO ICTRP globalne mreže analizirano je 17 kliničkih ispitivanja, od kojih je za 10 pronađeno odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u recenziranim znanstvenim časopisima. Ova ispitivanja bila su registrirana u Australian New Zealand Clinical Trials Registry (n=11), EU Clinical Trials Register (n=5) i Peruvian Clinical Trials Registry (n=1). Samo jedno kliničko ispitivanje imalo je potpuno izvještavanje u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka u registrima (**Tablica 16**). Najčešće kategorije koje su nedostajale u primarnim registrima bile su „Intervencije“ (n=9) i „Vrsta ispitivanja“ (n=10). Potpuno izvještavanje u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka zabilježeno je u 4 od 10 odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima. Najčešće kategorije koje su nedostajale u znanstvenim člancima bile su „Zemlje novačenja“ (n=2) i „Sekundarni ishodi“ (n=3). Sva analizirana klinička ispitivanja iz primarnih registara WHO ICTRP mreže pokazala su promjene u izvještavanju u kategorijama iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka između registracije i objave u odgovarajućim znanstvenim člancima. Najčešće promjene zabilježene su u kategorijama „Kriteriji uključenja i isključenja“ (n=8) i „Sekundarni ishodi“ (n=7).

**Tablica 16.** Kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka koji nedostaju pri unosu u primarne registre unutar WHO ICTRP globalne mreže i objavi u odgovarajućim znanstvenim člancima te promjene između unosa u primarne registre unutar WHO ICTRP globalne mreže i objave u odgovarajućim znanstvenim člancima.

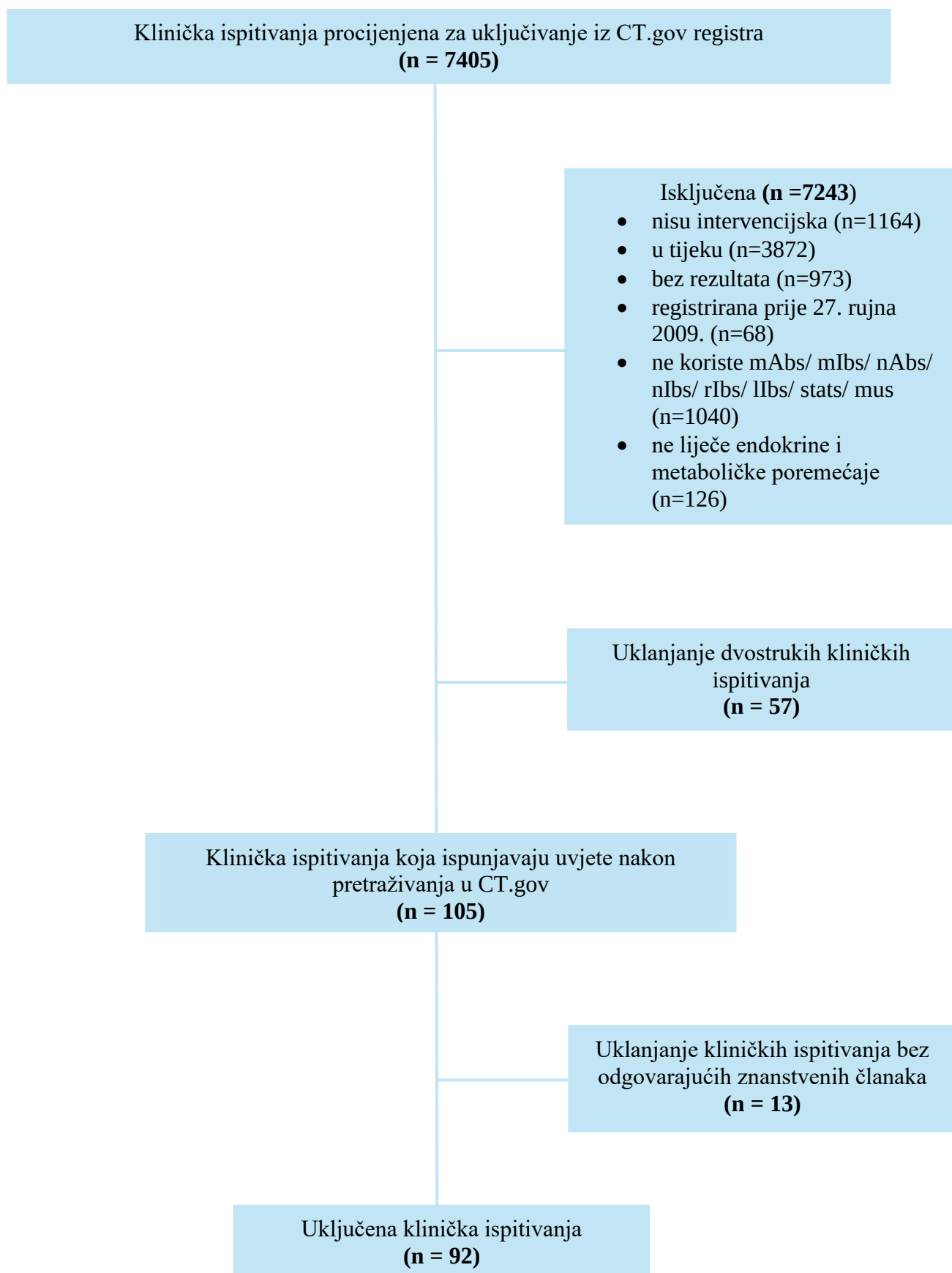
| Kategorije iz WHO<br>TRDS registracijskog<br>skupa podataka koji<br>nedostaju | Broj ispitivanja (%) |                   |                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                                               | Registri             | Znanstveni članci | Promjene između<br>registara i objave u<br>znanstvenim<br>člancima |
|                                                                               | (n=17)               | (n=10)            | (n=10)                                                             |
|                                                                               |                      |                   |                                                                    |
| Primarni sponzor                                                              | 0 (0,0)              | 1 (10,0)          | 0 (0,0)                                                            |
| Javni naslov                                                                  | 0 (0,0)              | /*                | /*                                                                 |
| Znanstveni naslov                                                             | 5 (29,4)             | /†                | /†                                                                 |

|                                             |           |          |           |
|---------------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Zemlje novačenja                            | 2 (11,8)  | 2 (20,0) | 3 (42,9)  |
| Proučavano znanstveno stanje<br>ili problem | 0 (0,0)   | 0 (0,0)  | 0 (0,0)   |
| Intervencije                                | 9 (52,9)  | 0 (0,0)  | 3 (30,0)  |
| Kriteriji uključenja i<br>isključenja       | 0 (0,0)   | 0 (0,0)  | 8 (80,0)  |
| Vrsta ispitivanja                           | 10 (58,8) | 0 (0,0)  | 0 (0,0)   |
| Datum prvog uključenja                      | 7 (41,2)  | 1 (10,0) | 0 (0,0)   |
| Veličina uzorka                             | 4 (23,5)  | 0 (0,0)  | 3 (30,0)  |
| Skupine uzorka                              | 6 (35,3)  | 0 (0,0)  | 3 (30,0)  |
| Primarni ishod                              | 4 (23,5)  | 0 (0,0)  | 2 (20,0)  |
| Sekundarni ishod(i)                         | 4 (23,5)  | 3 (30,0) | 7 (100,0) |
| Datum završetka                             | 6 (35,3)  | 1 (10,0) | 5 (62,5)  |
| Etički pregled                              | 7 (41,2)  | 0 (0,0)  | 0 (0,0)   |
| Izjava o dijeljenju IPD-a                   | /‡        | 0 (0,0)§ | /‡        |

---

#### **4.2. Izvještavanje o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti registriranih u CT.gov registru i odgovarajućim znanstvenim člancima**

Od 7405 kliničkih ispitivanja identificiranih u CT.gov registru, 105 ispunjavalo je kriterije za uključivanje u istraživanje. Među njima, 92 (88%) su imala objavljene odgovarajuće članke u međunarodnim časopisima te su uključena su u konačnu analizu (**Slika 3**). Za 73 (79%) klinička ispitivanja odgovarajući znanstveni članci su bili izravno preuzeti iz CT.gov registra, dok su za 19 (21%) ispitivanja odgovarajući znanstveni članci pronađeni pretraživanjem bibliografskih baza podataka. Nije identificirano nijedno kliničko ispitivanje s objavljenim više od jednog odgovarajućeg znanstvenog članka u međunarodnim časopisima.



**Slika 3.** Dijagram tijeka uključivanja relevantnih kliničkih ispitivanja iz CT.gov registra



U CT.gov registru, većina kliničkih ispitivanja bila je randomizirana (n=73, 79%), faze 3 (n=50, 54%), četverostruko slijepa (n=37, 40%), paralelnog dizajna (n=72, 78%) te provedena u više središta (n=88, 96%) (**Tablica 11**). Ispitivanja su najčešće bila sponzorirana od strane farmaceutske industrije (n=82, 89%) te su istraživala monoklonska protutijela (n=80, 87%). Prospektivna registracija provedena je za 67 (73%) kliničkih ispitivanja, dok je 25 (27%) ispitivanja registrirano retrospektivno. Najčešće istraživane endokrinološke ili metaboličke bolesti bile su hiperkolesterolemija (n=32, 35%), hipertrigliceridemija (n=16, 17%), osteoporoza (n=7, 8%), karcinom štitnjače (n=7, 8%), hipofosfatemija (n=6, 7%) i giht (n=6, 7%).

**Tablica 17.** Osnovna obilježja kliničkih ispitivanja u CT.gov registru.

| Osnovna obilježja                | Broj ispitivanja (%) |
|----------------------------------|----------------------|
| <b>Faza</b>                      |                      |
| 1                                | 7 (7,6)              |
| 1/2                              | 3 (3,3)              |
| 2                                | 25 (27,2)            |
| 2/3                              | 3 (3,3)              |
| 3                                | 50 (54,3)            |
| 4                                | 2 (2,2)              |
| Nije navedena                    | 2 (2,2)              |
| <b>Maskiranje</b>                |                      |
| Otvoreni dizajn                  | 29 (31,5)            |
| Jednostruko slijepo              | 1 (1,1)              |
| Dvostruko slijepo                | 11 (12,0)            |
| Trostruko slijepo                | 13 (14,1)            |
| Četverostruko slijepo            | 37 (40,2)            |
| Nije navedeno                    | 1 (1,1)              |
| <b>Intervencijski model</b>      |                      |
| Paralelni dizajn                 | 72 (78,3)            |
| Križni dizajn                    | 2 (2,2)              |
| Jedna grupa                      | 16 (17,4)            |
| Nije naveden                     | 2 (2,2)              |
| <b>Primarni sponzor</b>          |                      |
| Nacionalni instituti za zdravlje | 3 (3,3)              |
| Druga američka savezna agencija  | 1 (1,1)              |
| Farmaceutska industrija          | 82 (89,1)            |
| Pojedinci                        | 1 (1,1)              |

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| Sveučilište                 | 1 (1,1)   |
| Neprofitna organizacija     | 4 (4,3)   |
| Nije naveden                | 0 (0,0)   |
| <b>Alokacija</b>            |           |
| Nije randomizirano          | 3 (3,3)   |
| Randomizirano               | 73 (79,3) |
| Nije navedena               | 16 (17,4) |
| <b>Registracija</b>         |           |
| Prospektivna                | 67 (72,8) |
| Retrospektivna              | 25 (27,2) |
| <b>Centar</b>               |           |
| Jedno središte              | 3 (3,3)   |
| Više središta               | 88 (95,7) |
| Nije naveden                | 1 (1,1)   |
| <b>Tip ciljane terapije</b> |           |
| mAb                         | 80 (87,0) |
| SMI                         | 12 (13,0) |

Medijan trajanja uključenih kliničkih ispitivanja iznosio je 28,0 mjeseci (95% CI 19,0-33,5) (**Tablica 18**). Ispitivanja sponzorirana od strane farmaceutske industrije imala su kraći medijan trajanja nego ispitivanja koja nisu sponzorirana od strane farmaceutske industrije (Datum početka ispitivanja - Datum završetka ispitivanja: 25,0 mjeseci, 95% CI 18,8-31,2, naspram 56,5 mjeseci, 95% CI 24,2-97,2) ( $P=0,0091$ ). Medijan vremena od ispunjena mjere primarnog ishoda do objave rezultata u CT.gov registru iznosio je 17 mjeseci (95% CI 15,1-20,0). Objavljivanje u međunarodnim znanstvenim časopisima prethodilo je objavi rezultata u CT.gov registru za medijan od 1,0 mjesec (95% CI -4,0-3,0).

**Tablica 18.** Vrijeme (u mjesecima) proteklo između različitih vremenskih točaka za uključena klinička ispitivanja registrirana u CT.gov registru (n=92).

| <b>Raspon između različitih vremenskih točaka</b>                                | <b>Medijan (95% CI)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Datum inicijalnog unosa u CT.gov - Datum početka ispitivanja*                    | 0,00 (0,00-0,00)        |
| Datuma početka ispitivanja* - Datum završetka ispitivanja†                       | 28,00 (19,00-33,54)     |
| Datum ispunjenja mjere primarnog ishoda - Datum objavljivanja rezultata u CT.gov | 17,00 (15,12-20,00)     |
| Datum završetka ispitivanja† - Datum publikacije                                 | 12,50 (7,23-17,77)      |
| Datum objavljivanja rezultata u CT.gov - Datum publikacije                       | -1,00 (-4,00-3,00)      |

\*Datum uključivanja prvog sudionika u kliničko ispitivanje.

†Datum kada je prikupljena posljednja točka podataka za sve mjere ishoda, za posljednjeg sudionika.

Najčešći međunarodni znanstveni časopisi odabrani za objavu rezultata kliničkih ispitivanja bili su *New England Journal of Medicine* (n=17, 19%), *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (n=7, 8%) i *The Lancet* (n=6, 7%). Medijan IF časopisa u trenutku objave kliničkih ispitivanja bio je 7,69 (95% CI 5,8-15,1). Ukupno je 26 (28%) ispitivanja objavljeno u međunarodnim znanstvenim časopisima koji su članovi ICMJE-a, dok je preostalih 66 (72%) ispitivanja objavljeno u časopisima koji nisu članovi. Među njima, 58 (88%) časopisa izjavilo je da se pridržava preporuka ICMJE-a (**Tablica 19**).

**Tablica 19.** Osnovna obilježja znanstvenih članaka objavljenih u recenziranim znanstvenim časopisima, a koji odgovaraju kliničkim ispitivanjima preuzetima iz CT.gov registra (n=92).

| Osnovna obilježja                                                  | Broj publikacija (%) |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Članstvo časopisa u ICMJE-u:</b>                                |                      |
| Članak objavljen u časopisu koji je član ICMJE-a                   | 26 (28,3)            |
| Članak objavljen u časopisu koji nije član ICMJE-a                 | 66 (71,7)            |
| <b>Časopis pridržava preporuka ICMJE-a (n=66):*</b>                |                      |
| Članak objavljen u časopisu koji se pridržava preporuka ICMJE-a    | 58 (87,9)            |
| Članak objavljen u časopisu koji se ne pridržava preporuka ICMJE-a | 8 (12,1)             |

\*Časopisi sa popisa ICMJE časopisa koji navode da slijede Preporuke ICMJE-a za provođenje, izvještavanje, uređivanje i objavljivanje znanstvenih radova u medicinskim časopisima. Izvor: <https://www.icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/>.

U CT.gov registru, sva uključena klinička ispitivanja izvijestila su o podacima vezanima uz prisutnost SAE i OAE. Osim toga, sva ispitivanja s datumom ispunjenja primarne mjere ishoda nakon 18. siječnja 2017. godine (n=22) pružila su podatke o ACM, u skladu sa zahtjevima Konačnog pravilnika (**Tablica 20**). Medijan broja slučajeva ACM-a u CT.gov iznosio je 0,5 (95% CI 0,0-9,4), dok je medijan broja sudionika koji su doživjeli SAE iznosio 13,0 (95% CI 6,1-22,9), a medijan broja sudionika koji su doživjeli OAE bio je 79,0 (95% CI 59,3-108,6). Ukupno 91 (99%) ispitivanje izvijestilo je o razlozima isključivanja sudionika iz kliničkih ispitivanja, pri čemu je medijan broja isključenih sudionika zbog pojave AE iznosio 1,0 (95% CI 1,0-2,3).

**Tablica 20.** Izvješćavanje o AE u kliničkim ispitivanjima: usporedba podataka iz CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka.

|                               | CT.gov               | Znanstveni članci     |              |
|-------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|
| Broj slučajeva                | Broj ispitivanja (%) | Broj ispitivanja (%)  | P-vrijednost |
| ACM                           | 22 (100)             | 14 (63,6)             | 0,2008*      |
| SAE                           | 92 (100)             | 79 (84,8)             | <0,0001*     |
| OAE                           | 92 (100)             | 84 (91,3)             | <0,0001*     |
| Broj sudionika po ispitivanju | Medijan (95% CI)     | Medijan (95% CI)      | P-vrijednost |
| ACM                           | 0,50 (0,00-9,42)     | 0,00 (0,00-0,47)      | 0,0589†      |
| SAE                           | 13,0 (6,12-22,87)    | 7,50 (4,00-18,02)     | 0,5389†      |
| OAE                           | 79,0 (59,30-108,60)  | 104,00 (73,54-178,38) | 0,0486†      |

\* $\chi^2$  test.

†Mann-Whitney test.

Najveći broj sudionika s prijavljenim SAE u CT.gov registru iskusio je događaje iz kategorije „Kardiovaskularni poremećaji“ (medijan 8,0; 95% CI 5,0-13,2), dok je najmanji broj sudionika iskusilo je događaje iz kategorije „Kongenitalni, obiteljski i genetski poremećaji“ (medijan 1,0; 95% CI 1,0-2,2). Za OAE, najveći broj sudionika iskusio je događaje iz kategorije „Infekcije i infestacije“ (medijan 46,0; 95% CI, 37,2-62,8), dok je najmanji broj sudionika iskusilo je događaje iz kategorije „Društvene okolnosti“ (medijan 1,0; 95% CI, 1,0-2,0) (Tablica 21).

**Table 21.** Broj sudionika koji su iskusili SAE i OAE prema kategorijama organskih sustava u CT.gov registru.

| Kategorije organskih sustava                   | SAE               | OAE               |
|------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                | Medijan (95% CI)  | Medijan (95% CI)  |
| Poremećaji krvnog i limfnog sustava            | 2,00 (1,00-4,28)  | 8,00 (3,00-17,52) |
| Kardiovaskularni poremećaji                    | 8,00 (5,00-13,24) | 3,00 (2,00-7,41)  |
| Kongenitalni, obiteljski i genetski poremećaji | 1,00 (1,00-2,18)  | 3,00 (2,00-4,00)  |
| Poremećaji uha i organa za ravnotežu           | 2,00 (1,00-3,00)  | 4,00 (2,00-9,95)  |
| Endokrini poremećaji                           | 3,00 (1,00-11,94) | 7,00 (2,64-39,00) |

|                                                     |                   |                     |
|-----------------------------------------------------|-------------------|---------------------|
| Poremećaji oka                                      | 3,00 (1,77-6,00)  | 6,00 (3,00-15,45)   |
| Gastrointestinalni poremećaji                       | 4,00 (3,00-5,93)  | 26,00 (16,01-32,99) |
| Opći poremećaji                                     | 3,50 (1,00-12,11) | 20,00 (14,51-37,99) |
| Poremećaji jetre i bilijarnog sustava               | 2,00 (1,00-4,00)  | 3,00 (1,00-4,83)    |
| Poremećaji imunološkog sustava                      | 2,00 (1,00-3,00)  | 3,00 (2,00-7,22)    |
| Infekcije i infestacije                             | 6,00 (4,00-8,62)  | 46,00 (37,21-62,76) |
| Ozljeđe, trovanja i komplikacije postupaka          | 5,00 (2,00-6,97)  | 13,00 (7,00-18,11)  |
| Poremećaji laboratorijskih parametara               | 3,00 (1,00-8,00)  | 13,50 (5,37-8,82)   |
| Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva        | 3,00 (2,00-5,67)  | 38,00 (18,54-54,46) |
| Neoplazme (benigne, maligne i nespecificirane)      | 4,00 (3,00-7,83)  | 3,00 (1,00-13,87)   |
| Poremećaji živčanog sustava                         | 4,00 (2,00-6,62)  | 19,00 (16,00-24,00) |
| Psihijatrijski poremećaji                           | 2,50 (1,00-4,00)  | 5,00 (3,00-10,00)   |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sustava              | 4,00 (2,00-7,32)  | 4,00 (2,00-13,00)   |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | 5,00 (2,74-7,26)  | 17,00 (13,00-20,97) |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki           | 2,50 (1,00-5,05)  | 4,00 (2,00-6,44)    |
| Društvene okolnosti                                 | 2,00 (1,00-4,00)  | 1,00 (1,00-2,00)    |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                   | 2,00 (1,00-4,25)  | 8,50 (7,00-14,00)   |
| Kirurški i medicinski postupci                      | 3,00 (1,17-8,31)  | 1,50 (1,00-32,62)   |
| Poremećaji vaskularnog sustava                      | 4,00 (2,00-6,97)  | 15,00 (10,00-23,97) |

Sva klinička ispitivanja u CT.gov registru navela su prag za izvještavanje o OAE. U 67 (73%) ispitivanja prag je postavljen na 5%; u 4 (4%) ispitivanja na 2%; u još 4 (4%) ispitivanja na 1%; a u preostalih 17 (19%) ispitivanja prag je bio postavljen na 0%. Dodatno, 90 ispitivanja (98%) preciziralo je tip rječnika korištenog za opisivanje AE, pri čemu je 86 (94%) ispitivanja koristilo Medicinski rječnik za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA), a 4 (4%) ispitivanja koristilo Uobičajeni terminološki kriterije za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE). U odgovarajućim člancima objavljenima u znanstvenim časopisima, SAE su prijavljeni za 79 (86%) ispitivanja, dok su OAE prijavljeni za 84 (91%) ispitivanja. Zanimljivo je da 8 (9%) članaka, koji

odgovaraju pripadajućim kliničkim ispitivanjima, nije sadržavalo podatke o AE. Među 22 ispitivanja s ispunjenom primarnom mjerom ishoda nakon implementacije Konačnog pravilnika, ACM je dokumentirana u 14 pripadajućih članaka (64%) (**Tablica 20**). Zanimljivo je istaknuti da su istraživači u ukupno 38 (42%) članaka (42%) prilikom izvještavanja o AE koristili izraz „štetni događaji povezani s intervencijom“. Medijan broja slučajeva ACM u člancima iznosio je 0,0 (95% CI, 0,0-0,5), dok je medijan broja sudionika koji su doživjeli SAE bio 7,5 (95% CI, 4,0-18,0), a medijan broja sudionika koji su doživjeli OAE iznosio je 104,0 (95% CI, 73,5-178,4). Deset (12%) članaka (12%) nije dostavilo podatke o tome jesu li sudionici isključeni iz ispitivanja zbog AE. Među onima koji su to učinili, medijan broja sudionika isključenih zbog AE bio je 4,0 (95% CI 2,1-10,8). Prag za izvještavanje o OAE prijavljen je u 40 (48%) članaka. Od toga, po jedan članak (3%) prijavili su pragove od 25%, 20%, 15% i 3%. Prag od 1% korišten je u tri (8%) članka, prag od 2% u sedam (18%) članaka, prag od 10% u deset (25%) članaka, dok je prag od 5% prijavljen u 16 (40%) članaka. Što se tiče tipa rječnika korištenog za opisivanje AE, samo 36 (43%) članaka preciziralo je vrstu korištenog rječnika. Od toga, 29 (81%) članaka koristilo je MedDRA, dok je preostalih 7 (19%) koristilo CTCAE. Među ispitivanjima koja su izvještavala o SAE u CT.gov registru i odgovarajućim člancima objavljenima u recenziranim časopisima (n=79), 49 (62%) ispitivanja nije pokazalo razlike u broju sudionika koji su doživjeli SAE između ta dva izvora, dok je 30 (38%) ispitivanja zabilježilo promjene. Među ispitivanjima koja su zabilježila promjene, 19 (63%) je izvještavalo o manjem broju sudionika sa SAE u pripadajućim člancima u usporedbi s CT.gov registrom, dok je 11 (37%) ispitivanja prijavilo veći broj sudionika s SAE u člancima nego u CT.gov registru. Nadalje, među 49 ispitivanja koja nisu pokazala promjene u broju sudionika koji su doživjeli SAE između CT.gov registra i odgovarajućih članaka, 32 ispitivanja zabilježila su nove vrste SAE u CT.gov registru koje nisu bile prijavljene u člancima (**Tablica 22**). Osim toga, 5 od tih 32 ispitivanja imalo je vrste SAE u člancima koje nisu bile zabilježene u CT.gov registru. Među 19 ispitivanja koja su prijavila veći broj sudionika s SAE u CT.gov registru, jedno ispitivanje također je zabilježilo vrste SAE u člancima koje nisu bile navedene u CT.gov registru. Nasuprot tome, među 11 ispitivanja koja su prijavila veći broj sudionika s SAE u člancima, 8 ispitivanja uključivalo je vrste SAE zabilježene u CT.gov registru, ali ne i u odgovarajućim člancima. U ispitivanjima s većim brojem sudionika koji su doživjeli SAE u CT.gov registru, najčešće vrste SAE koje nisu bile navedene u znanstvenim člancima bile su pneumonija, sinkopa, akutno bubrežno zatajenje, sepsa, depresija i bol u prsima srčanog podrijetla. S druge strane, u ispitivanjima gdje je broj sudionika koji su doživjeli SAE bio veći u znanstvenim člancima nego u CT.gov registru, najčešće vrste SAE koje nisu bile navedene u

CT.gov registru bile su septički šok, infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris, rak debelog crijeva i kardiovaskularna smrt.

**Tablica 22.** Razlike u opisu najčešćih vrsta SAE između CT.gov registra i odgovarajućih recenziranih znanstvenih članaka.

|                                                                                             |            | Raspon za |                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Najčešće vrste SAE<br>(Broj ispitivanja) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Broj                                                                                        | broj       |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                          |
| ispitivanja                                                                                 | različitih |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                          |
| vrsta SAE                                                                                   |            |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                          |
| Ispitivanja s istim brojem sudionika koji su iskusili SAE<br>(n=49*)                        |            |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                          |
| SAE nisu<br>navedeni u<br>CT.gov                                                            | 5          | 1-5       | Tranzitorna ishemijska ataka (2)                                                                                                                                                                                                                                                    |                                          |
| SAE nisu<br>navedeni u<br>znanstvenim<br>člancima                                           | 32         | 1-1705    | Pneumonija (12), Fibrilacija atrijska (11), Dehidracija (9), Kronična opstruktivna plućna bolest (9), Astma (9), Cerebrovaskularni inzult (8), Bol u prsima srčanog podrijetla (8), Sinkopa (7), Rak prostate (7), Osteoartritis (7), Akutni kolecistitis (7), Celulitis (7)        |                                          |
| Ispitivanja s većim brojem sudionika koji su iskusili SAE u CT.gov<br>(n=19†)               |            |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                          |
| SAE nisu<br>navedeni u<br>CT.gov                                                            | 1          | 3         | Hiponatremija (1), Stomatitis (1), Povišena razina lipaza (1)                                                                                                                                                                                                                       |                                          |
| SAE nisu<br>navedeni u<br>znanstvenim<br>člancima                                           | 15         | 1-566     | Pneumonija (12), Sinkopa (9), Akutno bubrežno zatajenje (9), Sepsa (8), Depresija (8), Bol u prsima srčanog podrijetla (8), Epistaksa (7), Divertikulitis (7), Akutni kolecistitis (7), Bol u prsima (7), Bol u leđima (7), Fibrilacija atrijska (7), Artralgijska (7), Anemija (7) |                                          |
| Ispitivanja s većim brojem sudionika koji su iskusili SAE u znanstvenim člancima<br>(n=11‡) |            |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                          |
| SAE nisu<br>navedeni u<br>CT.gov                                                            | 8          | 1-451     | Septički šok (2), Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda (2), Nestabilna angina pectoris (2), Rak debelog crijeva (2), Kardiovaskularna smrt (2)                                                                                                                                       |                                          |

|                                                   |   |       |                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SAE nisu<br>navedeni u<br>znanstvenim<br>člancima | 8 | 1-220 | Pneumonija (6), Bol u prsima (6), Sinkopa (5), Sepsa (5),<br>Plućna embolija (5), Divertikulitis (5), Fibrilacija atrijska<br>(5), Angina pektoris (5) |
|---------------------------------------------------|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*Među 49 ispitivanja koja su prijavila isti broj sudionika sa SAE u znanstvenim člancima i CT.gov registru, 32 ispitivanja imala su neslaganja u vrstama SAE navedenih između CT.gov registra i znanstvenih članaka. Sva 32 ispitivanja imala su vrste SAE koje nisu bile uključene u znanstvene članke, dok je 5 od njih također imalo vrste SAE koje nisu bile uključene u CT.gov registar.

†Među 19 ispitivanja koja su prijavila veći broj sudionika sa SAE u CT.gov registru u usporedbi sa znanstvenim člancima, ukupno 15 ispitivanja imalo je neslaganja u vrstama SAE prijavljenih između CT.gov registra i znanstvenih članaka. Sva ispitivanja imala su vrste SAE koje nisu bile uključene u znanstvene članke, dok je 1 od njih također imalo vrste SAE koje nisu bile uključene u CT.gov registar.

‡Među 11 ispitivanja koja su prijavila veći broj sudionika s SAE u znanstvenim člancima u usporedbi s CT.gov registrom, sva su imala neslaganja u vrstama SAE prijavljenih između CT.gov registra i znanstvenih članaka. Tri ispitivanja imala su vrste SAE koje nisu bile uključene u znanstvene članke, 3 su imala vrste SAE koje nisu bile uključene u CT.gov registar, dok je 5 ispitivanja imalo i vrste SAE koje nisu bile uključene ni u znanstvene članke ni u CT.gov registar.

Među ispitivanjima koja su potpuno izvještavala o OAE u CT.gov registru i odgovarajućim člancima objavljenima u recenziranim časopisima (n=84), 12 (14%) ispitivanja nije pokazalo promjene u broju sudionika koji su doživjeli OAE između ta dva izvora. Od tih 12 ispitivanja, 6 je prijavilo vrste OAE u CT.gov registru koje nisu bile navedene u znanstvenim člancima (**Tablica 23**). Osim toga, jedno ispitivanje uključivalo je vrste OAE koje nisu bile zabilježene u CT.gov registru, dok je 5 ispitivanja imalo vrste OAE koje nisu bile navedene ni u člancima ni u CT.gov registru. Među 72 članka (86%) koja su zabilježila promjene u broju sudionika koji su doživjeli OAE, 24 ispitivanja (33%) izvijestila su o manjem broju sudionika s OAE u člancima u usporedbi s CT.gov registrom, dok je 48 ispitivanja (67%) izvijestilo o većem broju u člancima, a 24 ispitivanja koja su prijavila veći broj sudionika s OAE u CT.gov registru, 4 ispitivanja također su dokumentirala vrste OAE u člancima koje nisu bile navedene u CT.gov registru. Od 48 ispitivanja koja su prijavila veći broj sudionika s OAE u člancima, 24 ispitivanja zabilježila su vrste OAE u CT.gov registru koje nisu bile prikazane u odgovarajućim člancima. U ispitivanjima s većim brojem sudionika koji su doživjeli OAE u CT.gov registru, najčešće vrste OAE izostavljene iz znanstvenih članaka bile su bol u ekstremitetima, kašalj, gripa, glavobolja i bol u leđima. Zanimljivo je da su u kliničkim ispitivanjima gdje je broj sudionika s OAE bio veći u znanstvenim člancima nego u CT.gov registru, najčešće vrste OAE koje nisu bile navedene u CT.gov registru uključivale povišenje kreatin kinaze, reakcije na mjestu injekcije, umor i artralgiu.

**Tablica 23.** Razlike u opisu najčešćih vrsta OAE između CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka.



|                                                                                       | <b>Broj<br/>ispitivanja</b> | <b>Raspon za<br/>broj različitih<br/>vrsta OAE</b> | <b>Najčešće vrste OAE<br/>(Broj ispitivanja)</b>                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ispitivanja s istim brojem sudionika koji su iskusili OAE<br/>(n=12*)</b>          |                             |                                                    |                                                                                                                                                                                                                    |
| OAE nisu<br>navedeni u<br>CT.gov                                                      | 6                           | 1-6                                                | Povišenje kreatin kinaze (2)                                                                                                                                                                                       |
| OAE nisu<br>navedeni u<br>znanstvenim<br>člancima                                     | 11                          | 9-313                                              | Gripa (7), Bol u ekstremitetima (6), Bol u<br>orofarinksu (6), Mišićni grčevi (6), Vrtoglavica<br>(6), Konstipacija (6), Bol u leđima (6)                                                                          |
| <b>Ispitivanja s većim brojem sudionika sa OAE u CT.gov<br/>(n=24†)</b>               |                             |                                                    |                                                                                                                                                                                                                    |
| OAE nisu<br>navedeni u<br>CT.gov                                                      | 4                           | 1-5                                                | Hipokalcemija (2), Reakcija na mjestu injekcije<br>(2)                                                                                                                                                             |
| OAE nisu<br>navedeni u<br>znanstvenim<br>člancima                                     | 24                          | 1-445                                              | Bol u ekstremitetima (14), Kašalj (14), Gripa<br>(13), Glavobolja (13), Bol u leđima (13), Infekcija<br>mokračnog sustava (12), Bronhitis (12), Bol u<br>trbuhu (12)                                               |
| <b>Ispitivanja s većim brojem sudionika sa OAE u znanstvenim člancima<br/>(n=48‡)</b> |                             |                                                    |                                                                                                                                                                                                                    |
| OAE nisu<br>navedeni u<br>CT.gov                                                      | 43                          | 1-64                                               | Povišenje kreatin kinaze (28), Reakcije na mjestu<br>injekcije (12), Umor (9), Artralgija (9), Mialgija<br>(8), Povišenje alanin aminotransferaze ili aspartat<br>aminotransferaze (8), Glavobolja (7), Kašalj (7) |
| OAE nisu<br>navedeni u<br>znanstvenim<br>člancima                                     | 24                          | 1-80                                               | Infekcija gornjih dišnih puteva (12), Gripa (10),<br>Vrtoglavica (10), Bol u leđima (9), Nazofaringitis<br>(8), Mialgija (7), Proljev (7), Glavobolja (6),<br>Kontuzija (6), Konstipacija (6), Bol u trbuhu (6)    |

\*Među 12 ispitivanja koja su prijavila jednak broj sudionika s OAE u znanstvenim člancima i CT.gov registru, sva su zabilježila neslaganja u vrstama OAE navedenima između ova dva izvora. Pet ispitivanja prijavilo je vrste OAE koje nisu bile uključene u znanstvene članke, jedno ispitivanje prijavilo je vrste OAE koje nisu bile uključene u

CT.gov registar, dok je šest ispitivanja prijavilo vrste OAE koje nisu bile uključene ni u znanstvene članke ni u CT.gov registar.

† Među 24 ispitivanja koja su prijavila veći broj sudionika s OAE u CT.gov registru u usporedbi sa znanstvenim člancima, sva su imala neslaganja u vrstama OAE između CT.gov registra i znanstvenih članaka. Sva 24 ispitivanja prijavila su vrste OAE koje nisu bile uključene u znanstvene članke, dok su četiri ispitivanja prijavila i vrste OAE koje nisu bile uključene u CT.gov registar.

‡ Među 48 ispitivanja koja su prijavila veći broj sudionika s OAE u znanstvenim člancima u usporedbi s CT.gov registrom, 47 ispitivanja zabilježilo je neslaganja u vrstama OAE između CT.gov registra i znanstvenih članaka. Četiri ispitivanja prijavila su vrste OAE koje nisu bile uključene u znanstvene članke, 23 ispitivanja prijavila su vrste OAE koje nisu bile uključene u CT.gov registar, dok je 20 ispitivanja prijavilo vrste OAE koje nisu bile uključene ni u znanstvene članke ni u CT.gov registar.

Multinomijalna logistička regresijska analiza otkrila je nekoliko čimbenika koji utječu na izvještavanje o SAE i OAE u CT.gov registru i odgovarajućim znanstvenim člancima (Tablice 24 i 25). Klinička ispitivanja više faze imala su veću vjerojatnost da će u CT.gov registru prijaviti veći broj SAE nego u odgovarajućim znanstvenim člancima (OR=7,96, 95% CI: 4,06-15,61,  $P<0,001$ ), dok su ispitivanja faze 2 imala značajno nižu vjerojatnost šanse da u odgovarajućim znanstvenim člancima prijave veći broj SAE nego u CT.gov registru (OR=0,18, 95% CI: 0,05-0,72,  $P=0,02$ ). Dvostruko slijepa klinička ispitivanja imala su veću vjerojatnost da će u CT.gov registru prijaviti veći broj SAE (OR=8,68, 95% CI: 1,06-7,12,  $P<0,001$ ), dok su ispitivanja sponzorirana od strane farmaceutske industrije imala značajno niže šanse da u CT.gov registru prijave veći broj SAE, ali su bila sklonija tome u odgovarajućim znanstvenim člancima (OR=451540,3, 95% CI: 299846,1-679977,6,  $P<0,001$ ). Slični trendovi opaženi su i za OAE, pri čemu su klinička ispitivanja više faze povezana s povećanim izvještavanjem u CT.gov registru ( $P<0,001$ ) te smanjenim izvještavanjem u odgovarajućim znanstvenim člancima a ( $P<0,001$ ). Klinička ispitivanja otvorenog dizajna imala su značajno niže šanse da prijave veći broj OAE u oba izvora ( $P<0,001$ ).

**Tablica 24.** Multinomijalna logistička regresija prediktora promjena u izvještavanju broja sudionika koji su doživjeli SAE između CT.gov i odgovarajućih znanstvenih članaka.

| Usporedba                            | Ishod                  | Procjena | SE   | Z     | P      | OR   | 95% CI        |                |
|--------------------------------------|------------------------|----------|------|-------|--------|------|---------------|----------------|
|                                      |                        |          |      |       |        |      | Donja granica | Gornja granica |
| Intercept                            |                        |          |      |       |        |      |               |                |
| Isti broj vs. veći broj u CT.gov     | Veći broj u CT.gov     | -5,28    | 0,58 | -9,17 | <0,001 | 0,01 | 0,00          | 0,02           |
| Isti broj vs. veći broj u znanstveni | Veći broj u znanstveni | -36,23   | 0,21 |       | <0,001 | 0,00 | 0,00          | 0,00           |

| znanstvenim<br>člancima                       | m<br>člancima                              |        |                     |                      |        |                    |                    |                    |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|--------|---------------------|----------------------|--------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Faza                                          |                                            |        |                     |                      |        |                    |                    |                    |
| 1/2 vs. 1                                     | Veći broj u<br>CT.gov                      | 95,86  | 1,68 <sup>-11</sup> | 5,72 <sup>12</sup>   | <0,001 | 4,29 <sup>41</sup> | 4,29 <sup>41</sup> | 4,29 <sup>41</sup> |
| 1/2 vs. 1                                     | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -1,91  | 6,16 <sup>-37</sup> | -3,10 <sup>-36</sup> | <0,001 | 0,15               | 0,15               | 0,15               |
| 2 vs. 1                                       | Veći broj u<br>CT.gov                      | -15,32 | 0,66                | -23,30               | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| 2 vs. 1                                       | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -1,71  | 0,70                | -2,43                | 0,02   | 0,18               | 0,05               | 0,72               |
| 2/3 vs. 1                                     | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -18,49 | 0,00                | -2,80 <sup>-9</sup>  | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| 3 vs. 1                                       | Veći broj u<br>CT.gov                      | 27,40  | 0,34                | 79,91                | <0,001 | 7,96 <sup>11</sup> | 4,06 <sup>11</sup> | 1,56 <sup>12</sup> |
| 3 vs 1                                        | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -0,65  | 0,57                | -1,14                | 0,252  | 0,52               | 0,17               | 1,59               |
| 4 vs. 1                                       | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -6,34  | 0,00                | -3,81 <sup>-12</sup> | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| Maskiranje                                    |                                            |        |                     |                      |        |                    |                    |                    |
| Trostruko<br>vs.<br>Četverostruk<br>o slijepo | Veći broj u<br>CT.gov                      | -0,58  | 1,16                | -0,50                | 0,620  | 0,56               | 0,06               | 5,48               |
| Trostruko<br>vs.<br>Četverostruk<br>o slijepo | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | 0,79   | 1,07                | 0,74                 | 0,457  | 2,21               | 0,27               | 17,97              |
| Dvostruko-<br>vs.                             | Veći broj u<br>CT.gov                      | 43,61  | 1,07                | 40,63                | <0,001 | 8,68 <sup>18</sup> | 1,06 <sup>18</sup> | 7,12 <sup>19</sup> |

|                                        |                                            |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|--------|------|----------------------|--------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Četverostruk<br>o slijepo              |                                            |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
| Dvostruko-<br>vs.                      | Veći broj u<br>znanstveni<br>m             | -20,43 | 0,00 | -4,70 <sup>-10</sup> | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| Četverostruk<br>o slijepo              | člancima                                   |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
| Jednostruko<br>vs.                     | Veći broj u<br>znanstveni<br>m             | -2,42  | 0,00 | -3,02 <sup>-45</sup> | <0,001 | 0,09               | 0,09               | 0,09               |
| Četverostruk<br>o slijepo              | člancima                                   |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
| Otvoreni<br>dizajn vs.                 | Veći broj u<br>CT.gov                      | -0,08  | 1,12 | -0,07                | 0,940  | 0,92               | 0,10               | 8,21               |
| Četverostruk<br>o slijepo              | člancima                                   |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
| Otvoreni<br>dizajn vs.                 | Veći broj u<br>znanstveni<br>m             | -34,89 | 0,00 | -3,03 <sup>-16</sup> | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| Četverostruk<br>o slijepo              | člancima                                   |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
| Intervencijsk<br>i model               |                                            |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
| Paralelni vs.<br>Križni dizajn         | Veći broj u<br>CT.gov                      | 20,56  | 0,58 | 35,72                | <0,001 | 7,77 <sup>9</sup>  | 5,16 <sup>9</sup>  | 1,17 <sup>10</sup> |
| Paralelni vs.<br>Križni dizajn         | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | 22,77  | 0,21 | 109,03               | <0,001 | 2,26 <sup>11</sup> | 1,55 <sup>11</sup> | 3,29 <sup>11</sup> |
| Jedna grupa<br>vs. Križni<br>dizajn    | Veći broj u<br>CT.gov                      | -9,83  | 0,00 | -5,87 <sup>-11</sup> | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| Jedna grupa<br>vs. Križni<br>dizajn    | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | 0,70   | 0,00 | 1,14 <sup>36</sup>   | <0,001 | 2,02               | 2,02               | 2,02               |
| Primarni sponzor                       |                                            |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
| Farmaceutsk<br>a industrija<br>vs. NIH | Veći broj u<br>CT.gov                      | -44,07 | 1,01 | -43,61               | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| Farmaceutsk<br>a industrija<br>vs. NIH | Veći broj u<br>znanstveni                  | 13,02  | 0,21 | 62,33                | <0,001 | 451540<br>,30      | 299846,1<br>0      | 679977,6<br>3      |

| m<br>člancima                     |                                  |        |      |                      |        |      |      |       |
|-----------------------------------|----------------------------------|--------|------|----------------------|--------|------|------|-------|
| Alokacija                         |                                  |        |      |                      |        |      |      |       |
| Nerandomizirano vs. Randomizirano | Veći broj u CT.gov               | -9,83  | 0,00 | -5,87 <sup>-11</sup> | <0,001 | 0,00 | 0,00 | 0,00  |
| Nerandomizirano vs. Randomizirano | Veći broj u znanstvenim člancima | 0,70   | 0,00 | 1,14 <sup>36</sup>   | <0,001 | 2,02 | 2,02 | 2,02  |
| Vrsta ciljane terapije            |                                  |        |      |                      |        |      |      |       |
| SMI vs. mAb                       | Veći broj u CT.gov               | 1,28   | 1,07 | 1,19                 | 0,234  | 3,59 | 0,44 | 29,47 |
| SMI vs. mAb                       | Veći broj u znanstvenim člancima | -35,52 | 0,00 | -6,21 <sup>-16</sup> | <0,001 | 0,00 | 0,00 | 0,00  |
| Registracija                      |                                  |        |      |                      |        |      |      |       |
| Retrospektivno vs. Prospektivno   | Veći broj u CT.gov               | 0,73   | 0,77 | 0,96                 | 0,337  | 2,08 | 0,47 | 9,34  |
| Retrospektivno vs. Prospektivno   | Veći broj u znanstvenim člancima | -0,22  | 0,99 | -0,23                | 0,822  | 0,80 | 0,12 | 5,54  |

**Tablica 25.** Multinomijalna logistička regresija prediktora promjena u izvještavanju broja sudionika koji su doživjeli OAE između CT.gov i odgovarajućih znanstvenih članaka.

| Usporedba                        | Ishod                  | Procjena | SE   | Z     | P      | OR                | 95% CI        |                   |
|----------------------------------|------------------------|----------|------|-------|--------|-------------------|---------------|-------------------|
|                                  |                        |          |      |       |        |                   | Donja granica | Gornja granica    |
| Intercept                        |                        |          |      |       |        |                   |               |                   |
| Isti broj vs. veći broj u CT.gov | Veći broj u CT.gov     | 5,82     | 0,40 | 14,50 | <0,001 | 335,78            | 153,00        | 736,89            |
| Isti broj vs. veći broj u        | Veći broj u znanstveni | 14,54    | 0,41 | 35,34 | <0,001 | 2,06 <sup>6</sup> | 921608,96     | 4,62 <sup>6</sup> |

| znanstvenim<br>člancima                       | m<br>člancima                              |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|--------|------|----------------------|--------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Faza                                          |                                            |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
| 1/2 vs. 1                                     | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -7,70  | 0,00 | -2,82 <sup>-45</sup> | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| 2 vs. 1                                       | Veći broj u<br>CT.gov                      | 33,11  | 1,06 | 31,24                | <0,001 | 2,39 <sup>14</sup> | 2,99 <sup>13</sup> | 1,91 <sup>15</sup> |
| 2 vs. 1                                       | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | 35,90  | 1,06 | 33,90                | <0,001 | 3,91 <sup>15</sup> | 4,90 <sup>14</sup> | 3,11 <sup>16</sup> |
| 2/3 vs. 1                                     | Veći broj u<br>CT.gov                      | 30,55  | 0,00 | 7,39 <sup>16</sup>   | <0,001 | 1,85 <sup>13</sup> | 1,85 <sup>13</sup> | 1,85 <sup>13</sup> |
| 2/3 vs. 1                                     | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -30,73 | 0,00 | -4,34 <sup>-27</sup> | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| 3 vs. 1                                       | Veći broj u<br>CT.gov                      | 33,62  | 1,10 | 30,67                | <0,001 | 3,98 <sup>14</sup> | 4,65 <sup>13</sup> | 3,42 <sup>15</sup> |
| 3 vs. 1                                       | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | 35,27  | 1,10 | 31,97                | <0,001 | 2,08 <sup>15</sup> | 2,40 <sup>14</sup> | 1,81 <sup>16</sup> |
| 4 vs. 1                                       | Veći broj u<br>CT.gov                      | -36,94 | 0,00 | -5,57 <sup>-16</sup> | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| 4 vs. 1                                       | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | 35,80  | 0,00 | 1,09 <sup>32</sup>   | <0,001 | 3,54 <sup>15</sup> | 3,54 <sup>15</sup> | 3,54 <sup>15</sup> |
| Maskiranje                                    |                                            |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
| Trostruko<br>vs.<br>Četverostruk<br>o slijepo | Veći broj u<br>CT.gov                      | -2,67  | 0,66 | -4,02                | <0,001 | 0,07               | 0,02               | 0,25               |
| Trostruko<br>vs.                              | Veći broj u<br>znanstveni                  | -1,28  | 0,66 | -1,92                | 0,054  | 0,28               | 0,08               | 1,02               |

|                                                     |                                            |        |      |                      |        |                   |                   |                   |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------|------|----------------------|--------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Četverostruk<br>o slijepo                           | m<br>člancima                              |        |      |                      |        |                   |                   |                   |
| Dvostruko<br>vs.<br>Četverostruk<br>o slijepo       | Veći broj u<br>CT.gov                      | 6,28   | 0,77 | 8,21                 | <0,001 | 535,71            | 119,59            | 2399,7            |
| Dvostruko<br>vs.<br>Četverostruk<br>o slijepo       | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | 3,69   | 0,77 | 4,82                 | <0,001 | 40,01             | 8,93              | 179,24            |
| Jednostruko<br>vs.<br>Četverostruk<br>o slijepo     | Veći broj u<br>CT.gov                      | 10,53  | 0,00 | 2,91 <sup>26</sup>   | <0,001 | 37338,78          | 37338,78          | 37338,78          |
| Jednostruko<br>vs.<br>Četverostruk<br>o slijepo     | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -10,60 | 0,00 | -1,14 <sup>-55</sup> | <0,001 | 0,00              | 0,00              | 0,00              |
| Otvoreni<br>dizajn vs.<br>Četverostruk<br>o slijepo | Veći broj u<br>CT.gov                      | -45,00 | 0,58 | -77,06               | <0,001 | 0,00              | 0,00              | 0,00              |
| Otvoreni<br>dizajn vs.<br>Četverostruk<br>o slijepo | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -47,36 | 0,61 | -77,75               | <0,001 | 0,00              | 0,00              | 0,00              |
| <b>Intervencijski model</b>                         |                                            |        |      |                      |        |                   |                   |                   |
| Paralelni vs.<br>Križni dizajn                      | Veći broj u<br>CT.gov                      | 19,56  | 0,40 | 48,78                | <0,001 | 3,13 <sup>8</sup> | 1,43 <sup>8</sup> | 6,87 <sup>8</sup> |
| Paralelni vs.<br>Križni dizajn                      | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | 7,24   | 0,41 | 17,60                | <0,001 | 1394,43           | 622,6             | 3123,07           |
| Jedna grupa<br>vs. Križni<br>dizajn                 | Veći broj u<br>CT.gov                      | -1,96  | 0,00 | -3,73 <sup>-16</sup> | <0,001 | 0,14              | 0,14              | 0,14              |
| Jedna grupa<br>vs. Križni<br>dizajn                 | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -7,19  | 0,00 | -1,35 <sup>-18</sup> | <0,001 | 0,00              | 0,00              | 0,00              |

| Primarni sponzor                             |                                            |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|--------|------|----------------------|--------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Farmaceutsk<br>a industrija<br>vs. NIH       | Veći broj u<br>CT.gov                      | -14,37 | 1,01 | -14,29               | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| Farmaceutsk<br>a industrija<br>vs. NIH       | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -10,86 | 0,99 | -10,97               | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| Sveučilište<br>vs. NIH                       | Veći broj u<br>CT.gov                      | -53,09 | 0,00 | -1,48 <sup>-54</sup> | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| Sveučilište<br>vs. NIH                       | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | 73,27  | 0,00 | 1,49 <sup>47</sup>   | <0,001 | 6,64 <sup>31</sup> | 6,64 <sup>31</sup> | 6,64 <sup>31</sup> |
| Neprofitne<br>organizacije<br>vs. NIH        | Veći broj u<br>CT.gov                      | 14,48  | 0,00 | 3,15 <sup>30</sup>   | <0,001 | 1,94 <sup>6</sup>  | 1,94 <sup>6</sup>  | 1,94 <sup>6</sup>  |
| Neprofitne<br>organizacije<br>vs. NIH        | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -13,56 | 0,00 | -3,00 <sup>-40</sup> | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| Alokacija                                    |                                            |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
| Nerandomizi<br>rano vs.<br>Randomizira<br>no | Veći broj u<br>CT.gov                      | -1,96  | 0,00 | -3,73 <sup>-16</sup> | <0,001 | 0,14               | 0,14               | 0,14               |
| Nerandomizi<br>rano vs.<br>Randomizira<br>no | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -7,19  | 0,00 | -1,35 <sup>-18</sup> | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| Vrsta ciljane terapije                       |                                            |        |      |                      |        |                    |                    |                    |
| SMI vs.<br>mAb                               | Veći broj u<br>CT.gov                      | -17,33 | 0,53 | -32,87               | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| SMI vs.<br>mAb                               | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | -18,52 | 0,53 | -35,13               | <0,001 | 0,00               | 0,00               | 0,00               |
| Registracija                                 |                                            |        |      |                      |        |                    |                    |                    |



|                                        |                                            |       |       |       |       |       |        |       |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| Retrospektiv<br>no vs.<br>Prospektivno | Veći broj u<br>CT.gov                      | 1,722 | 1,133 | 1,521 | 0,128 | 5,596 | 0,6080 | 51,51 |
| Retrospektiv<br>no vs.<br>Prospektivno | Veći broj u<br>znanstveni<br>m<br>člancima | 1,620 | 1,019 | 1,484 | 0,138 | 5,052 | 0,5952 | 42,87 |

Među 14 ispitivanja koja su izvještavala o ACM u CT.gov registru i odgovarajućim člancima te podlijegala Konačnom pravilniku, 5 ispitivanja zabilježilo je neslaganja u broju slučajeva ACM između CT.gov registra i članaka. U svim tim slučajevima, manji broj slučajeva ACM bio je prijavljen u člancima u usporedbi s CT.gov registrom. Među ispitivanjima koja su specificirala prag za izvještavanje o OAE u člancima (n=39), 16 (40%) ispitivanja pridržavala su se praga postavljenog u CT.gov registru, dok su 24 (60%) ispitivanja koristila različite pragove. Od tih 24 ispitivanja, 14 (58%) navelo je više pragove učestalosti u člancima, dok je 10 (42%) prijavilo više pragove u CT.gov registru. Najčešće promjene praga učestalosti za izvještavanje o AE bile su na 10% (n=10, 42%), 2% (n=6, 25%), 1% (n=3, 13%), 15% (n=1, 4%), 25% (n=1, 4%), 20% (n=1, 4%), 5% (n=1, 4%) i 3% (n=1, 4%). Od ispitivanja koja su izvještavala o vrsti rječnika korištenog za opisivanje AE u člancima (n=34), 28 (82%) bila su dosljedna rječniku prijavljenom u CT.gov registru. Međutim, 6 (18%) ispitivanja promijenilo je rječnik iz MedDRA u CTCAE.

## **5. RASPRAVA**

Ovaj doktorski rad obuhvaća dva istraživanja usmjerena na sveobuhvatnu procjenu potpunosti registracije i izvještavanja o rezultatima kliničkih ispitivanja ciljane terapije za endokrine i metaboličke poremećaje, te na analizu usklađenosti tih podataka s informacijama objavljenim u recenziranim znanstvenim člancima. Naša istraživanja ukazuju da, unatoč postojećim regulatornim zahtjevima za pravovremenom i potpunom registracijom te transparentnom prikazom rezultata i AE, razina dosljednosti izvještavanja kod kliničkih ispitivanja ciljane terapije koja se koristi u liječenju endokrinih i metaboličkih poremećaja ostaje nezadovoljavajuća. Posebno zabrinjava podatak da su klinička ispitivanja analizirana u ovom radu pretežno objavljena u časopisima s visokim čimbenikom odjeka, poput *New England Journal of Medicine* i *The Lancet*, u kojima se očekuju strogi urednički standardi i rigorozan recenzentski proces. Prisutnost značajnih nedosljednosti čak i u prestižnim publikacijama dodatno ukazuje na potrebu za višim standardima prilikom izvještavanja. Iako je razumljivo da su nova i pozitivna otkrića često u fokusu publikacija o kliničkim ispitivanjima, izuzetno je važno osigurati da se njihovi rezultati prezentiraju precizno, sveobuhvatno i transparentno, kako bi se spriječile pristranost i selektivno izvještavanje, što bi moglo ozbiljno iskriviti interpretaciju podataka i ograničiti njihovu primjenjivost u kliničkoj praksi.

### **5.1. Obilježja prikaza podataka u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti u registrima i odgovarajućim znanstvenim člancima**

Naše istraživanje pokazalo je da je 67% kliničkih ispitivanja usmjerenih na ciljanu terapiju za endokrine i metaboličke poremećaje imalo nepotpune podatke iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka pri inicijalnom unosu u CT.gov. Iako je cjelovitost registracije porasla pri konačnom ažuriranju registracije (na 14%), ponovno se smanjila pri objavi odgovarajućih članaka u znanstvenim časopisima (77%). Ovi rezultati su zabrinjavajući, osobito s obzirom na to da su ispitivanja uključena u analizu imala obilježja visokokvalitetnih studija, poput randomiziranosti, paralelnog dizajna, multicentrične provedbe i prospektivne registracije, što bi trebalo implicirati višu razinu dosljednosti i poštivanja regulatornih zahtjeva. Nažalost, naši nalazi ukazuju na to da ni stroži metodološki standardi ne jamče potpunu usklađenost s praksama transparentnog izvještavanja. Štoviše, stopa nepotpunosti podataka pri inicijalnom unosu u CT.gov registar u ovoj analizi premašuje nalaze ranijih studija Huić i sur. iz 2011. [179] te Paladina i sur. iz 2022. [180], što ukazuje na dugotrajan i još uvijek neriješen problem u sustavu prijave kliničkih ispitivanja, osobito u najranijim fazama istraživanja ciljane

terapije za liječenje endokrinih i metaboličkih poremećaja. Nadalje, naša analiza je pokazala da, iako se potpunost izvještavanja o WHO TRDS registracijskom skupu podataka povećala nakon konačnog ažuriranja u CT.gov registru, što potvrđuju prethodni nalazi Huić i sur. te Paladin i sur., ta se potpunost ponovno smanjila u odgovarajućim znanstvenim člancima [179,180]. Naši rezultati također ukazuju da, unatoč obveznoj politici ICMJE-a, koja zahtijeva od istraživača da prilikom podnošenja rukopisa za objavu uključe podatke iz WHO TRDS skupa [36], razina izvještavanja o tim podacima nije potpuna ni nakon gotovo dva desetljeća, a istraživači ne prenose visoku razinu potpunosti postignutu pri konačnom ažuriranju CT.gov registra u odgovarajuće znanstvene članke.

Još jedan razlog za zabrinutost jest činjenica da su odgovarajuće recenzirane publikacije identificirane za 81% kliničkih ispitivanja, što ukazuje na značajnu pristranost u objavljivanju rezultata, osobito s obzirom na vremenski odmak od godinu dana nakon završetka ispitivanja, koji bi istraživačima trebao omogućiti pravovremeno i sveobuhvatno objavljivanje rezultata. Ovaj jaz između broja registriranih ispitivanja i onih koja se konačno objave u znanstvenoj literaturi postavlja kritično pitanje - predstavljaju li objavljeni rezultati samo djelić cjelokupnih podataka o ciljanoj terapiji koja se koristi u terapiji endokrinih i metaboličkih bolesti? Nedavna studija Long i sur. izvijestila je o petogodišnjim kumulativnim stopama objavljivanja od svega 40% za ispitivanja dijabetesa tipa II [181], što implicira da je udio objavljenih studija u našoj analizi relativno visok u usporedbi s tim nalazima. Ipak, ovakvo odstupanje upućuje na raširenu pristranost u publiciranju kliničkih ispitivanja unutar endokrinologije, što ukazuje na sistemske propuste u transparentnosti i cjelovitosti izvještavanja o kliničkim ispitivanjima u ovoj grani medicine.

Tijekom inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije u CT.gov registru, kategorije „Zemlje novačenja” i „Izjava o dijeljenju IPD-a” bile su najčešće izostavljene. Informacije o zemljama u kojima su provedena klinička ispitivanja od presudne su važnosti za generalizaciju nalaza, budući da se odgovor na liječenje i učinkovitost terapije razlikuju ovisno o genetskim, okolišnim i zdravstvenim čimbenicima specifičnim za pojedine populacije [182]. Izostanak ovih podataka može dovesti do ograničenja vanjske valjanosti rezultata i otežati njihovu primjenu u različitim kliničkim okruženjima. S druge strane, neizvještavanja o kategoriji „Izjava o dijeljenju IPD-a” značajno smanjuje mogućnost neovisne provjere i ponovne analize podataka, što je ključno za potvrdu nalaza i daljnji razvoj znanstvenih spoznaja [183]. Ograničena dostupnost IPD podataka otežava provođenje meta-analiza, replikaciju rezultata te sekundarne analize, čime se usporava razvoj novih ciljanih terapija i kompromitira interpretacija postojećih podataka. Nakon objave u odgovarajućim znanstvenim člancima,

najčešće su izostajale kategorije „Datum prvog uključenja” i „Datum završetka”, što je u skladu s prethodnim istraživanjima Rossa i sur. te Shepshelovicha i sur. [66,184]. Izostanak ovih informacija može ukazivati na potencijalne nesukladnosti u prijavljenim vremenskim okvirima, što može utjecati na interpretaciju ishoda usmjerenih na primjenu ciljane terapije za endokrine i metaboličke bolesti. Na izostavljanje ovih podataka mogla bi utjecati ograničenja broja riječi u znanstvenim časopisima, zbog čega autori često daju prednost prikazu ključnih rezultata, dok podatke koje smatraju manje relevantnima izostavljaju iz rukopisa. Ipak, budući da većina časopisa omogućuje objavu dodatnih materijala, te informacije mogle bi biti dostupne kao dodatak, čime bi se osigurala veća transparentnost i dosljednost u izvještavanju.

U našoj analizi, u 57% odgovarajućih znanstvenih članaka nedostajali su ključni podaci o rezultatima iz WHO TRDS registracijskog skupa. Ovaj problem je već zabilježen u literaturi, što potvrđuju prethodna istraživanja [108,185-187]. Nepotpuno izvještavanje rezultata ne samo da ugrožava znanstveni integritet istraživanja ciljane terapije, već može dovesti do pristranih interpretacija i donošenja pogrešnih zaključaka. Posebno zabrinjava činjenica da su kategorije poput „Smrtnost od svih uzroka” i „Tijek sudionika” najčešće izostavljene u odgovarajućim znanstvenim člancima. Nedostatak cjelovitih podataka o AE dodatno otežava procjenu sigurnosnog profila ciljane terapije, što može imati ozbiljne posljedice za donošenje informiranih odluka u kliničkoj praksi. Bez pristupa potpunim informacijama o sigurnosti, kliničari i istraživači mogu biti uskraćeni za ključne podatke potrebne za procjenu omjera koristi i rizika ovih novih terapijskih modaliteta. Nadalje, 35% znanstvenih članaka ne sadrži prikaz tijeka ispitanika, podatak koji su Hopewell i sur. prethodno zabilježili, ali u znatno većem postotku [185]. Time se dodatno ograničava mogućnost procjene metodološke kvalitete publikacija o ciljanoj terapiji za endokrine i metaboličke bolesti.

Naša analiza također je identificirala značajno kašnjenje u prijavi rezultata u registre kliničkih ispitivanja, što je pripisano odredbama FDAAA [40]. Naime, medijan vremena od ispunjenja mjere primarnog ishoda do objave rezultata u CT.gov registru iznosio 18 mjeseci, što za 6 mjeseci premašuje zakonski rok od jedne godine, čime se jasno pokazuje nedovoljna usklađenost s regulatornim zahtjevima. Iako nepoštivanje ove obveze može rezultirati novčanim kaznama do 10.000 američkih dolara dnevno [40], čini se da prijetnje sankcijama, barem trenutno, ne potiču pravovremeno izvještavanje o rezultatima kliničkih ispitivanja u registrima, što potvrđuju i rezultati Anderson i sur., koji su naveli da je u njihovom istraživanju samo 13 % ispitivanja poštovalo odredbu FDAAA [188]. Ovaj fenomen ne samo da narušava transparentnost i cjelovitost dostupnih podataka, već ukazuje i na sistemske nedostatke u provedbi zakonskih regulativa.

Još jedan značajan razlog za zabrinutost jest visoka stopa promjena u prijavljenim podacima iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka tijekom različitih faza izvještavanja. Naša analiza pokazala je da su promjene bile prisutne u svim uključenim kliničkim ispitivanjima između inicijalne registracije i konačnog ažuriranja podataka, dok je u čak 98% ispitivanja došlo do odstupanja između početne registracije i objave u odgovarajućim znanstvenim člancima. Slični obrasci uočeni su i u prethodnim istraživanjima Huić i sur. te Pranić i sur. [179,189], što ukazuje na sustavni problem nesukladnosti u izvještavanju. Najizraženije promjene zabilježene su u kategorijama „Sekundarni ishodi“ i „Datum prvog uključenja“ pri ažuriranju podataka u registrima, dok su između inicijalnog unosa u CT.gov registru i objavljenih znanstvenih članaka najveće neskladnosti identificirane u kategorijama „Kriteriji uključenja i isključenja“, „Veličina uzorka“ te „Sekundarni ishodi“. Konkretno, 37% ispitivanja izostavilo je sekundarne ishode u odgovarajućim znanstvenim člancima, dok ih je 44% naknadno dodalo. Takve nedosljednosti mogu ozbiljno narušiti vjerodostojnost rezultata kliničkih ispitivanja, otežati interpretaciju nalaza i povećati nesigurnost u procjeni metodologije, opsega i vremenskog okvira kliničkih ispitivanja ciljane terapije za liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti. Budući da su registri osmišljeni kako bi osigurali transparentnost i dostupnost ključnih podataka o kliničkim ispitivanjima, naši nalazi upućuju na potrebu za strožim nadzorom i boljim mehanizmima usklađivanja podataka između inicijalne registracije i posljednjeg ažuriranja, kao i između registara i objavljenih znanstvenih članaka. Implementacija strožih regulatornih smjernica te dosljednija provedba postojećih pravila mogla bi smanjiti nesukladnosti i osigurati veću pouzdanost izvještavanja u publikacijama o kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti.

Ono što je važno istaknuti da su promjene u izvještavanju zabilježene u gotovo svim kliničkim ispitivanjima ciljane terapije za liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti, ne samo između CT.gov registra i objavljenih znanstvenih članaka, već i između primarnih registara unutar WHO ICTRP globalne mreže i odgovarajućih publikacija. Nedostatak značajnih prediktora potpunosti registracije ukazuje na to da je ovaj problem univerzalan, neovisno o obilježjima uključenih kliničkih ispitivanja i registra u kojem su ispitivanja prijavljena. Ova dosljednost u neskladu ključnih podataka između registara i publikacija, unatoč postojećim regulatornim zahtjevima i inicijativama za povećanje transparentnosti, ukazuje na sustavne nedostatke u implementaciji i nadzoru postojećih pravila. To implicira da same regulatorne smjernice, iako formalno usvojene, nisu dovoljne za osiguravanje dosljednog izvještavanja bez njihove učinkovite provedbe i sustavnog praćenja. Stoga je nužno ne samo unaprijediti

postojeće regulatorne mjere, već i osigurati njihovu dosljednu primjenu kroz strože mehanizme nadzora i potencijalno strože sankcije za nepoštivanje propisanih pravila. Posebno zabrinjava činjenica da je viša faza ispitivanja jedini statistički značajan prediktor slabe potpunosti registracije od inicijalnog unosa do konačnog ažuriranja. Budući da se ispitivanja kasnijih faza smatraju ključnima za donošenje regulatornih odluka i formuliranje smjernica kliničke prakse [190], ovaj nalaz dodatno naglašava važnost preciznog i pravovremenog izvještavanja u ovoj skupini studija. S obzirom na njihov izravan utjecaj na odobravanje terapija i njihovu primjenu u kliničkom okruženju, manjkavost podataka u ovoj fazi može ozbiljno narušiti procjenu omjera koristi i rizika novih terapijskih modaliteta te otežati donošenje informiranih odluka u kliničkoj praksi.

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Prvo, unatoč primjeni različitih metoda pretraživanja, moguće je da neki znanstveni članci koji odgovaraju uključenim kliničkim ispitivanjima nisu bili identificirani. Ipak, za 19% ispitivanja nije pronađena objavljena recenzirana publikacija, što je niže od ranije prijavljene stope pristranosti objavljivanja od 27% [191]. Ova razlika ukazuje na relativno visoku osjetljivost primijenjene strategije pretraživanja u identifikaciji relevantnih znanstvenih radova. Drugo, iako su podaci prikupljeni sustavnim i preciznim pristupom, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost pogreške tijekom njihove ekstrakcije. Kako bi se taj rizik smanjio, drugi je autor neovisno analizirao slučajni uzorak od 20% kliničkih ispitivanja, nakon čega je procijenjena usklađenost među ocjenjivačima. Naposljetku, relativno mala veličina uzorka, koja proizlazi iz ograničenog broja kliničkih ispitivanja usmjerenih na zadanu tematiku, zahtijeva oprez pri interpretaciji rezultata, budući da manji uzorci smanjuju statističku snagu analize i ograničavaju generalizaciju nalaza.

## **5.2. Izvještavanje o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju u liječenju endokrinih i metaboličkih bolesti registriranih u CT.gov registru i odgovarajućim znanstvenim člancima**

Naše istraživanje pokazalo je da su sva analizirana klinička ispitivanja prijavila podatke o ACM, SAE i OAE u CT.gov registru. Ovaj rezultat nije neočekivan, s obzirom na to da je većina uključenih ispitivanja imala obilježja visokokvalitetnih studija, poput randomizacije, četverostrukog slijepog dizajna i provođenja u više središta, što upućuje na njihovu visoku metodološku rigoroznost. Ipak, zabrinjava podatak da je čak 27% uključenih kliničkih ispitivanja retrospektivno registrirano, što otvara pitanje moguće pristranosti u izvještavanju te ograničene transparentnosti tijekom procesa registracije, narušavajući pouzdanost dostupnih

podataka. Iako je ovaj udio nešto niži u usporedbi s 30% retrospektivno registriranih ispitivanja u istraživanju Mongina i sur. iz 2024. godine [192], naši nalazi potvrđuju da prospektivna registracija kliničkih ispitivanja i dalje ostaje sveprisutan problem, unatoč postojećim regulatornim zahtjevima.

Još jedan značajan problem identificiran u našem istraživanju predstavlja kašnjenje u objavi rezultata - medijan vremena od ispunjenja primarne mjere ishoda do objave rezultata u CT.gov registru iznosio je 17 mjeseci, što u prosjeku premašuje zakonski propisani rok od jedne godine za čak pet mjeseci. Nepoštivanje ove obveze može rezultirati novčanim kaznama do 10 000 američkih dolara dnevno [40]. Primjerice, petomjesečno zakašnjenje, što je bio medijan u našoj analizi (približno 150 dana), može akumulirati ukupni novčani dug od čak 1,5 milijuna američkih dolara po kliničkom ispitivanju. Unatoč postojanju regulatornih mehanizama, uključujući stroge financijske sankcije [49], naši nalazi ukazuju na to da se obveze pravovremenog izvještavanja i dalje ne provode dosljedno što ukazuje na nedovoljnu svijest istraživača i sponzora o važnosti transparentnosti podataka. Štoviše, iako zakonske odredbe FDAAA predviđaju financijske kazne za kašnjenja u prijavi rezultata, FDA do sada nije izrekla nijednu novčanu kaznu za nepravovremeno izvještavanje, što smanjuje preventivnu učinkovitost regulatornih mjera i može poticati nastavak neusklađenosti s propisima.

Nadalje, identificirane su značajne neskladnosti u prijavi AE između podataka iz CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka. Iako je 86% odgovarajućih znanstvenih članaka izvještavalo o SAE, a 91% o OAE, broj prijavljenih ispitanika koji su doživjeli AE često se razlikovao između dvaju izvora. Konkretno, među ispitivanjima koja su prijavila AE u odgovarajućim znanstvenim člancima, neslaganja u broju sudionika zabilježena su u njih 38% za SAE i u čak 86% za OAE u usporedbi s podacima iz CT.gov registra. Iako većina kliničkih ispitivanja izvještava o SAE i OAE u znanstvenim člancima, a u nekim slučajevima ti podaci čak premašuju rezultate prethodnih istraživanja - poput studije Chena i sur., ili istraživanja Wonga i sur. [193,194], nesklad između podataka iz registra i objavljenih rezultata izaziva ozbiljnu zabrinutost u pogledu točnosti i pouzdanosti izvještavanja.

Među kliničkim ispitivanjima kod kojih su utvrđene razlike u izvještavanju o SAE, 63% prijavilo je manji broj sudionika u znanstvenim člancima nego u registru ClinicalTrials.gov, što je u skladu s rezultatima prethodnih istraživanja [120,195,196]. S druge strane, 67% ispitivanja s neskladima u izvještavanju o OAE prijavilo je veći broj zahvaćenih sudionika u znanstvenim člancima u odnosu na registar. Ove neskladnosti potvrđuju i ranije studije, pri čemu su neka istraživanja, poput onih Hartunga i sur., pokazala da 54 % ispitivanja prijavljuje manji broj sudionika s OAE u znanstvenim člancima u usporedbi s podacima iz registra [197]. S druge



strane, istraživanja Shepshelovicha i sur. te Pradhana i sur. potvrđuju trend zabilježen u našem istraživanju [198,199]. Posebno zabrinjava selektivno izostavljanje određenih vrsta SAE i OAE, čak i u ispitivanjima u kojima je ukupan broj pogođenih ispitanika dosljedno prijavljen u oba izvora. Analiza je pokazala da je samo 14 od 22 odgovarajuća znanstvena članka sadržavalo podatke o ACM. Dodatno zabrinjava podatak da je pet od navedenih 14 znanstvenih članaka prijavilo manji broj slučajeva ACM u odnosu na podatke dostupne u CT.gov registru. Iako je stopa izvještavanja o ACM u ovom istraživanju viša u usporedbi s prethodnim studijama koje su također analizirale izvještavanje ACM-a nakon implementacije Konačnog pravilnika [200,201], uočene neskladnosti i dalje izazivaju ozbiljnu zabrinutost u pogledu pouzdanosti i dosljednosti podataka o kliničkim ispitivanjima koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti.

Naša analiza također je identificirala kategorije SAE i OAE koje su najčešće izostavljene iz odgovarajućih znanstvenih članaka. Najčešće izostavljane SAE pripadaju kategorijama „Infekcije i infestacije“ te „Kardiovaskularni poremećaji“, dok OAE pripadaju kategorijama „Infekcije i infestacije“, „Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva“ te „Opći poremećaji“. Ovi rezultati naglašavaju jedinstvene sigurnosne izazove povezane s ciljanom terapijom za endokrine i metaboličke poremećaje, koja može narušiti imunološku funkciju i povećati osjetljivost na infekcije [202,203]. Posebno zabrinjava izostavljanje kategorije „Kardiovaskularni poremećaji“ iz izvještaja o SAE, s obzirom na već dobro dokumentirane kardiovaskularne rizike povezane s ciljanom terapijom [138,204,205]. Budući da takvi AE mogu značajno utjecati na sigurnost liječenja i ishode bolesnika, njihovo nedovoljno izvještavanje u publikacijama dovodi u pitanje pouzdanost javno dostupnih sigurnosnih podataka. Nadalje, izostavljanje podataka o „Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva“ te „Opći poremećaji“ među OAE rezultirati nepotpunim prikazom dugoročne podnošljivosti liječenja, čime se potencijalno prikriva cjelokupan utjecaj ciljane terapije na kvalitetu života oboljelih.

Naše istraživanje također je analiziralo čimbenike koji utječu na izvještavanje o AE. Uočeno je da su klinička ispitivanja sponzorirana od strane farmaceutske industrije prijavila niži broj ispitanika pogođenih SAE i OAE u registrima, dok su u odgovarajućim znanstvenim člancima ti brojevi bili veći u usporedbi s ispitivanjima sponzoriranim od strane NIH. Ova neskladnost može odražavati selektivne prakse izvještavanja, potencijalno s ciljem oblikovanja povoljnijeg sigurnosnog profila ispitivanih terapija. Iako je provođenje kliničkih ispitivanja dugotrajan proces, često postoji pritisak na što bržu prezentaciju novih podataka o učinkovitosti, osobito za inovativne terapije koje teže regulatornom odobrenju i tržišnoj dostupnosti. Taj

pritisak može nenamjerno doprinijeti nesukladnostima u izvještavanju o AE, pri čemu se pozitivni klinički ishodi mogu naglašavati, dok se podaci o sigurnosti mogu umanjiti ili selektivno prikazati.

Naše istraživanje pokazalo je da je 18% odgovarajućih znanstvenih članaka koristilo terminologiju za izvještavanje o AE koja se razlikovala od one navedene u registrima, što je više od 14% koliko su zabilježili Scharf i sur [206]. Nadalje, 60% analiziranih znanstvenih članaka primijenilo je različite pragove za izvještavanje o AE u odnosu na registre, pri čemu su češće koristili više pragove. Ovi nalazi su u skladu s opažanjima Chena i sur. te Shepshelovicha i sur. [193,207], koji su također uočili tendenciju primjene viših pragova u znanstvenim publikacijama u usporedbi s registrima, što se razlikuje od nalaza Paladina i sur. [200]. Takve nesukladnosti u terminologiji i pragovima za izvještavanje o AE predstavljaju značajan izazov za usporedivost sigurnosnih podataka između registara i odgovarajućih znanstvenih članaka. Različite prakse izvještavanja ne samo da otežavaju međustudijske usporedbe, već mogu i iskriviti stvarni sigurnosni profil ispitivane intervencije. Posebno zabrinjava selektivna primjena viših pragova za izvještavanje o AE, koja može rezultirati izostavljanjem rjeđih, ali potencijalno ozbiljnih AE iz publikacija, čime se stvara nepotpuna i potencijalno pogrešna percepcija rizika novih terapijskih modaliteta. Stoga je nužno uspostaviti standardizirane kriterije i osigurati terminološku dosljednost u izvještavanju o AE kako bi se poboljšala usporedivost i pouzdanost sigurnosnih podataka u znanstvenim publikacijama.

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja koja je važno uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata. Prvo, mogućnost pogreške u procesu ekstrakcije podataka ne može se u potpunosti isključiti. Kako bi se umanjila potencijalna pristranost, drugi autor neovisno je proveo ekstrakciju podataka iz cijele kohorte kliničkih ispitivanja, a visoka međupromatračka pouzdanost potvrđena je izračunom  $\kappa$  koeficijenta. Prema tome, relativno mali uzorak našeg istraživanja zahtijeva oprez pri generalizaciji rezultata. Ograničen broj kliničkih ispitivanja rezultat je strogo definiranih kriterija uključenja te zahtijeva za istodobnom dostupnošću podataka u CT.gov registru i odgovarajućim člancima objavljenima u znanstvenim časopisima.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Usprkos visokoj metodološkoj kvaliteti kliničkih ispitivanja ciljane terapije za endokrine i metaboličke poremećaje, registracija pri inicijalnom unosu u CT.gov registar je za više od polovice uključenih istraživanja nepotpuna, što upućuje na potrebu za strožim i dosljednijim provođenjem regulatornih mjera inicijalnom unosu podataka u registre.
2. Premda je zabilježeno poboljšanje cjelovitosti registracije pri konačnom ažuriranju u CT.gov registru, ona se ponovno smanjila u odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u međunarodnim časopisima čime se narušava transparentnost i dosljednost u izvještavanju za klinička ispitivanja ciljane terapije za endokrine i metaboličke poremećaje.
3. Ključni podaci o rezultatima kliničkih ispitivanja ciljane terapije za endokrine i metaboličke poremećaje nedostajali su u više od polovice odgovarajućih znanstvenih članaka, što može ograničiti daljnju primjenjivost dobivenih saznanja u kliničkoj praksi.
4. Promjene u ključnim podacima zamijećene su u svim kliničkim ispitivanjima između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja podataka u CT.gov registru, kao i u gotovo svim ispitivanjima između inicijalnog unosa u CT.gov registar i objave u odgovarajućim znanstvenim člancima.
5. Isti obrazac nepotpunih ili nedosljednih ključnih podataka zabilježen je ne samo u CT.gov registru, već se proteže i na primarne registre unutar WHO ICTRP globalne mreže što upućuje na rašireni, sustavni nedostatak transparentnosti i naglašava potrebu za učinkovitijom provedbom postojećih standarda izvještavanja.
6. Među kliničkim ispitivanjima koja su prijavila AE i u CT.gov registru i u odgovarajućim znanstvenim člancima, usporedba dvaju izvora ukazala je na nesukladnosti u više od trećine ispitivanja kada je riječ o SAE, dok je neslaganje u broju sudionika s OAE zabilježeno u više od dvije trećine slučajeva. Također je utvrđeno selektivno izostavljanje određenih kategorija SAE i OAE, čak i u slučajevima kada su ukupni brojevi pogođenih ispitanika ostali formalno usklađeni. Taj oblik djelomičnog ili iskrivljenog izvještavanja može značajno utjecati na cjelovitu procjenu sigurnosti i učinkovitosti ciljane terapije koja se koristi za liječenje endokrinih i metaboličkih poremećaja.
1. U približno petini odgovarajućih znanstvenih članaka utvrđena je različita terminologija za izvještavanje o AE od one navedene u CT.gov registru, dok je gotovo dvije trećine odgovarajućih znanstvenih članaka primijenilo je drukčije pragove za izvještavanje o AE. Ovi rezultati zahtijevaju standardiziran pristup izvještavanju o AE

te dosljednu provedbu postojećih međunarodnih smjernica, s ciljem unaprjeđenja vjerodostojnosti i usporedivosti podataka o sigurnosti kliničkih intervencija.

## **7. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU**

## **Transparentnost kliničkih ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti u registrima i pripadajućim publikacijama**

**UVOD:** Ciljana terapija napravila je revoluciju u liječenju brojnih indikacija u različitim medicinskim područjima, uključujući endokrine i metaboličke poremećaje. Kako se tržište ciljane terapije nastavlja širiti, transparentno izvještavanje o kliničkim ispitivanjima koja koriste ovu vrstu terapije postaje ključno za osiguravanje pouzdanosti podataka, pravilnu procjenu omjera rizika i koristi te donošenje informiranih kliničkih odluka.

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Procijeniti potpunost registracije i dosljednost izvještavanja u registrima kliničkih ispitivanja i odgovarajućim znanstvenim člancima za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih poremećaja.

**MATERIJALI I METODE:** U rujnu 2022. godine pretraženi su registri kliničkih ispitivanja kako bi se identificirala završena intervencijska ispitivanja ciljane terapije za liječenje endokrinih i metaboličkih poremećaja. Primijenjeni su obavezni registracijski podaci iz minimalnog skupa podataka Svjetske zdravstvene organizacije za procjenu cjelovitosti registracije kliničkih ispitivanja te podaci o štetnim događajima u registrima kliničkih ispitivanja te je potom ispitana potpunost i usklađenost tih informacija s podacima objavljenima u odgovarajućim znanstvenim člancima.

**REZULTATI:** Nepotpunost u obaveznim registracijskim podacima utvrđena je u 67% kliničkih ispitivanja pri njihovom inicijalnom unosu u registre, u 13% pri konačnom ažuriranju registracije te u 77% odgovarajućih znanstvenih članaka. Podaci o ozbiljnim štetnim događajima navedeni su u 86% odgovarajućih znanstvenih članaka, dok su podaci o ostalim štetnim događajima prisutni u 91% članaka. Sva klinička ispitivanja imala su promjene u obaveznim registracijskim podacima između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije, dok je 98% ispitivanja pokazalo je promjene od inicijalnog unosa u registre do objave u odgovarajućim znanstvenim člancima. Neslaganja u broju ozbiljnih štetnih događaja između registra i odgovarajućih znanstvenih članaka zabilježena su u 38% kliničkih ispitivanja, dok su za ostale štetne događaje takve razlike primijećene u 86% ispitivanja.

**ZAKLJUČAK:** Unatoč postojećim regulatornim zahtjevima za pravovremenom i potpunom registracijom kliničkih ispitivanja te transparentnim izvještavanjem o rezultatima i štetnim događajima u odgovarajućim znanstvenim člancima, razina potpunosti i dosljednosti izvještavanja za klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju za liječenje endokrinih i metaboličkih poremećaja ostaje nezadovoljavajuća. Ova otkrića dovode u pitanje cjelovitost i vjerodostojnost kliničkih ispitivanja provedenih u ovim granama medicine.

**KLJUČNE RIJEČI:** *ciljana terapija, endokrini poremećaji, metabolički poremećaji, klinička ispitivanja, registracija, štetni događaji*



## **8. LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU**

Ciljana terapija predstavlja suvremeni oblik liječenja koji djeluje na specifične molekularne ciljeve u organizmu i sve se više koristi u liječenju bolesti poput endokrinih i metaboličkih poremećaja. Kako bi ovi novi načini liječenja bili sigurne i učinkoviti, važno je da informacije o provedenim kliničkim ispitivanjima budu javno dostupne, točne i potpune – kako u registrima ispitivanja, tako i u znanstvenim člancima koji objavljuju njihove rezultate. U ovom istraživanju analizirana su završena klinička ispitivanja ciljane terapije za endokrine i metaboličke bolesti. Istraživači su provjerili koliko su podaci koji se nalaze u registrima kliničkih ispitivanja potpuni i koliko se slažu s onima u znanstvenim publikacijama. Rezultati su pokazali da su informacije često nepotpune i međusobno neusklađene. Primjerice, više od dvije trećine ispitivanja nije imalo potpune osnovne podatke pri prvom unosu u registar. Čak i kada su ti podaci kasnije ažurirani, razlike su i dalje ostale u znanstvenim člancima. Osim toga, podaci o nuspojavama su se često razlikovali između registra i objavljenih radova. Zaključno, iako postoje propisi koji nalažu točno i transparentno izvještavanje, praksa još uvijek ne zadovoljava te standarde. To može negativno utjecati na povjerenje u rezultate istraživanja i sigurnost primjene ciljane terapije u svakodnevnoj medicinskoj praksi. Potrebno je poboljšati način prijavljivanja i objavljivanja podataka iz kliničkih ispitivanja kako bi se osigurala zaštita pacijenata i kvalitetna zdravstvena skrb.

## **9. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU**

## **Transparency of clinical trials of targeted therapeutics for endocrine and metabolic disorders in registries and corresponding publications**

**INTRODUCTION:** Targeted therapy has revolutionized the treatment of numerous indications across various medical fields, including endocrine and metabolic disorders. As its market continues to expand, transparent reporting of clinical trials employing this type of therapy is crucial to ensure data reliability, adequately assess the risk-benefit ratio, and facilitate informed clinical decisions.

**AIM OF THE STUDY:** To assess the completeness of registration and the consistency of reporting registries and corresponding publications for clinical trials of targeted therapy for endocrine and metabolic disorders.

**MATERIALS AND METHODS:** In September 2022, clinical trial registries were searched to identify completed interventional trials of targeted therapy for the treatment of endocrine and metabolic disorders. Mandatory registration data items from the World Health Organization's minimal dataset were applied was extracted to assess the completeness of clinical trial registration along with adverse event data. The completeness and consistency of this information were then compared to data published in the corresponding publications.

**RESULTS:** Incomplete mandatory registration data items were found in 67% clinical trials at their initial registry entry, in 13% at the final registration update, and in 77% corresponding publications. Data on serious adverse events were reported in 86% of the corresponding publications, while data on other adverse events were present in 91% of them. All clinical trials exhibited changes in the mandatory registration data items between the initial registration entry and the final registration update, and 98% of the trials showed changes between the initial registry entry to corresponding publications. Discrepancies in the number of serious adverse events between the registry and the corresponding publications were observed in 38% of clinical trials, whereas differences for other adverse events were noted in 86% them.

**CONCLUSION:** Despite existing regulatory requirements for the timely and complete registration of clinical trials and transparent reporting of results and adverse events in corresponding scientific publications, the level of completeness and consistency of reporting for clinical trials of targeted therapy for endocrine and metabolic disorders remains unsatisfactory. These findings call into question the integrity and credibility of clinical trials conducted in these medical fields.

**KEYWORDS:** *targeted therapy, endocrine disorders, metabolic disorders, clinical trials, registration, adverse events*

## **10. LAIČKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU**

Targeted therapy is a modern form of treatment that acts on specific molecular targets in the body and is increasingly being used to treat diseases such as endocrine and metabolic disorders. For these new treatment methods to be safe and effective, it is important that information from clinical trials is publicly available, accurate, and complete — both in clinical trial registries and in the scientific articles that publish their results. This study analyzed completed clinical trials involving targeted therapy for endocrine and metabolic diseases. The researchers assessed how complete the data in clinical trial registries were and to what extent they matched the information published in scientific papers. The results showed that the information was often incomplete and inconsistent. For example, more than two-thirds of the trials lacked basic trial data at the time of initial registration. Even when this data was later updated, discrepancies remained in the published articles. Additionally, data on side effects often differed between the registries and the corresponding publications. In conclusion, although regulations require accurate and transparent reporting, current practice still falls short of these standards. This can undermine trust in research findings and compromise the safe use of targeted therapies in everyday medical practice. Improvements are needed in how clinical trial data is reported and Publisher in order to ensure patient safety and the delivery of high-quality healthcare.

## **11. LITERATURA**

1. World Health Organisation. Clinical trials [Internet]. Dostupno na: [http://www.who.int/topics/clinical\\_trials](http://www.who.int/topics/clinical_trials).
2. Zarin DA, Tse T. Medicine. Moving toward transparency of clinical trials. *Science*. 2008;319(5868):1340-2.
3. Kennedy HL. The importance of randomized clinical trials and evidence-based medicine: a clinician's perspective. *Clin Cardiol*. 1999;22(1):6-12.
4. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*. 2002;359(9300):57-61.
5. Zhang H, Jiang X. Importance of clinical trials and contributions to contemporary medicine: commentary. *Ann Med*. 2025;57(1):2451190.
6. National Institutes of Health. NIH Clinical Research Trials and You [Internet]. Dostupno na: <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/basics>.
7. Collier R. Legumes, lemons and streptomycin: a short history of the clinical trial. *CMAJ*. 2009;180(1):23-4.
8. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. Introduction to Clinical Trials. U: *Fundamentals of Clinical Trials*. Cham: Springer; 2015. str. 1-23.
9. Lilienfeld AM. Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial. *Bull Hist Med*. 1982;56:1-18.
10. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res*. 2010;1(1):6-10.
11. Sackett DL. Evidence-based medicine. *Semin Perinatol*. 1997;21(1):3-5.
12. Devereaux PJ, Yusuf S. The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence-based decision making. *J Intern Med*. 2003;254(2):105-13.
13. Logvinov I. Clinical trials transparency and the Trial and Experimental Studies Transparency (TEST) act. *Contemp Clin Trials*. 2014;37(2):219-24.
14. Hudson KL, Lauer MS, Collins FS. Toward a New Era of Trust and Transparency in Clinical Trials. *JAMA*. 2016;316(13):1353-4.
15. Sim I, Chan A-W, Gülmezoglu AM, Evans T, Pang T. Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet*. 2006;367(9523):1631-3.
16. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, i sur. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Haematologica*. 2006;91(3):293-5.



17. World Health Organization. Clinical Trials Registry Platform [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>.
18. Tonks A. Registering clinical trials. *BMJ*. 1999;319(7224):1565-8.
19. Rennie D. Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA*. 2004;292(11):1359-62.
20. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, i sur. SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200-7.
21. Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA*. 2003;290(4):516-23.
22. Lubin A. Replicability as a publication criterion. *Am Psychol*. 1957;12(8):519-20.
23. Sterling TD. Publication Decisions and Their Possible Effects on Inferences Drawn from Tests of Significance--Or Vice Versa. *Journal of the American Statistical Association*. 1959;54(285):30-4.
24. Smart R. The Importance of Negative Results in Psychological Research. *Canadian Psychologist/psychologie Canadienne*. 1964;5:225-32.
25. Sackett D. A 1955 clinical trial report that changed my career. *J R Soc Med*. 2010;103(6):254-5.
26. Chalmers TC. Randomize the first patient! *N Engl J Med*. 1977;296(2):107.
27. Saberwal G. Clinical trial registries: The good, and the not so good. *J Biosci*. 2024;49:90.
28. Maxwell C. Clinical trials, reviews, and the Journal of Negative Results. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11(1):15-8.
29. Begg CB. A measure to aid in the interpretation of published clinical trials. *Stat Med*. 1985;4(1):1-9.
30. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol*. 1986;4(10):1529-41.
31. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (FDAMA). Public Law 105-115 [Internet]. Dostupno na: <https://www.fda.gov>. Pristupljeno 15 listopada 2024.
32. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Carr S. Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1731-9.
33. National Institutes of Health (NIH). ClinicalTrials.gov: About ClinicalTrials.gov [Internet]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/about-site/about-ctg>.

34. Van der Weyden MB. The ICMJE and URM: Providing Independent Advice for the Conduct of Biomedical Research and Publication. *Mens Sana Monogr.* 2007;5(1):15-25.
35. Huth EJ, Case K. The URM: Twenty-five years old. *Sci Ed.* 2004;27(1):17-21.
36. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R i sur. International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med.* 2004;351(12):1250-1.
37. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, i sur. International Committee of Medical Journal Editors. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Med J Aust.* 2005;182(12):609-10.
38. International Committee of Medical Journal Editors. Clinical Trials [Internet]. Dostupno na: <https://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>.
39. World Health Organization. WHO Trial Registration Data Set (Version 1.2.1 - archived) [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-set/archived/1-2-1>.
40. World Health Organization. WHO Trial Registration Data Set (Version 1.3.1) [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-set>.
41. International Committee of Medical Journal Editors. Journals stating that they follow the ICMJE Recommendations [Internet]. Dostupno na: <https://www.icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations>.
42. Appell D. Maine law requires drug companies to provide clinical trial data. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(17):1246.
43. Krleza-Jerić K, Chan AW, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ.* 2005;330(7497):956-8.
44. World Health Organization. Fifty-Eighth World Health Assembly. Ministerial Summit on Health Research [Internet]. Dostupno na: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/wha58/a58\\_22-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha58/a58_22-en.pdf).

45. World Health Organization. Fifty-Eighth World Health Assembly [Internet]. Dostupno na: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58-REC3/A58\\_REC3-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58-REC3/A58_REC3-en.pdf).
46. World Health Organization. About Clinical Trials Registry Platform [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/about>.
47. Namiot ED, Smirnovová D, Sokolov AV, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB. The international clinical trials registry platform (ICTRP): data integrity and the trends in clinical trials, diseases, and drugs. *Front Pharmacol*. 2023;14:1228148.
48. World Health Organization. About the WHO ICTRP [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/about>.
49. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, Public Law 110-85 [Internet]. Dostupno na: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>.
50. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Update on registration of clinical trials in ClinicalTrials.gov. *Chest*. 2009;136(1):304-5.
51. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Reporting "basic results" in ClinicalTrials.gov. *Chest*. 2009;136(1):295-303.
52. Zarin DA, Tse T, Sheehan J. The proposed rule for U.S. clinical trial registration and results submission. *N Engl J Med*. 2015;372(2):174-80.
53. World Medical Association. Declaration of Helsinki [Internet]. Dostupno na: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf>.
54. World Medical Association. Declaration of Helsinki [Internet]. Dostupno na: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>.
55. Herxheimer A. Open access to industry's clinically relevant data. *BMJ*. 2004;329(7457):64-5.
56. Joint Position on the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases [Internet]. Dostupno na: [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Ethics/Clinical\\_Trials/Nov2009\\_Joint\\_Position\\_CT\\_Data\\_Disclosure\\_registries\\_and\\_databases.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Ethics/Clinical_Trials/Nov2009_Joint_Position_CT_Data_Disclosure_registries_and_databases.pdf).
57. Joint Position on the Publication of Clinical Trial Results in the Scientific Literature [Internet]. Dostupno na: [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Ethics/Clinical\\_Trials/June2010\\_Joint\\_Position\\_CT\\_Data\\_Publication-scientific\\_literature.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Ethics/Clinical_Trials/June2010_Joint_Position_CT_Data_Publication-scientific_literature.pdf).

58. European Union. Regulation (EU) 2014/513 [Internet]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/513/oj/eng>.
59. Eu Trial results: Modalities and timing of posting [Internet]. Dostupno na: [https://eudract.ema.europa.eu/docs/guidance/Trial%20results\\_Modalities%20and%20timing%20of%20posting.pdf](https://eudract.ema.europa.eu/docs/guidance/Trial%20results_Modalities%20and%20timing%20of%20posting.pdf).
60. Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/06/news\\_detail\\_002127.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1%29](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002127.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1%29).
61. Groves T. Big strides in Europe towards clinical trial transparency. *BMJ*. 2014;349:6276.
62. European Medicines Agency. Background Clinical Data Publication Policy [Internet]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/clinical-data-publication/background-clinical-data-publication-policy>.
63. Viergever RF, Gherzi D. The quality of registration of clinical trials. *PLoS One*. 2011;6(2):14701.
64. Viergever RF, Karam G, Reis A, Gherzi D. The quality of registration of clinical trials: still a problem. *PLoS One*. 2014;9(1):84727.
65. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ*. 2012;344:7373.
66. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. *PLoS Med*. 2009;6(9):1000144.
67. Ross JS, Tse T, Zarin DA, Xu H, Zhou L, Krumholz HM. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis. *BMJ*. 2012;344:7292.
68. DeVito NJ, Bacon S, Goldacre B. Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *Lancet*. 2020;395(10221):361-9.
69. Tanne JH. US drug regulator issues its first ever non-compliance notice for not posting trial results. *BMJ*. 2021;373:1384.
70. Harriman SL, Patel J. When are clinical trials registered? An analysis of prospective versus retrospective registration. *Trials*. 2016;17:187.
71. Speich B, Gloy VL, Klatte K, Gryaznov D, Taji Heravi A, Ghosh N i sur. Reliability of Trial Information Across Registries for Trials With Multiple Registrations: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):2128898.

72. FDAAA 801 and the Final Rule [Internet]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>.
73. Research Transparency Strategy Group. Make It Public: Transparency and openness in health and social care research [Internet]. Dostupno na: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/research-transparency/make-it-public-transparency-and-openness-health-and-social-care-research/>.
74. Moorthy VS, Karam G, Vannice KS, Kieny MP. Rationale for WHO's new position calling for prompt reporting and public disclosure of interventional clinical trial results. *PLoS Med.* 2015;12(4):1001819.
75. Brown T. It's time for all trials registered and reported. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(4):ED000057.
76. Meerpohl JJ, Schell LK, Bassler D, Gallus S, Kleijnen J, Kulig M, i sur. OPEN project consortium. Evidence-informed recommendations to reduce dissemination bias in clinical research: conclusions from the OPEN (Overcome failure to Publish nEgative fiNdings) project based on an international consensus meeting. *BMJ Open.* 2015;5(5):006666.
77. International collaborative group on clinical trial registries Position paper and consensus recommendations on clinical trial registries. Ad Hoc Working Party of the International Collaborative Group on Clinical Trials Registries. *Clin Trials Metaanal.* 1993;28:255-66.
78. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Clinical trial registry proposal [Internet]. Dostupno na: <http://www.phrma.org/publications/policy/06.01.2005.1111.cfm>.
79. Marušić A, Haug C. The journal editors perspective. U: *Clinical Trial Registries*. Basel: Birkhäuser, 2006. str. 13-26.
80. World Health Organization. The WHO Registry Network [Internet]. Dostupno na: <http://www.who.int/ictrp/network>.
81. World Health Organization. Primary registries in the WHO registry network [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>.
82. World Health Organization. Registry criteria [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/registry-criteria>.

83. World Health Organization. Data providers [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>.
84. World Health Organization. Partner registries [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2023. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/partner-registries>.
85. Venugopal N, Saberwal G. A comparative analysis of important public clinical trial registries, and a proposal for an interim ideal one. *PLoS One*. 2021;16(5):0251191.
86. ClinicalTrials.gov. Home [Internet]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/>.
87. Mikita JS, Mitchel J, Gatto NM, Laschinger J, Tcheng JE, Zeitler EP, i sur. Determining the Suitability of Registries for Embedding Clinical Trials in the United States: A Project of the Clinical Trials Transformation Initiative. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55(1):6-18.
88. Moja LP, Moschetti I, Nurbhai M, Compagnoni A, Liberati A, Grimshaw JM, i sur. Compliance of clinical trial registries with the World Health Organization minimum data set: a survey. *Trials*. 2009;10:56.
89. U.S. Food and Drug Administration. IND Application: Reporting Safety Reports [Internet]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/ind-application-reporting-safety-reports>.
90. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7-8):977-89.
91. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437-53.
92. Starfield B. Is US health really the best in the world? *JAMA*. 2000;284(4):483-5.
93. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther*. 1998;20:40-4.
94. Singh S, Loke YK. Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities. *Trials*. 2012;13:138.
95. Tsang R, Colley L, Lynd LD. Inadequate statistical power to detect clinically significant differences in adverse event rates in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(6):609-16.
96. Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG. Reporting of safety data from randomised trials. *Lancet*. 1998;352(9142):1752-3.

97. Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, Bergman U, Edwards IR, Fernandez AM, i sur. International Society of Pharmacoepidemiology; International Society of Pharmacovigilance. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(5):581-7.
98. Golder S, Loke YK, Wright K, Norman G. Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review. *PLoS Med.* 2016;13(9):1002127.
99. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, urednici. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Apr. 12, Adverse Event Detection, Processing, and Reporting. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208615/>
100. Topol EJ. Failing the public health--rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1707-9.
101. Krumholz HM, Ross JS, Presler AH, Egilman DS. What have we learnt from Vioxx? *BMJ.* 2007;334(7585):120-3.
102. Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, Jüni P. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ.* 2004;329(7471):867-8.
103. UK Government. CE9531-11 Paroxetine Decision [Internet]. Dostupno na: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57aaf65be5274a0f6c000054/ce9531-11-paroxetine-decision\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57aaf65be5274a0f6c000054/ce9531-11-paroxetine-decision_.pdf).
104. Dyer O. GlaxoSmithKline faces US lawsuit over concealment of trial results. *BMJ.* 2004;328(7453):1395.
105. Gibson L. GlaxoSmithKline to publish clinical trials after US lawsuit. *BMJ.* 2004;328(7455):1513.
106. Ioannidis JPA. CONSORT Extension for Better Reporting of Harms. U: Guidelines for Reporting Health Research: A User's Manual [Internet]. 1. izd. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. str. 93-101.
107. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001;285:437-43.
108. Pitrou I, Boutron I, Ahmad N, Ravaud P. Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:1756-61.
109. Ioannidis JP. Adverse events in randomized trials: neglected, restricted, distorted, and silenced. *Arch Intern Med* 2009;169:1737-9.

110. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, i sur. Improving the Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials: The CONSORT Statement. JAMA 1996;276:637-9.
111. EQUATOR Network: what we do and how we are organised [Internet]. Dostupno na: <https://www.equator-network.org/about-us/equator-network-what-we-do-andhow-we-are-organised/>.
112. Altman DG. Endorsement of the CONSORT statement by high impact medical journals: survey of instructions for authors. BMJ. 2005;330:1056-7.
113. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet. 2001;357(9263):1191-4.
114. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, i sur. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. Ann Intern Med. 2004;141(10):781-8.
115. Sivendran S, Latif A, McBride RB, Stensland KD, Wisnivesky J, Haines L, i sur. Adverse event reporting in cancer clinical trial publications. J Clin Oncol. 2014;32(2):83-9.
116. Phillips R, Hazell L, Sauzet O, Cornelius V. Analysis and reporting of adverse events in randomised controlled trials: a review. BMJ Open. 2019;9(2):024537.
117. Maggi CB, Griebeler IH, Dal Pizzol Tda S. Information on adverse events in randomised clinical trials assessing drug interventions published in four medical journals with high impact factors. Int J Risk Saf Med. 2014;26(1):9-22.
118. Junqueira DR, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Gagnier JJ, Julious SA, i sur. CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials. BMJ. 2023;381:073725.
119. Shamseer L, Hopewell S, Altman DG, Moher D, Schulz KF. Update on the endorsement of CONSORT by high impact factor journals: a survey of journal "Instructions to Authors" in 2014. Trials. 2016;17(1):301.
120. Madi K, Flumian C, Olivier P, Sommet A, Montastruc F. Quality of reporting of adverse events in clinical trials of covid-19 drugs: systematic review. BMJ Med. 2023;2(1):000352.
121. Shi X, Du J. Constructing a finer-grained representation of clinical trial results from ClinicalTrials.gov. Sci Data. 2024;11(1):41.



122. ClinicalTrials.gov. Adverse Event Information [Internet]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/policy/results-definitions#adverseEventInformation>.
123. Puccetti M, Pariano M, Schoubben A, Giovagnoli S, Ricci M. Biologics, theranostics, and personalized medicine in drug delivery systems. *Pharmacol Res.* 2024;201:107086.
124. Chabner BA, Roberts TG Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(1):65-72.
125. Saijo N. Progress in cancer chemotherapy with special stress on molecular-targeted therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(9):855-62.
126. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol.* 2018;834:188-96.
127. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(9):576-88.
128. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *The Lancet.* 355;9205:735-40.
129. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975;256(5517):495-7.
130. Posner J, Barrington P, Brier T, Datta-Mannan A. Monoclonal Antibodies: Past, Present and Future. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;260:81-141.
131. Freysd'ottir J. Production of monoclonal antibodies. *Methods Mol Med.* 2000;40:267-79.
132. Hooks MA, Wade CS, Millikan WJ Jr. Muromonab CD-3: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use in transplantation. *Pharmacotherapy.* 1991;11(1):26-37.
133. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol.* 2018;8:163.
134. Grillo-López AJ, White CA, Dallaire BK, Varns CL, Shen CD, Wei A, i sur. Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2000;1(1):1-9.
135. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant.* 2006;6(5):859-66.
136. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(6):473-80.
137. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(4):325-38.

138. Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, i sur. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):1.
139. Kothari M, Wanjari A, Acharya S, Karwa V, Chavhan R, Kumar S, i sur. A Comprehensive Review of Monoclonal Antibodies in Modern Medicine: Tracing the Evolution of a Revolutionary Therapeutic Approach. *Cureus.* 2024;16(6):61983.
140. Crescioli S, Kaplon H, Chenoweth A, Wang L, Visweswaraiah J, Reichert JM. Antibodies to watch in 2024. *MAbs.* 2024;16(1):2297450.
141. de la Torre BG, Albericio F. The Pharmaceutical Industry in 2023: An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. *Molecules.* 2024;29(3):585.
142. Grand View Research. Monoclonal Antibodies Market Size, Share & Trends Analysis Report By Source Type (Chimeric, Murine, Humanized, Human), By Production Type (In Vivo, In Vitro), By Application, By End-use, By Region, And Segment Forecasts, 2023 - 2030 [Internet]. Dostupno na: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5653994/monoclonal-antibodies-market-size-share-and>.
143. Otsubo R, Yasui T. Monoclonal antibody therapeutics for infectious diseases: Beyond normal human immunoglobulin. *Pharmacol Ther.* 2022;240:108233.
144. Vinci S. Monoclonal Antibodies in Autoimmune Disorders: Innovations and Challenges. *Immunol Curr Res.* 2024;8:220.
145. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, i sur. Teplizumab and  $\beta$ -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(23):2151-61.
146. Kroupova K, Palicka V, Rosa J. Monoclonal antibodies for treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc).* 2023;59(3):195-204.
147. Jamadade P, Nupur N, Maharana KC, Singh S. Therapeutic Monoclonal Antibodies for Metabolic Disorders: Major Advancements and Future Perspectives. *Curr Atheroscler Rep.* 2024;26(10):549-71.
148. Wu NQ, Li ZF, Lu MY, Li JJ. Monoclonal antibodies for dyslipidemia in adults: a focus on vulnerable patients groups. *Expert Opin Biol Ther.* 2024;24(3):157-69.
149. Linglart A, Imel EA, Whyte MP, Portale AA, Höglér W, Boot AM, i sur. Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):813-24.

150. Hu Y, Chen J, Lin K, Yu X. Efficacy and Safety of intravenous monoclonal antibodies in patients with moderate-to-severe active Graves'ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1160936.
151. Wafa IA, Pratama NR, Budi DS, Sutanto H, Rosyid AN, Wungu CDK. The Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Treatments Against COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Acta Med Indones*. 2023;55(3):243-54.
152. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem*. 2002;45:2615-23.
153. Selvakumar P, Nathsharma SK, Bhattacharya S. Small Molecule Inhibitors [poglavlje 17]. U: *Spatially Variable Genes in Cancer: Development, Progression, and Treatment Response*. IGI Global; 2025. str. 447-64.
154. Liu GH, Chen T, Zhang X, Ma XL, Shi HS. Small molecule inhibitors targeting the cancers. *MedComm* (2020). 2022;3(4):181.
155. Cohen P. The origins of protein phosphorylation. *Nat Cell Biol*. 2002;4(5):127-30.
156. Roskoski R Jr. A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors. *Pharmacol Res*. 2015;100:1-23.
157. Yaish P, Gazit A, Gilon C, Levitzki A. Blocking of EGF-dependent cell proliferation by EGF receptor kinase inhibitors. *Science*. 1988;242(4880):933-5.
158. Thompson DM, Gill GN. The EGF receptor: structure, regulation and potential role in malignancy. *Cancer Surv*. 1985;4(4):767-88.
159. Ayala-Aguilera CC, Valero T, Lorente-Macías Á, Baillache DJ, Croke S, Unciti-Broceta A. Small Molecule Kinase Inhibitor Drugs (1995-2021): Medical Indication, Pharmacology, and Synthesis. *J Med Chem*. 2022;65(2):1047-31.
160. Bedard PL, Hyman DM, Davids MS, Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *Lancet*. 2020;395(10229):1078-88.
161. Xu P, Shen P, Yu B, Xu X, Ge R, Cheng X, i sur. Janus kinases (JAKs): The efficient therapeutic targets for autoimmune diseases and myeloproliferative disorders. *Eur J Med Chem*. 2020;192:112155.
162. Prieto-Peña D, Dasgupta B. Biologic agents and small-molecule inhibitors in systemic autoimmune conditions: an update. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(2):171-81.

163. Xiang R, Yu Z, Wang Y, Wang L, Huo S, Li Y, i sur. Recent advances in developing small-molecule inhibitors against SARS-CoV-2. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(4):1591-623.
164. Yang S, Lyu X, Zhang J, Shui Y, Yang R, Xu X. The Application of Small Molecules to the Control of Typical Species Associated With Oral Infectious Diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:816386.
165. Wu Y, Chen Y, Corner TP, Nakashima Y, Salah E, Li Z, i sur. A Small-Molecule Inhibitor of Factor Inhibiting HIF Binding to a Tyrosine-Flip Pocket for the Treatment of Obesity. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2024;63(40):202410438.
166. Wang WZ, Liu C, Luo JQ, Lei LJ, Chen MH, Zhang YY, i sur. A novel small-molecule PCSK9 inhibitor E28362 ameliorates hyperlipidemia and atherosclerosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2024;45(10):2119-33.
167. Kannt A, Rajagopal S, Kadnur SV, Suresh J, Bhamidipati RK, Swaminathan S, i sur. A small molecule inhibitor of Nicotinamide N-methyltransferase for the treatment of metabolic disorders. *Sci Rep*. 2018;8(1):3660.
168. Suchowerska AK, Stokman G, Palmer JT, Coghlan PA, Pieterman EJ, Keijzer N, i sur. A Novel, Orally Bioavailable, Small-Molecule Inhibitor of PCSK9 With Significant Cholesterol-Lowering Properties In Vivo. *J Lipid Res*. 2022;63(11):100293.
169. Gong X, Hu M, Liu J, Kim G, Xu J, McKee A, i sur. Decoding kinase-adverse event associations for small molecule kinase inhibitors. *Nat Commun*. 2022;13(1):4349.
170. Brown SA, Nhola L, Herrmann J. Cardiovascular Toxicities of Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors: An Opportunity for Systems-Based Approaches. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(1):65-80.
171. Viganò M, La Milia M, Grassini MV, Pugliese N, De Giorgio M, Fagioli S. Hepatotoxicity of Small Molecule Protein Kinase Inhibitors for Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6):1766.
172. Roskoski R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2023 update. *Pharmacol Res*. 2023;187:106552.
173. BioSpace. Small Molecule API Market Size To Hold USD 293.56 Bn By 2030 [Internet]. Dostupno na: <https://www.biospace.com/small-molecule-api-market-size-to-hold-usd-293-56-bn-by-2030>.
174. Antonuzzo A, Bossi P, Botta L, Bironzo P, Sonetto C, Musettini G. Systematic review of adverse events reporting in clinical trials leading to approval of targeted therapy and immunotherapy. *Ann Oncol*. 2016;27(4):110.

175. Bossi P, Botta L, Bironzo P, Sonetto C, Musettini G, Sbrana A, i sur. Systematic Review of adverse events reporting in clinical trials leading to approval of targeted therapy and immunotherapy. *Future Oncol.* 2019;15(21):2543-53.
176. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, i sur. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:14537.
177. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1853-78.
178. Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, Peiperl L, Laine C, James A, i sur. Data sharing statements for clinical trials: a requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA.* 2017;317(24):2491-2.
179. Huić M, Marušić M, Marušić A. Completeness and changes in registered data and reporting bias of randomized controlled trials in ICMJE journals after trial registration policy. *PLoS One* 2011;6(9): 25258.
180. Paladin I, Pranić SM. Reporting characteristics of allergic rhinitis trials registered on ClinicalTrials.gov and in publications: an observational study. *F1000 Res* 2022;11:644.
181. Long J, Liang R, Zheng Q, Yuan G, Xin Z, Chen X, i sur. Overview of clinical trials on type 2 diabetes mellitus: a comprehensive analysis of the ClinicalTrials.gov database. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021;14:36777.
182. Karran EL, Cashin AG, Barker T, Boyd MA, Chiarotto A, Dewidar O, i sur. Using PROGRESS-plus to identify current approaches to the collection and reporting of equity-relevant data: a scoping review. *J Clin Epidemiol* 2023;163:708.
183. Statham EE, White SA, Sonwane B, Bierer BE. Primed to comply: individual participant data sharing statements on ClinicalTrials.gov. *PLoS One* 2020;15(2):0226143.
184. Shepshelovich D, Goldvaser H, Wang L, Abdul Razak AR, Bedard PL. Comparison of reporting phase I trial results in ClinicalTrials.gov and matched publications. *Invest New Drugs* 2017;35(6):82733.
185. Hopewell S, Hirst A, Collins GS, Mallett S, Yu LM, Altman DG. Reporting of participant flow diagrams in published reports of randomized trials. *Trials* 2011;12:253.

186. Jones CW, Keil LG, Holland WC, Caughey MC, Platts-Mills TF. Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. *BMC Med* 2015;13:282.
187. Chen R, Desai NR, Ross JS, Zhang W, Chau KH, Wayda B, i sur. Publication and reporting of clinical trial results: cross-sectional analysis across academic medical centres. *BMJ* 2016;352:637.
188. Anderson ML, Chiswell K, Peterson ED, Tasneem A, Topping J, Califf RM. Compliance with results reporting at ClinicalTrials.gov. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1031-9.
189. Pranić S, Marušić A. Changes to registration elements and results in a cohort of Clinicaltrials.gov trials were not reflected in published articles. *J Clin Epidemiol* 2016;70:2637.
190. Lexchin J, Graham J, Herder M, Jefferson T, Lemmens T. Regulators, pivotal clinical trials, and drug regulation in the age of COVID-19. *Int J Health Serv* 2021;51(1):513.
191. Showell M, Buckman S, Berber S, Ata Allah N, Patterson B, Cole S, i sur. Publication bias in trials registered in the Australian New Zealand Clinical Trials Registry: Is it a problem? A cross-sectional study. *PLoS One*. 2023;18(1):0279926.
192. Mongin D, Buitrago-Garcia D, Capderou S, Agoritsas T, Gabay C, Courvoisier DS. i sur. Prospective registration of trials: where we are, why, and how we could get better. *J Clin Epidemiol*. 2024;176:111586.
193. Chen KY, Borglund EM, Postema EC, Dunn AG, Bourgeois FT. Reporting of clinical trial safety results in ClinicalTrials.gov for FDA-approved drugs: A cross-sectional analysis. *Clin Trials*. 2022;19(4):442-51.
194. Wong EK, Lachance CC, Page MJ, Watt J, Veroniki A, Straus SE, Tricco AC. Selective reporting bias in randomised controlled trials from two network meta-analyses: comparison of clinical trial registrations and their respective publications. *BMJ Open*. 2019;9(9):031138.
195. Hughes S, Cohen D, Jaggi R. Differences in reporting serious adverse events in industry-sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014;4(7):005535.
196. 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.

197. 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.
198. Shepshelovich D, Goldvaser H, Wang L, Abdul Razak AR, Bedard PL. Comparison of reporting phase I trial results in ClinicalTrials.gov and matched publications. *Invest New Drugs.* 2017;35(6):827-33.
199. 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):849-57.
200. Paladin I, Pranić SM. Reporting of the safety from allergic rhinitis trials registered on ClinicalTrials.gov and in publications: An observational study. *BMC Med Res Methodol.* 2022;22(1):262.
201. Krešo A, Grahovac M, Znaor L, Marušić A. Safety reporting in trials on glaucoma interventions registered in ClinicalTrials.gov and corresponding publications. *Sci Rep.* 2024;14:27762.
202. Uettwiller F, Rigal E, Hoarau C. Infections associated with monoclonal antibody and fusion protein therapy in humans. *MAbs.* 2011;3(5):461-6.
203. Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):00035.
204. Chen ZI, Ai DI. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. *Mol Clin Oncol.* 2016;4(5):675-81.
205. Raschi E, Vasina V, Ursino MG, Boriani G, Martoni A, De Ponti F. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther.* 2010;125(2):196-218.
206. Scharf O, Colevas AD. Adverse event reporting in publications compared with sponsor database for cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3933-8.
207. Shepshelovich D, Yelin D, Gafer-Gvili A, Goldman S, Avni T, Yahav D. Comparison of reporting phase III randomized controlled trials of antibiotic treatment for common bacterial infections in ClinicalTrials.gov and matched publications. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(11):1211.

## **12. ŽIVOTOPIS**



## **OSOBNİ PODATCI**

**Ime i prezime:** Maja Pavić

**Elektronička pošta:** pavicmajaa@gmail.com

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Datum i mjesto rođenja:** 19. studenog 1994., Split

## **OBRAZOVANJE**

**2001. - 2009.** Osnovna škola „Split 3”

**2009. - 2013.** I. jezična gimnazija Split

**2013. - 2019.** Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, studijski program Medicina (prosječna ocjena tijekom studija: 4,53)

**2021. - 2024.** Poslijediplomski doktorski studij „Translacijska istraživanja u biomedicini“ (TRIBE), Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

## **RADNO ISKUSTVO**

**2019. - 2020.** Doktorica medicine pod nadzorom u Ordinaciji opće medicine dr. Mira Drnas

**2020. - 2023.** Doktorica medicine u Zavodu za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije

**2023. -** Specijalizantica dermatovenerologije u Kliničkom bolničkom centru Split

## **MATERINSKI JEZIK**

Hrvatski jezik

## **STRANI JEZICI**

Engleski jezik

Talijanski jezik

## **STIPENDIJE**

Dobitnica stipendije grada Splita za stipendiranje uspješnih studenata

## **KONGRESI I SIMPOZIJI**

- 20. znanstveni prosinački simpozij „Nacionalni program prevencije i ranog otkrivanja melanoma: dvadeset godina entuzijazma hrvatskih dermatologa“, Zagreb, 2023.
- 8. kongres hrvatskih dermatovenerologa s međunarodnim sudjelovanjem - aktivno sudjelovanje, Osijek, 2024.

- Eli Lilly dermatološki dani, Split, 2024.
- 37. kongres Međunarodne unije protiv spolno prenosivih infekcija - aktivno sudjelovanje, Zagreb, 2024.
- Kongres Europskog dermatovenerološkog društva 2024. godine - aktivno sudjelovanje, Amsterdam, 2024.
- Adriatic Derma Academy, Crikvenica, 2024.
- 21. Prosinački simpozij „Dermatovenerološke priče za pamćenje“ - aktivno sudjelovanje, Zagreb, 2024.

## TEČAJEVI

- Ljetna škola odgovornog istraživanja, Medicinski fakultet u Splitu, Split, 2022.
- Tečaj „Vrijednosti sustavnih preglednih radova u kliničkoj praksi“, Cochrane Hrvatska, Split, 2023.
- ERASMUS+ Blended Intensive Programme o doktorskoj edukaciji, Valladolid, 2023. Tečaj dermatoskopije u okviru Nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja melanoma - Osnove i specijalna područja dermatoskopije, Split, 2024.
- Tečaj dermatoskopije, tvrtka NAOS, Zagreb, 2024.
- Tečaj dermatoskopije, tvrtka L'OREAL, Zagreb, 2024.
- Napredni tečaj Međunarodne unije protiv spolno prenosivih infekcija, Zagreb, 2024.
- Tečaj Europskog dermatovenerološkog društva - Sistemska terapija u dermatovenerologiji, Toulouse, 2024.

## ZNANSTVENI ČLANCI

- Borjan I, Stanić R, Pleština-Borjan I, **Pavić M**, Hertzberg SNW, Znaor L i sur. Pseudoexfoliative Syndrome in Cataract Surgery-A Quality Register Study and Health Economic Analysis in the Split-Dalmatia County, Croatia. J Clin Med. 2023;13(1):38.
- Bezić J, Čepnja T, Petrić Miše B, **Pavić M**. Spectrum of BRAF mutations in skin melanomas in the Dalmatian region of Croatia. Libri Oncologici. 2024;52(1):76.
- Bezić J, Tomić I, **Pavić M**. Spectrum and Frequency of BRAF Mutations in Skin Melanomas in the Dalmatian Region of Croatia. Acta Dermatovenerol Croat. 2024;32(1):75-6.

- **Pavić M**, Tokalić R, Marušić A. Poor registration and publication practices in clinical trials of targeted therapeutics for endocrine and metabolic diseases: an observational study. J Clin Epidemiol. 2024;111570.

## ČLANSTVA

Hrvatska liječnička komora

Hrvatsko dermatovenerološko društvo

Europsko dermatovenerološko društvo