

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

I
MEDICINSKI FAKULTET

Irena Hrgović

**KVALITATIVNA STUDIJA PERCEPCIJE ISTRAŽIVAČA, FINANCIJERA,
UREDNIKA ZNANSTVENOG ČASOPISA, TE PREDSTAVNIKA ZNANSTVENIH
USTANOVA, FARMACEUTSKE INDUSTRIJE I PACIJENATA O OTVARANJU
PRISTUPA PODATCIMA KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA NOVIH LIJEKOVA**

Diplomski rad

Akademski godina:

2015. / 2016.

Mentor:

prof. dr. sc. Matko Marušić

Split, listopad 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

I
MEDICINSKI FAKULTET

Irena Hrgović

**KVALITATIVNA STUDIJA PERCEPCIJE ISTRAŽIVAČA, FINANCIJERA,
UREDNIKA ZNANSTVENOG ČASOPISA, TE PREDSTAVNIKA ZNANSTVENIH
USTANOVA, FARMACEUTSKE INDUSTRIJE I PACIJENATA O OTVARANJU
PRISTUPA PODATCIMA KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA NOVIH LIJEKOVA**

Diplomski rad

Akademski godina:

2015. / 2016.

Mentor:

prof. dr. sc. Matko Marušić

Split, listopad 2016.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje: Farmacija
Nastavni predmet: Istraživanje u biomedicini i zdravstvu
Tema rada je prihvaćena na sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 4. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor: **prof. dr. sc. Matko Marušić**
Ko-mentor: **dr. sc. Karmela Krleža-Jerić**

KVALITATIVNA STUDIJA PERCEPCIJE ISTRAŽIVAČA, FINANCIJERA, UREDNIKA ZNANSTVENOG ČASOPISA, TE PREDSTAVNIKA ZNANSTVENIH USTANOVA, FARMACEUTSKE INDUSTRIJE I PACIJENATA O OTVARANJU PRISTUPA PODATCIMA KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA NOVIH LJJEKOVA

Irena Hrgović, 34

Sažetak: Cilj rada je prepoznati kulturu, percepcije i praksu značajnih skupina u pogledu dijeljenja podataka te uporabe postojećih podataka kliničkih ispitivanja. Identificirane su značajne skupine: istraživači, financijeri, urednici časopisa, znanstvene ustanove, farmaceutska industrija i korisnici. Analiziraju se prepreke i rješenja kako ih vide ispitanici. Metoda istraživanja je dubinski intervju. Ispitanici su odabrani kriterijem dostupnosti iz definiranih značajnih skupina. Intervjui su sinmljeni, transkribirani i analizirani primjenom Nvivo metode. Intervjuem prikupljene informacije nadopunjavale su podatke prethodno dobivene ispunjenim upitnikom. Tri istraživača su kodirala odgovore, a zatim uskladila kodiranje. Analizirali smo tri osnovna koda: kulturu, prepreke i rješenja. Istraživanje je pokazalo da je dijeljenje i ponovna uporaba podataka neophodna za daljnji razvoj znanosti; treba uključiti sve relevantne sudionike i razviti međunarodne standarde. Edukacija bi trebala pridonijeti promjeni kulture prema transparentnosti. Osim toga, potrebno je revalorizirati studije koje koriste postojeće podatke i omogućiti njihovo financiranje. Ovaj rad je nastao u okviru projekta *IMPACT Opservatorija*.

Ključne riječi: klinička ispitivanja; dijeljenje i ponovna uporaba podataka; sudionici; intervju

Rad sadrži: 34 stranice, 1 sliku, 3 tablice, 29 literaturnih citata

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

- | | |
|--|---------------|
| 1. Izv. prof. dr. sc. prim. Mladen Smoljanović | predsjednik |
| 2. Doc. dr. sc. Vedrana Čikeš Čulić | član |
| 3. Prof. dr. sc. Matko Marušić | član - mentor |

Datum obrane: 28. listopada 2016.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u knjižnicama Kemijsko-tehnološkog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Split, Šoltanska 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia**

Scientific area: Biomedical sciences
Scientific field: Pharmacy
Course title: Research in Biomedicine and Health
Thesis subject was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 4 and Faculty Council of School of Medicine, session no.
Mentor: **prof. dr. sc. Matko Marušić**
Co-mentor **dr. sc. Karmela Krleža-Jerić**

PERCEPTIONS OF RESEARCHERS, FUNDERS, JOURNAL EDITORS, AS WELL AS SCIENTIFIC INSTITUTIONS, PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND PATIENTS ON OPENING DATA FROM CLINICAL TRIALS AIMING AT DISCOVERY OF NEW DRUGS; QUALITATIVE STUDY

Irena Hrgović, 34

Summary: The objective of this study was identifying culture, perceptions and practice of significant stakeholders in terms of data sharing as well as use of existing data of clinical trials. Relevant stakeholders were identified: clinical trialists, funders, editors of scientific journals, institutions, pharmaceutical industry and consumers. Barriers and opportunities for opening clinical trials' data and their reuse were analyzed. Research method was in-depth interview. Participants were recruited from defined groups regarding their availability. Interviews were recorded, transcribed and analyzed using NVivo software. Data collected in interviews complemented the information provided in the previously filled in questionnaire. Three researchers have coded the answers and then reached consensus. We have analyzed the main three codes: 'culture', 'barriers' and 'solutions'. Study has shown that data sharing and reuse are needed for further science development; international standards are to be developed and all stakeholders must be engaged. Education will influence the change of culture regarding transparency. Nevertheless, it is needed to revalue studies that use existing data and enable their funding. This study is part of IMPACT Observatory.

Key words: clinical trials; sharing data and reuse; stakeholders; interview.

Thesis contains: 34 pages, 1 figure, 3 tables, 29 references

Original in: Croatian

Defence committee:

- | | |
|---|--------------|
| 1. Mladen Smoljanović - PhD, associate prof. | chair person |
| 2. Vedrana Čikeš-Čulić – PhD, assistant prof. | member |
| 3. Matko Marušić - PhD, full prof. | supervisor |

Defence date: 28 October 2016.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of Faculty of Chemistry and Technology University of Split, Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, University of Split, Split, Šoltanska 2

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	9
3. TVORIVA I POSTUPCI	11
3.1. Ustroj i organizacija studije	12
3.2. Ispitanici i prikupljanje podataka	12
3.3. Analiza prikupljenih podataka.....	14
4. REZULTATI	15
Kultura dijeljenja (eng. culture).....	16
Prepreke (eng. barriers)	17
Rješenja (eng. solutions).....	18
5. RASPRAVA	20
6. ZAKLJUČAK	23
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	25
8. SAŽETAK	29
9. SUMMARY	31
10. ŽIVOTOPIS	33

Zahvaljujem dr. Karmeli Krleži-Jerić na stručnom vođenju i savjetima pri izradi i pisanju ovog diplomskog rada. Također se zahvaljujem na savjetima gđi Bibiani Pulido.

1. UVOD

Posljednjih tridesetak godina svjedočimo ubrzanom razvoju znanosti i tehnologije na svim područjima, pa tako i u onom medicinskom i farmakološkom. Veliki dio ovoga razvoja je provođenje i objavljivanje kliničkih ispitivanja (1).

Svjetska zdravstvena organizacija definira kliničko ispitivanje kao "svako ispitivanje koje podvrgava jednog čovjeka ili više ljudi zdravstvenim intervencijama kako bi se procijenili učinci na zdravstvene ishode" (2). Prema hrvatskom Zakonu o lijekovima kliničko ispitivanje je "svako ispitivanje na ljudima namijenjeno otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških i/ili drugih farmakodinamičkih učinaka jednoga ili više ispitivanih lijekova i/ili otkrivanju nuspojava jednoga ili više ispitivanih lijekova, i/ili ispitivanju apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja jednoga ili više ispitivanih lijekova, a u svrhu utvrđivanja sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti" (3).

Približno 30,000 kliničkih ispitivanja provede se godišnje diljem svijeta, proizvodeći veliku količinu sirovih podataka (eng. raw data), odnosno podataka o pojedinim sudionicima (eng. participant-level data – IPD). Sirovi ili primarni podatci su neobrađeni podatci prikupljeni tijekom ispitivanja. Široko dijeljenje takvih podataka omogućilo bi znanstvenoj zajednici neovisnu verifikaciju objavljenih rezultata i stvaranje novih znanja uporabom već sakupljenih podataka. Nedostupnost izvornih istraživačkih podataka značajna je prepreka daljnjoj uporabi podataka. Potpuna transparentnost kliničkih istraživanja uvjet je za donošenje informiranih odluka u terapijskom postupku, i šire u javnom zdravstvu i medicini, odnosno medicini temeljenoj na dokazima (1,4).

Dijeljenje podataka kliničkih ispitivanja odvija se u tri koraka: (1) registracija ključnih elemenata protokola u internetskom registru na početku ispitivanja; (2) izvještavanje rezultata (aggregate data) u časopisima i registrima na kraju ispitivanja; i (3) javno objavljivanje svih podataka ispitivanja.

Tržišne i zakonodavne snage u posljednje vrijeme pokreću inicijative za javnu dostupnost podataka kliničkih ispitivanja. Pitanja koja postavljaju su kako, što i gdje dijeliti. Smatra se da je ugrožavanje anonimnosti i privatnosti pacijenta jedna od prepreka dijeljenju sirovih podataka kliničkih ispitivanja. Istraživači prikupljaju i čuvaju podatke, stoga su izravno odgovorni za zaštitu privatnosti pacijenta. Ova je briga posebno opravdana u dijelovima svijeta gdje informacije o vjeri, genetskim osobitostima ili nacionalnosti mogu predstavljati opasnost za sudionika ako se razotkriju (5). Međutim tijekom ovog desetljeća niz

stručnjaka razvio je metodologiju anonimizacije do visokog nivoa te se sve više smatra da je taj problem rješiv i zapravo riješen (4,6).

Nije lako prepoznati u kojem se točno trenutku potreba za translacijom istraživanja u znanje javno ispoljila kao potreba za dijeljenjem podataka. Inicijative za otvorenim pristupom podacima znanstvenih istraživanja sve češće se pojavljuju nakon 2000. godine, počevši s Budimpeštanskom inicijativom za otvoreni pristup (engl. Budapest Open Access Initiative - BOAI) u veljači 2002. Slobodan pristup, kako navodi BOAI, omogućuje slobodnu dostupnost literature na internetu, uz dopušteno čitanje, preuzimanje, umnožavanje, raspacavanje, tiskanje... odnosno korištenje u bilo koju zakonitu svrhu, bez financijskih, pravnih ili tehničkih prepreka'. Isto tako, autorima se osigurava nadzor nad integritetom vlastitog djela uz pravo da ih se na ispravan način navodi autorima djela. Iako je ukupan trošak modela slobodnog pristupa literaturi prilično niži od ukupnog troška tradicionalnog načina distribucije, on nije besplatan. Suočeni sa zahtjevima slobodnog pristupa, izdavači se okreću alternativnim izvorima financiranja za podmirenje vlastitih troškova. Često koriste model koji zahtijeva naknadu za svaki objavljeni članak, koju plaćaju autori, odnosno financijeri ispitivanja ili ustanove koju autor predstavlja. Autor se pritom odriče autorskih prava u korist izdavača, koji ga ne koristi kako bi ograničio pristup, već kako bi upravljao člankom u svrhu neometanog pristupa. BOAI prepoznaje još jedan smjer u slobodnom pristupu, samoarhiviranje. Taj se način pristupa temelji na odlaganju recenziranih članaka u odgovarajuće repozitorije (7). Važno je primjetiti da slobodan pristup ovdje uključuje samo članke čije je kvaliteta procijenjena validacijskim procesom recenziranja. Uključivanjem većeg broja dostupnih članaka potiče se provođenje kvalitetnijih sustavnih pregleda i metaanaliza što nam u konačnici donosi kvalitetnije i sigurnije odluke u praksi.

Sljedeće se godine pojavljuju se Bethesdanska izjava (8) (engl. Bethesda Statement on Open Access Publishing) u travnju, te Berlinska Deklaracija o otvorenom pristupu znanstvenim informacijama (9) (engl. Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities) u listopadu. Berlinska deklaracija poziva na dijeljenje podataka ispitivanja, a ne samo članaka.

Afere farmaceutske industrije potaknule su inicijative za javno dijeljenje podataka. GlaxoSmithKline (GSK) optužen je za ponavljajuće prevare i uskraćivanje podataka o sigurnosti i učinkovitosti paroksetina (selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina, SSRI) u liječenju velikog depresivnog poremećaja kod djece i adolescenata. Do 2003. GSK je imao

patentna prava na lijekove tvorničkoga imena Paxil i Paxil CR. Selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, uz iznimku Prozac, FDA nije odobrila za primjenu u pacijenata mlađih od 18 godina. Ipak, GSK je poticao liječnike i farmaceute na off-label primjenu lijeka kod djece. Tijekom 2002. propisano je 2.1 milijun recepata za primjenu paroksetina kod djece i adolescenata. Te godine liječenje poremećaja ponašanja u toj skupini donijelo je GSK-u oko 55 milijuna dolara. Naime, Glaxo je selektivno izvještavao o sigurnosti pedijatrijske primjene parkosetina te su tako uskratili pravo pacijentima na profesionalnu i neovisnu procjenu liječnika. Javni tužilac New Yorka, Eliot Spitzer, 2004 ukazuje na 4 ispitivanja GSK-a koja pokazuju da Paxil nije djelotvoran u pedijatrijskoj populaciji i da bi mogao biti povezan sa suicidalnim ponašanjem. Službeni zapisi tužbe navode da kompanija nije dijelila podatke tih ispitivanja već je nastavila graditi nerealnu, pozitivnu sliku o Paxilu. Također, pronađeni su interni zapisi iz 1998. u kojima se naglašava kako je cilj 'kontrolirati dijeljenje podataka kako bi smanjili mogući negativan utjecaj na prodaju'. Ta tužba predstavlja osnovni korak prema transparentnosti podataka kliničkih ispitivanja farmaceutske industrije. Javni tužilac je izjavio kako se nada da će i ostale farmaceutske kompanije slijediti primjer i stvoriti vlastite registre kliničkih ispitivanja (10,11). Ta je afera pokazala da su klinička ispitivanja podložna manipulaciji, posebno kada je financijska dobit izložena riziku.

To je potaklo razvoj novih običaja objavljivanja podataka. Uslijedio je odgovor industrije. PhRMA, Udruga inovativnih farmaceutskih i biotehnoloških tvrtki Amerike (eng. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) predlaže objavu rezultata ispitivanja lijekova koji su na tržištu, odnosno koji će uskoro naći na tržištu. FDA donosi odluku o upozorenju na svim antidepresivima, uz iznimku Prozac, kojim se naglašava povećan rizik od suicidalnih misli među djecom i adolescentima. Također, zabranjuje oglašavanje takvih lijekova. Farmaceuti su obavezni informirati pacijente o riziku primjene takvih lijekova, a FDA objavljuje takozvane 'MedGuides', odnosno pisane informacije o lijeku namijenjene pacijentima (19).

Nacionalni instituti za zdravlje (National Institutes of Health, NIH) 2003. kao agencija Ministarstva za zdravlje i zdravstvene usluge (Department of Health and Human Services) Sjedinjenih Američkih Država zahtijevaju od istraživača koji traže subvencije veće od 500.000,00 dolara prilaganje plana dijeljenja podataka. Ipak, dijeljenje podataka nisu proglasili obaveznim. Naime, istraživači mogu obrazložiti razlog zbog kojeg smatraju da dijeljenje podataka nije moguće (12).

Potaknut prethodnim događanjima, 2004. Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (ICMJE, od eng. International Committee of Medical Journal Editors) iskazuje, istovremeno u svim časopisima članovima, potrebu za sveobuhvatnom registracijom kliničkih ispitivanja kao rješenje selektivnog objavljivanja. Tom izjavom svi časopisi koji su članovi ICMJE zahtijevaju registraciju kliničkih ispitivanja od 1. lipnja 2005 u javno dostupnom registru kao uvjet za objavljivanje i to prije trenutka uključivanja pacijenata u studiju. Ispitivanja započeta prije ovoga datuma također su trebala biti registrirana do 13. rujna 2005. Iznimka su bila ispitivanja farmakokinetike i toksičnosti, odnosno ispitivanja faze I. Istraživači su bili slobodni postaviti podatke u bilo koji registar koji je javno dostupan, elektronički, i kojeg održava neprofitna organizacija. Registar mora imati jedinstveni identifikacijski broj, izjavu o intervenciji i usporedbi koja se proučavala, hipotezu studije, definirane primarne i sekundarne mjere ishoda, kriterije prihvatljivosti, predviđene ili stvarne datume početka, follow-upa i završetka unosa podataka te datum završetka ispitivanja, broj sudionika, izvor financiranja i kontakt-informacije glavnog istražitelja. U tom trenutku samo je jedan repozitorij zadovoljavao uvjete, ClinicalTrials.gov., ali vrlo se brzo broj povećava (13).

Imperativ transparentnosti prepoznao je i Kanadski Institut za zdravstvena istraživanja (CIHR, eng. od Canadian Institutes of Health Research) koji neposredno registrira sva ispitivanja koja financira u ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number), međunarodnom registru povezanom sa Svjetskom Zdravstvenom Organizacijom (14).

Međunarodna skupina zainteresiranih za poboljšanje transparentnosti podataka kliničkih ispitivanja započela je raspravu u Ottawi 2004., tijekom Cochrane Colloquiuma. Donesen je takozvani Ottawa Statement koji poziva na ujednačeno međunarodno objavljivanje u javnosti svih kliničkih ispitivanja. Usuglašena su tri važna zaključka: (1) protokol i rezultati svih ispitivanja vezanih za zdravlje, neovisno o temi, mjerama ishoda i proučavanim intervencijama, trebaju biti registrirani i javno dostupni; (2) javnost bi trebala imati besplatan pristup jedinstvenom identifikacijskom broju ispitivanja (Unique ID), osnovnim stavkama protokola i informiranom pristanku prije uključivanja sudionika u studiju, a registrirane dopune trebaju biti javno dostupne kako se događaju; (3) rezultati i analize opisane u protokolu (kako su odobrene međunarodnim odborima za reviziju odnosno neovisnim etičkim odborima), kao i podatci o štetnosti trebaju biti registrirani neovisno o tome jesu li objavljeni (15). Ottawa Statement imao je velik odjek i podršku mnogih

pojedina i grupa u cijelom svijetu. Prevedena je na nekoliko jezika te je korištena kao podloga raspravama Svjetske zdravstvene organizacije o izradi standarda za registraciju. Iznenađujuće, nijedna farmaceutska kompanija nije podržala ovu izjavu što je pokazalo zabrinjavajući manjak zanimanja za poboljšanje etičkih standarda ispitivanja (16).

Iako se broj registriranih podataka ispitivanja povećao nakon zahtjeva ICMJE-a, kvaliteta tih podataka nije bila zadovoljavajuća. Na osnovu zaključaka ministarskog savjetovanja u Meksiku, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, eng. od World Health Organization) razrađuje standarde registracije kliničkih ispitivanja, koji sadrže 20 elemenata pod nazivom 'Minimum Data Set', a naglašavaju da će 'registracija biti onemogućena ako sva tražena polja nisu popunjena, odnosno ako sadrže nedovoljne podatke' (17). ICMJE usvaja SZO standard za registraciju i definiciju kliničkog ispitivanja Svjetske zdravstvene organizacije koje glasi – 'svako ispitivanje koje podvrgava jednog čovjeka ili više ljudi zdravstvenim intervencijama kako bi se procijenili učinci na zdravstvene ishode'. Ispitivanja koja odgovaraju navedenoj definiciji i koja su započeta 1. srpnja 2008. ili kasnije obvezna su registrirati svoj rad ako ga namjeravaju objaviti u časopisima članovima ICMJE-a (18).

U međuvremenu registracija kliničkih ispitivanja u javno dostupnim repozitorijima koji su dio mreže SZO postaje rutina. U Sjedinjenim Američkim Državama 2007. na snagu stupa dodatni protokol Američke agencije za hranu i lijekove (FDAAA, od engl. Food and Drug Administration Amendment Act). Njime se proširuje spektar ispitivanja koje je potrebno registrirati na ClinicalTrials.gov te zahtijeva detaljnije podatke o protokolu i rezultatima ispitivanja. Glavni istraživač odnosno financijsko tijelo mora: (1) registrirati ispitivanje ne kasnije od 21 dan nakon uključenja prvog sudionika; (2) ažurirati podatke ispitivanja najmanje jednom svakih 12 mjeseci; (3) dostaviti sažetak rezultata uključujući podatke o neželjenim učincima ne kasnije od 12 mjeseci nakon datuma završetka ispitivanja. Također su naveli da će nepoštivanje procesa FDAAA, odnosno neregistrirano ispitivanje ili neobjavlivanje rezultata s nuspojavama kazniti uskraćivanjem financiranja od strane NIH-a te novčanom kaznom od 10,000 US \$ dnevno. Ipak, izgleda da se kažnjavanje baš i ne provodi (19).

Sve se više kliničkih ispitivanja registrira, no još uvijek postoji velik broj neregistriranih. Posljednjih godina pokrenuti su mnogi projekti čija težnja više nije odgovoriti na pitanje hoće li se dijeliti podatci kliničkih istraživanja, već koji je najbolji način za provesti takav čin.

Europska agencija za lijekove (EMA, eng. od European Medicines Agency) postavila je 2010. nove standarde za dostupnost podataka kliničkih ispitivanja, omogućujući zainteresiranim strankama zahtijevanje podataka kliničkih ispitivanja koji su predani za dobivanje dozvole za puštanje lijeka u promet. Bio je to prvi korak koji je uravnotežio najveći mogući pristup podacima ispitivanja uz zaštitu privatnosti pacijenta i povjerljivih informacija koje sadrži dokumentacija za dobivanje dozvole za puštanje lijeka u promet. Do 2013. godine EMA je zaprimila 750 zahtjeva za pristup dokumentima, s tim da se broj povećavao svake godine. Između 2010. i 2013. odobren je pristup na 2,064,035 stranica podataka. Najviše zahtjeva za podatke kliničkih ispitivanja (43,6%) zaprimili su od akademika i istraživačkih ustanova. Izjava Agencije iz 2014. o objavljivanju podataka ispitivanja lijekova za ljudsku uporabu pokazuje njenu predanost na putu prema potpunom razotkrivanju kliničkih ispitivanja u službi javnog interesa. Naime, EMA odobrava objavljivanje podataka iz kliničkih ispitivanja koja su prijavljena za odobrenje za puštanje lijeka u promet, neovisno je li odobrenje dodijeljeno (20).

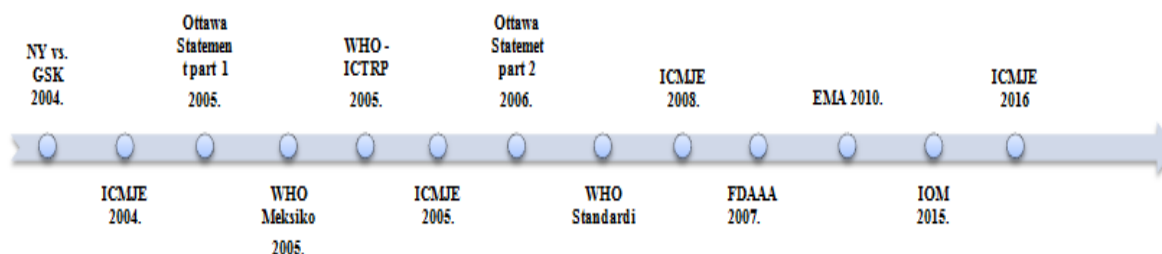
Američki institut za medicinu (IOM, od eng. Institute of Medicine) objavio je 2015. izvještaj o dijeljenju podataka kliničkih ispitivanja. Navodi kako bi dijeljenje podataka unaprijedilo znanstvene spoznaje i na taj način poboljšalo kliničku njegu, izbjegavajući tako nepotrebno ponavljanje istovrsnih ispitivanja. Njihova je namjera smanjenje rizika dijeljenja podataka, uspostavljanje povjerenja javnosti te pravično provođenje ispitivanja. Slažu se da vrijeme objavljivanja podataka ovisi o tipu podataka. Ipak, trebalo je uskladiti nekoliko ciljeva: (1) dopustiti istraživaču objavu rezultata prije nego sekundarni istraživači dobiju pristup podacima; (2) dopustiti sekundarnim istraživačima pristup podacima neobjavljenih ispitivanja nakon izvjesnog vremena, odnosno reproducirati zaključke objavljene analize; (3) zaštititi komercijalne interese financijera u pogledu dobivanja odobrenja za lijek kako bi primili financijsku nagradu za svoje ulaganje. Kao prepreke za ostvarenje toga naveli su nedovoljno razvijenu infrastrukturu, tehnologiju, potrebu za novom radnom snagom i održivost u financijskom pogledu (21).

Početkom 2016. Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (ICMJE) u svojim časopisima objavljuje novu upečatljivu izjavu. Naime, autori rukopisa kliničkih ispitivanja koji su poslani časopisima koji slijede pravila ICMJE trebaju biti spremni dijeliti podatke o pojedinim sudionicima kliničkih ispitivanja (IPD) koji su doveli do rezultata navedenih u rukopisu. Mogućnost dijeljenja pojedinačnih podataka o sudionicima studije i odgovarajući plan za dijeljenje podataka istraživači moraju opisati u protokolu koji se donosi prije

uključenja pacijenata u ispitivanje koje namjeravaju objaviti u ICMJE časopisima ili ostalim časopisima, a koji prate preporuke ICMJE-a (22).

Farmaceutska se industrija također priključuje. Mnoge kompanije otvaraju javnu bazu podataka svojih kliničkih ispitivanja. Često surađuju s projektima kao Datasphere (23), Yoda (24) i ClinicalStudyDataRequest (25) i dijele podatke na zahtjev.

Danas se inicijative za otvaranje pristupa podacima kliničkih ispitivanja provode na mnogim razinama – Svjetska zdravstvena organizacija, javna neprofitna financijska tijela (Horizont 2020, Wellcome Trust), urednici znanstvenih časopisa (ICMJE, BMJ, PLOS), agencije (EMA, FDA), predstavnici neprofitnih udruga i organizacija (Cochrane, Ottawa grupa, CDISC), međunarodne studije (CORBEL, Vivli, bioCADDIE) samo su dio njih (4). Odlučili smo identificirati prepreke, propuste i mogućnosti javnog objavljivanja kliničkih podataka za daljnja znanstvena istraživanja. Naposljetku, kliničko ispitivanje na ljudima opravdano je samo kada je znanje koje proizađe iz tog ispitivanja javno dostupno i namijenjeno općoj i ravnopravnoj uporabi (16).



Slika 1. Kratki prikaz povijesti transparentnosti kliničkih ispitivanja.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je prepoznati kulturu, percepcije i praksu značajnih skupina u pogledu dijeljenja podataka te uporabe postojećih podataka kliničkih ispitivanja. Identificiraju se značajne skupine – istraživači, financijska tijela, urednici časopisa, znanstvene ustanove, farmaceutska industrija i korisnici. Analiziraju se prepreke i mogućnosti otvaranja podataka kliničkih ispitivanja i njihove ponovne uporabe. U tu svrhu koristimo kombinaciju kvalitativnog (intervju) i semi-kvantitativnog (upitnik) prikupljanja podataka.

3. TVORIVA I POSTUPCI

3.1. Ustroj i organizacija studije

Ovaj rad dio je projekta IMPACT (IMProving Access to Clinical Trial data) Opservatorij koji se provodi na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Glavni istraživač je dr. Karmela Krleža-Jerić. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakultet izdalo je etičko odobrenje 15. travnja 2015.

S obzirom da ovaj dio studije proučava stavove, kulturu i običaje dijeljenja podataka kliničkih istraživanja, odgovarajuća metoda istraživanja je dubinski intervju, tehnika kvalitativnog istraživanja. Dubinski intervju je, kako navodi L. M. Given (2008.), intervju u kojem se ispitanike navodi na temeljit i dubok razgovor o istraživanoj temi, a u kojoj ispitivač ne koristi unaprijed određena, usmjerena pitanja koja zahtijevaju kratak odgovor (26). Ovaj intervju ima fenomenološke karakteristike; nastoji promotriti percepcije sudionika kako bi dobio uvid u pozadinu njihovih iskustava. Primjena navedene metode opravdana je ciljem ovog istraživanja, a to je razumijeti percepcije i običaje sudionika te njihova viđenja prepreka i rješenja dijeljenja i uporabe podataka kliničkih ispitivanja. Prije intervjua, odabrani su ispitanici ispunili upitnik kojim smo prikupili kvantitativne podatke (4).

Uočavanje neočekivanih i nepredvidljivih pojava prednost je kvalitativnih metoda. Stoga je ispitanicima pruženo dovoljno prostora da svoje odgovore predstave u odgovarajućem kontekstu, poštujući pritom granice koje je ispitivač postavio u obliku prilagodljive liste pitanja polustrukturiranog intervjua. Pitanja otvorenog tipa povećavaju mogućnost razumijevanja problema iz drugog uvaženog stajališta. Intervjuom smo provjerili razumijevanje sadržaja upitnika kada je to bilo potrebno te su pojašnjena pitanja i odgovori nejasnog sadržaja. Neka su pitanja oblikovana tijekom intervjua kako bi ispitivaču, ako smatra to potrebnim, omogućili istraživanje dubljih aspekata određenih tema (27). Proveli smo testno intervjuiranje kako bismo ocijenili razumljivost i prikladnost forme i sadržaja. Pitanja intervjua odnosila su se na dijeljenje podataka i njihovu ponovnu uporabu. Dodatna pitanja tražila su prisjećanje i detaljnije opisivanje značajnih situacija i stavova.

3.2. Ispitanici i prikupljanje podataka

Identificirali smo utjecajne skupine prema istraživačkom pitanju tj. prema ulozi u transparentnosti i višestrukoj uporabi podataka kliničkih ispitivanja – istraživače, financijska tijela, urednike časopisa, znanstvene ustanove, farmaceutsku industriju i korisnike. Svi ispitanici izravno ili neizravno koriste podatke kliničkih ispitivanja novih lijekova što je

osiguralo razumijevanje problematike ovog istraživanja. Definirane skupine omogućavaju nam sagledavanje problema s različitih stajališta u svim fazama dijeljenja podataka te proučavanje njihovih odnosa.

Ispitanici su odabrani kriterijem dostupnosti iz definiranih značajnih skupina, neovisno o dobi, spolu i zemlji porijekla. Prigodno uzorkovanje je neprobabilističko uzorkovanje u kojem pojedinci nisu ciljano odabrani – naime, uključeni su najpristupačniji pojedinci (28,29). Ograničenje ovog načina uzorkovanja je niska mogućnost poopćavanja rezultata rada. Ipak, smatramo da su ispitanici imali tražene informacije te motivaciju za dijeljenje tih informacija što ih čini prigodnima za ovo istraživanje. Ovaj rad je zasnovan na analizi šest intervjua izvedenih u okviru studije, po jedan iz svake definirane skupine.

Intervjui su provedeni u četiri koraka: (1) početni kontakt s mogućim ispitanikom; (2) slanje službene pozivnice putem elektroničke pošte, uključujući informirani pristanak i upitnik uz napomenu da ga je potrebno ispuniti prije intervjuiranja; (3) primanje i analiza ispunjenog upitnika; i (4) intervju koji se snima.

Poziv za sudjelovanje u istraživanju poslan je elektroničkom poštom ili su mogući ispitanici kontaktirani telefonom odnosno osobno (npr. na skupovima). Kada su sudionici upoznati s ciljevima ovoga istraživanja, oni koji su pristali sudjelovati primili su e-mail sa službenom pozivnicom za sudjelovanje u istraživanju. Informirani pristanak sadrži osnovne informacije o istraživanju i njegovom cilju, mogućim prednostima i rizicima za sudionike te o povjerljivosti podataka odnosno da će osobni podatci o ispitanicima prikupljeni ovim istraživanjem biti zaštićeni. Odabrani kandidati za intervju potpisali su informirani pristanak i ispunili upitnik kojim smo prikupili kvantitativne podatke i služi za pripremu za svaki pojedini intervju. Intervju je bio prilagođen svakom ispitaniku na osnovu ispunjenog upitnika i imajući na umu njegovu ulogu u dijeljenju podataka kliničkih ispitivanja novih lijekova. Sastanci za intervjuiranje ugovoreni su na mjestu i vremenu prilagođenom ispitanicima. Organizacija takvog intervjua je zahtjevna, osobito kada su ispitanici zemljopisno raspršeni. Ipak, ta nam metoda daje bogate podatke usklađujući neverbalnu komunikaciju i jezik koji potječu kako od ispitanika, tako i od ispitivača i koji utječe na konačne odgovore...Intervjui su provedeni licem u lice, putem telefona ili Skype-a. Intervjui putem telefona i interneta provedeni su samo kada nije bilo mogućnosti organizirati intervju licem u lice. Skype nam omogućuje video pozive, stoga je korišten uvijek kada je to bilo moguće kako bi oponašao atmosferu intervjua licem u lice. Intervjui su provedeni u privatnom prostoru, odnosno u

prostoru koji osigurava neometani razgovor. Ispitanici su razumjeli da se razgovor snima te da će biti transkribiran. Intervjuem prikupljene informacije nadopunjavale su podatke prethodno dobivene ispunjenim upitnikom.

3.3. Analiza prikupljenih podataka

Analizirali smo intervjuje na sljedeći način: (a) prijepis snimljenih intervjuja; (2) provjera prijepisa od strane ispitivača; (3) prijenos u NVivo i definiranje kodova (eng. nodes); (4) usporedna analiza dvaju, odnosno tri istraživača, od kojih je jedan ispitivač; (5) sastanak istraživača da bismo usporedili, raspravili i postigli suglasnost kodiranja; te (6) analiza.

Susreli smo se s manjim problemima tijekom prijepisa intervjuja. U pojedinim intervjuima nedostatak privatnog prostora uzrokovao je smanjenu kvalitetu audiosnimki s pozadinskim smetnjama. Također, iskusili smo očekivane prepreke prilikom prijepisa – nedovršene rečenice, preklapanje govora i krivo izgovorene riječi, osobito kod intervjuiranja govornika čiji materinji jezik nije engleski. Usprkos tome, prijepisi su napravljeni s poštovanjem bez ometanja suštine poruke svakog odgovora. Sve je snimke ponovno preslušao ispitivač kako bi popunio moguće praznine u prijepisu stvorene navedenim poteškoćama.

Prijepisi su analizirani prema načelima kompjuterskog programa Nvivo koji koristi kodove za analizu. Jedan je član tima kodirao Word prijepis koristeći identične kodove. Odlučili smo se za promjenjivu listu kodova koju smo tijekom analize modificirali u skladu sa zahtjevima podataka. Počeli smo kodirati s osnovnom listom od 17 kodova te smo dodavali nove kodove (eng. nodes) ili razradili neke od osnovnih kodova sa pod-kodovima stvarajući tako hijerarhiju kodova (npr. podatci/povezivanje podataka; upravljanje podacima; čuvanje podataka) kako je bilo potrebno, te smo stvorili 31 kod i 6 pod-kodova. Jedinice analize transkripta bile su rečenice i odlomci. Definirali smo kodove koji поближе označavaju istraživačko pitanje. Svakoј značajnoj jedinici intervjuja dodijelili smo određeni kod. Jedna je jedinica mogla biti kodirana s nekoliko različitih kodova, npr. precepcija, dijeljenje podataka, prepreke. Kodiranje su odvojeno provodila dva, a dio čak tri istraživača. Istraživači su se sastali kako bi uskladili pojedinačna kodiranja. Radi preglednosti podatke smo rasporedili u tablice. Grupirali smo sve jedinice teksta koje su se odnosile na isti kod. Na taj smo način prepoznali i izolirali podatke koje se ponavljaju, a odnose se na istu tematsku cjelinu. Tijekom kvalitativne analize razmatrali smo, kada je to bilo potrebno, kvalitativne podatke svakog ispitanika dobivene internet upitnikom.

4. RESULTATI

Analizirali smo intervjuje 6 ispitanika, po jednog iz svake skupine. Ispitanici su iz raznih zemalja, razne dobi i spola. Intervjui su u prosjeku trajali 1 sat. Svi intervjui su vođeni na engleskom jeziku. U tablicama su prikazani rezultati osnovnih kodova kulture ispitanika prema dijeljenju i ponovnoj uporabi podataka kao i njihovo viđenje prepreka i sugeriranih rješenja.

Tablica 1. Kultura dijeljenja podataka svakog ispitanika

Kultura dijeljenja (eng. culture)	
Znanstvena ustanova	Neki znanstvenici dijele podatke s drugima nakon što su ih iskoristili za publikaciju
	Edukacija budućih znanstvenika i do-edukacija znanstvenika
	Ustanova nastoji razviti kulturu dijeljenja podataka, ali ne može prisiliti
	Publikacija i plan diseminacije su preduvjeti za traženje subvencioniranja daljnjeg istraživanja
Istraživač	Nažalost, 50% provedenih studija nije objavljeno.
	Istraživač nije spreman objaviti podatke odmah.
	Educira buduće istraživače o nužnosti objavlivanja rezultata.
Urednik	Časopis je voljan objaviti sam protokol ako je složen, ali ne i sirove podatke.
Financijer	Istraživanje temeljeno na uporabi postojećih podataka mora se cijiniti jednako kao i primarno istraživanje.
	Dijeljenje podataka je zahtjevno, ali je korisno.
Industrija	Nakon 2005. kompanije poput GSK rade na popravljanju reputacije da taje podatke svojih studije i publiciraju u najboljim časopisima. Međutim, studija neće biti publicirana ako se procjeni da postoji opasnost da se previše razotkrije o tekućim projektima.
	Svakako treba dijeliti podatke studija koje su financirane javnim sredstvima, dok su podatci studija koji su dio privatnog ulaganja treba zaštititi dok se ulaganje ne vrati ili nema daljnjeg razvoja. Neke podatke ne smiju dijeliti. Pojednostavljeno – radi se o poslu. Treba biti proračunat.
	Podatci iz svih područja se mogu dijeliti, ali pitanje je do koje mjere.
	Činjenica je da dijeljenje podataka smanjuje znanstveni otpad (waste). Dok jedna kompanija ne želi raditi nepotrebne studije, ne smeta ih da ih konkurencija radi.
	Podatci na temelju kojih se neće patentirati treba dijeliti.
	Treba dijeliti podatke studija farmaceutske industrije kada se prekida daljnji razvoj određenog proizvoda. U prošlosti se to nije tako radilo.
Korisnik	-

Tablica 2. *Percepcija prepreka dijeljenju podataka svakog ispitanika*

Prepreke (eng. barriers)	
Znanstvena ustanova	Znanstvenici ne žele dijeliti podatke prije publikacije jer žele publicirati prvi.
	Znanstvenici se boje da će im netko ukrasti ideju.
	Drugi istraživač može uočiti pogreške. Ne dati podatke ako je potraživač problematična osoba.
	Povezivanje podataka može ugroziti zaštitu anonimnosti podataka.
	Često industrijska financijska tijela odgađaju objavljivanje podataka određeno vrijeme jer tako zaštićuju svoje interese.
	Pitanje je koliko su korisni podatci ako su studije rađene samo kako bi se dokazala korisnost lijeka.
Istraživač	Nedostatak protokola je glavna prepreka interpretaciji podataka. Ponovna analiza podataka bez protokola je besmislena.
	Inzistiranje na omogućavanju pristupa svim podacima odmah moglo bi inhibirati njihovo publiciranje jer u toj fazi veliki dio podataka još nije pročišćen s obzirom da to zahtijeva mnogo vremena.
	Nepostojanje standarda.
	Načela anonimizacije i metodologije nužni su za razvoj standarda za dijeljenje i ponovne uporaba podataka.
	Klinička ispitivanja se odvijaju brže nego što ih se može ponovno sustavno analizirati i taj raskorak postaje sve veći.
	Nedostatak ljudskih i vremenskih resursa.
	Promjeniti stavove financijskih tijela koji bi trebali financirati vrijeme potrebno za analizu postojećih podataka.
Urednik	Proces anonimizacije zahtijeva veliki napor.
	Moguća je kriva interpretacija prilikom ponovne analize.
	Prepreka može biti format u kojem su podatci objavljeni u kojem se ne mogu dalje koristiti.
Financijer	Financijsko tijelo nije predvidjelo sredstva za razvoj standarda.
	Tehnološki se još ne može javno objaviti sirove podatke na siguran način.
	Nedostatak prototipa za dijeljenje podataka, tj. ne zna se što sve treba uključiti u paket podataka za javno objavljivanje.
	Sredstva za razvoj repozitorija.
	Vrijeme i ljudi potrebni za ponovnu uporabu podataka. Ponovna uporaba podataka mora se shvatiti ozbiljno kao i primarno istraživanje.
Industrija	Zaštita vlastite investicije.
Korisnik	-

Tablica 3. *Percepcija rješenja dijeljenja podaka prema svakom ispitaniku*

Rješenja (eng. solutions)	
Znanstvena ustanova	Edukacija istraživača.
Istraživač	Međunarodni standardi za anonimizaciju podataka.
	Protokol je preduvjet za interpretaciju podataka. Veći prioritet je protokol nego pristup sirovim podacima.
	Pristup analiziranim podacima svih studija, objavljenih i neobjavljenih.
Urednik	Standard za pripremu podataka.
	Moraju biti u formatu koji se može ponovno analizirati, a ne kao slika ili pdf.
	Komunikacija s primarnim autorom podataka.
	Prioritet je da se novi ulože u kampanje koje promoviraju registraciju i objavljivanje rezultata kliničkih ispitivanja, uključujući i studije lijekova koje su već u upotrebi.
Financijer	Dijeljenje podataka je važno jer omogućavanju sekundarnih analiza.
	To će se dogoditi postupno.
	Potrebno je razviti zakone i smjenice.
	Standarde za dijeljenje podataka treba razviti organizacija koju će znanstvenici poštivati poput SZO.
	Znanstvenici moraju sudjelovati u definiranju dijeljenja podataka.
	Podatke mora biti relativno lako naći (discoverable).
	Financijska tijela imaju veliku ulogu. Ona su doprinjela primjeni pravila slobodnog pristupa, publiciranja i ponovne uporabe.
	Neka financijska tijela imaju jaču interakciju s industrijom kroz projekte kao CSDR.
	Industrija je zainteresirana za dijeljenje podataka. Akademija ima koristi od dijeljenja podataka. Trebali bi zajedno raditi i biti usklađeni.
Industrija	Treba dijeliti podatke projekata koji su prekinuti i koji su bili registrirani na javnoj domeni.
	Industrija je zainteresirana za suradnju sa znanstvenim ustanovama. U tom studijama industrija ne bi branila dijeljenje podataka.
Korisnik	Dijeljenje podataka treba biti elektroničkim putem.
	Standarde treba razviti međunarodno neovisno tijelo.

Usporedba prikupljenih podataka šestero ispitanika ukazuje na niz sličnih percepcija obzirom na dijeljenje podataka. Osnovni zaključci koji proizlaze iz ovih intervjua su:

- Svi su ispitanici suglasni da je dijeljenje podataka jako značajno, ali će se dogoditi postupno.
- Podatci studija financiranih javnim sredstvima trebaju biti javno dostupni.
- Razvoj standarda je važan faktor za ostvarenje dijeljenja i ponovne uporabe podataka.
- Standarde treba razviti neovisno međunarodno tijelo.
- Podatci trebaju biti objavljeni u formatu koji će omogućiti njihovu daljnju uporabu, odnosno analizu (npr. Excel), a korisnik specificira da bi trebali biti dostupni na internetu.

Osnovni razlozi odgađanja objavljivanja podataka su potreba da primarni istraživač objavi rad, a u slučaju industrije da se zaštite njihovi interesi. Većina ispitanika (znanstvene ustanove, istraživač, financijer i urednik) smatra da je manjak ljudskih i vremenskih resursa velika prepreka za realizaciju ponovne uporabe. Osim toga, teško je doći do subvencija za takve studije. Sudionik istraživanja iz skupine financijera smatra da je potrebno tretirati studije koje koriste postojeće podatke jednako kao primarne studije.

Promjena kulture već se djelomično događa. Naprimjer, u situaciji kada je prekinut daljnji razvoj određenog proizvoda, industrija je sve više voljna dijeliti podatke, što prije nije bio slučaj. Istraživač i akademija ukazuju na potrebu edukacije budućih i postojećih znanstvenika kako bi se razvila kultura dijeljenja podataka. Iskazana je dilema komparativne vrijednosti ulaganja u inicijative koje potiču transparentnost kliničkih ispitivanja. Isto tako, istraživač ukazuje na značaj objavljivanja protokola kao preduvjeta za razumijevanje podataka studije. Osim toga, financijski gledano, može se unaprijediti kvaliteta znanstvene literature povezivanjem raznih postojećih dokumenata, od protokola preko prezentacije do publikacije. Ukazano je na značaj angažmana pojedinih sudionika u tom procesu, naprimjer izdavača, financijera i istraživača.

5. RASPRAVA

U ovoj smo studiji pokušali putem intervjua spoznati kulturu i percepcije ispitanika različitih skupina. U jednosatnom razgovoru dali smo im priliku da osim običaja i prakse svojih sredina i institucija iznesu i osobna uvjerenja. Ovaj diplomski rad prikazuje preliminarnu podatke šest intervjua koji su dio većeg projekta, IMPACT Opservatorija, čiji je cilj kombinacijom analize literature, ankete i intervjuiranjem ispitanika iz različitih skupina ukazati na dinamiku i trendove otvaranja i ponovne uporabe podataka.

Slijedili smo pravilo da su iskustvo i dobra priprema ispitivača ključni su za prikupljanje kvalitetnih traženih podataka ovom metodom istraživanja. Naime, dubinski intervjui vremenski su zahtjevni te nam svaki od njih pruža uvid u percepciju pojedinog ispitanika (26). Veći broj ispitanika dao bi širu sliku, no zbog vremenskog ograničenja zahtijevao bi veći stupanj strukture intervjua čime bismo možda izgubili dubinu i bogatstvo odgovora. Po jedan ispitanik iz svake skupine jest malo, ali daje nam usmjerenje i nadamo se da na temelju toga može zavrjediti status preliminarnoga istraživanja.

Uzorak je uključio najpristupačnije pojedince. Iako tako odabran uzorak nije reprezentativan i ne prati širinu istraživanja, smatram da smo donekle odговорili na istraživačko pitanje i dobili sliku ispitanika o trenutnom stanju, ograničenjima i budućnosti dijeljenja podataka. Treba napomenuti mogućnost da bi neki od rezultata bili drukčiji s ostalim ispitanicima istih skupina. Stvoreno je još jedno uporište za veća istraživanja koja je svakako potrebno provesti i koja bi riješila nedostatke ovoga rada. Ipak, neosporno je da postoji potreba za promjenom kulture i shvaćanja dijeljenja podataka kliničkih ispitivanja. Longitudinalno istraživanje odgovorilo bi na pitanje dugoročne promjene kulture. Također smatram da je potrebno provesti slična istraživanja i u drugim područjima znanosti jer je uskraćivanje podataka ključna prepreka daljnjeg napretka na svakom području.

Prilikom sastavljanja anketa i pitanja intervjua koristili smo jednostavan jezik i nedvosmislena pitanja, te smo izbjegavali pitanja zasnovana na pretpostavkama. Svaki je intervju započet jednostavnijim pitanjima te je logičnim slijedom stigao do onih složenijih kojima su traženi osobni stavovi ispitanika. Uloga ispitivača tu je jako važna; on mora biti aktivan, no ne smije iznositi osobna uvjerenja ni komentirati ispitanikova kako ne bi utjecao na njegove daljnje odgovore. Isto tako, važan aspekt ovog istraživanja je postojanje komunikacije na više razina koja produbljuje odnos ispitanika s ispitivačem. Naposljetku, stvorena je povjerljiva atmosfera u kojoj ispitanici daju dragocjenije i vjerodostojnije odgovore.

Fokus ovog rada je uzak; analizirana su samo tri ključna pojma koja su se pojavila u inače bogatim podacima. Orijentirani smo na pojedine slučajeve stoga se zaključci ne mogu ekstrapolirati. Ipak, oni nisu bezvrijedni. S obzirom da su svi istraživači ovoga rada zainteresirani za proces i razumijevanje sadržaja dobivenog od ispitanika, omogućeno je prepoznavanje novih smjerova rješenja problematike dijeljenja podataka ispitivanja.

Nismo našli ni jednu studiju koja bi na analogan način, kvalitativnom metodom pokušala spoznati kulturu, te percepcije prepreka i rješenja ovog važnog znanstvenog problema. Međutim, već dvadesetak godina razni čimbenici se bave ovom problematikom; kratki prikaz dinamike tog procesa je prikazan na slici 1.

Najveće pomake su učinili urednici znanstvenih časopisa i od njih se očekuju i daljnje aktivnosti (13,18). Tome se pridružuju državne institucije i razne zainteresirane skupine kao što su Ottawa grupa, ECRIN, Cochrane, All Trials, CORBEL (4), a koje potiču na dijeljenje podataka i ukazuju na koristi takvog dijeljenja i, kao najznačajnije, na promjene kulture svih sudionika tog procesa. Veliku nadu danas daju projekti koji stimuliraju i olakšavaju dijeljenje podataka bilo da omoguće njihovo citiranje uvodjenjem identifikacije (DOI), i pronalaženje indeksiranjem, a koji rade na razvoju sustava anonimizacije ili se angažiraju na razvoju spoznaja o potrebi dijeljenja podataka tekućih i ranijih studija, uključujući i napuštene, promašene i slične projekte. Promjena kulture se može ilustrirati izjavom sudionika našeg intervjua iz znanstvene institucije: „Do nedavno smo im govorili da pomno čuvaju podatke da ih nitko ne vidi, a sad im kažemo da ih javno obznane.“

Nadamo se da će ovaj diplomski rad pridonijeti IMPACT Opservatoriju koji bi trebao informirati proces javnog dijeljenja i ponovne uporabe podataka kliničkih ispitivanja i tako pridonijeti stvaranju znanja i novih terapija.

6. ZAKLJUČAK

1. Dijeljenje i ponovna uporaba podataka ocijenjena je nužnim za daljnji razvoj znanosti.
2. Svi relevantni sudionici moraju se uključiti u ostvarenje tog cilja.
3. Potrebno je razviti standarde za pripremu podataka za dijeljenje koji uključuju standarde za anonimizaciju.
4. Potrebno je revalorizirati i omogućiti financiranje studija koje su temeljene na uporabi postojećih podataka.
5. Edukacija je prepoznata kao metoda promjene kulture dijeljenja i ponovne uporabe podataka kliničkih ispitivanja.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Krleža-Jerić K. Sharing of clinical trial data and research integrity. *Period Biol.* 2015;116(4):337–9.
2. WHO | WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results [Internet]. WHO. World Health Organization; 2015. Dostupno na: <http://www.who.int/ictrp/results/reporting/en/>.
3. Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi [Internet]. 2015 Narodne novine, br. 25/2015. [Citirano 2016 Oct 8]. Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_03_25_534.html.
4. Krleža-Jerić K, Gabelica M, Banzi R, Krnić-Martinić M, Pulido B, Mahmić-Kaknjo M, i sur. IMPACT Observatory: tracking the evolution of clinical trial data sharing and research integrity. *Biochem Medica.* 2016;308–17.
5. Rosenblatt M, Jain SH, Cahill M. Sharing of Clinical Trial Data: Principles. *Ann Intern Med.* American College of Physicians; 2015 Feb;162(4):306-308.
6. ElEmam K. Guide to the De-Identification of Personal Health Information. Auerbach Publications; 2013. 414 pp.
7. Budapest Open Access Initiative [Internet]. 2002 [citirano 2016 Oct 11]. Dostupno na: <http://www.soros.org/openaccess/read.shtml>.
8. Bethesda Statement on Open Access Publishing [Internet]. 2003 [citirano 2016 Oct 11]. Dostupno na: <http://www.earlham.edu/~peters/fos/bethesda.htm>.
9. Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities [Internet]. 2003 [citirano 2016 Oct 11]. Dostupno na: <http://www.zim.mpg.de/openaccess-berlin/berlindeclaration.html>.
10. Bass A. Side effects: A prosecutor, a whistleblower, and a bestselling antidepressant on trial. Algonquin Books of Chapel Hill; 2008. 260 pp.
11. Kondro W, Sibbald B. Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. *CMAJ.* Canadian Medical Association Journal; 2004 Mar;170(5):783.

12. Loder E. Sharing data from clinical trials: where we are and what lies ahead. *BMJ*. 2013;347.
13. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Croat Med J*. 2004 Oct;45(5):531–2.
14. Chan A-W, Krleza-Jeric K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ*. 2004;171(7):735–40.
15. Krleza-Jerić K, Chan A-W, 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 Apr 23;330(7497):956–8.
16. Krleža-Jerić K. Clinical trial registration: The differing views of industry, the WHO, and the Ottawa Group. *PLoS Medicine*. 2005 2(11):1093–7.
17. World Health Organization. WHO Trial Registration Data Set (Version 1.2.1). Geneva: WHO [Internet]. 2006 [citirano 2016 Oct 14]. Dostupno na: <http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/index.html>.
18. Marušić A, Huić M. Registration of clinical trials still moving ahead--September 2008 update to Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. *Croat Med J*. 2008 Oct;49(5):582–5.
19. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Reporting “Basic Results” in ClinicalTrials.gov. *Chest*. American College of Chest Physicians; 2009 Jul;136(1):295–303.
20. Eichler H-G, Abadie E, Breckenridge A, Leufkens H, Rasi G. Open Clinical Trial Data for All? A View from Regulators. *PLoS Med*. 2012 Apr 10;9(4):e1001202.
21. Institute of Medicine. Sharing clinical trial data: Maximizing benefits, minimizing risk. Washington DC: The National Academies Press, 2015. 249pp.

22. Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, Drazen JM, i sur. Sharing Clinical Trial Data--A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2016 Jan;374(4):384–6.
23. Project Data Sphere [Citirano 2016 Oct 23]. Dostupno na: <https://www.projectdatasphere.org/projectdatasphere/html/home>.
24. YODA Project. Dostupno na: <http://yoda.yale.edu/>.
25. Clinical Study Data Request. Dostupno na: <https://www.clinicalstudydatarequest.com/>. Accessed September 1st 2016.
26. Cook KE. In-depth interview. U: Given L. *The SAGE Encyclopedia of Qualitative Research Methods*. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States: SAGE Publications, Inc.; 2008. str 422-423.
27. Whiting LS. Semi-structured interviews: guidance for novice researchers. *Nurs Stand*. 2008 Feb;22(23):35–40.
28. DiCicco-Bloom B, Crabtree BF. The qualitative research interview. *Med Educ*. 2006 Apr;40(4):314–21.
29. Marshall MN. Sampling for qualitative research. *Fam Pract*. Oxford University Press; 1996 Dec;13(6):522–5.

8. SAŽETAK

Cilj: Prepoznati kulturu, percepcije i praksu značajnih skupina u pogledu dijeljenja podataka te uporabe postojećih podataka kliničkih ispitivanja. Identificirane su značajne skupine: istraživači, financijeri, urednici časopisa, znanstvene ustanove, farmaceutska industrija i korisnici. Analiziraju se prepreke i rješenja kako ih vide ispitanici.

Materijali i metoda: Metoda istraživanja je dubinski intervju. Ispitanici su odabrani kriterijem dostupnosti iz definiranih značajnih skupina. Intervjui su snimljeni, transkribirani i analizirani korištenjem Nvivo metode. Intervjuem prikupljene informacije nadopunjavale su podatke prethodno dobivene ispunjenim upitnikom. Tri istraživača su kodirala odgovore, a zatim uskladila kodiranje. Analizirali smo tri osnovna koda: kulturu, prepreke i rješenja.

Rezultati: Analizirali smo intervju 6 ispitanika, po jednog iz svake skupine. Ispitanici su iz raznih zemalja, razne dobi i spola. Intervjui su u prosjeku trajali 1 sat. Svi intervjui su vođeni na engleskom jeziku. U tablicama su prikazani rezultati osnovnih kodova kulture ispitanika prema dijeljenju i ponovnoj uporabi podataka kao i njihovo viđenje prepreka i sugeriranih rješenja. Usporedba prikupljenih podataka šestoro ispitanika ukazuje na niz sličnih percepcija obzirom na dijeljenje i ponovnu uporabu podataka kliničkih ispitivanja. Svi su ispitanici suglasni da je dijeljenje podataka jako značajno, ali će se dogoditi postupno. Podatci studija financiranih javnim sredstvima trebaju biti javno dostupni. Razvoj standarda je važan faktor za ostvarenje dijeljenja i ponovne uporabe podataka. Standarde treba razviti neovisno međunarodno tijelo. Podatci trebaju biti objavljeni u formatu koji će omogućiti njihovu daljnju uporabu, odnosno analizu, a korisnik specificira da bi trebali biti dostupni na internetu.

Zaključci: Dijeljenje i ponovna uporaba podataka procijenjeno je kao neophodno za daljnji razvoj znanosti. Svi relevantni sudionici moraju se uključiti u realizaciju tog cilja. Potrebno je razviti standarde za pripremu podataka za dijeljenje koji uključuju standarde za anonimizaciju. Potrebno je revalorizirati i omogućiti financiranje studija koje su temeljene na uporabi postojećih podataka. Edukacija je prepoznata kao metoda promjene kulture dijeljenja i ponovne uporabe podataka kliničkih ispitivanja.

9. SUMMARY

Objective: Identifying culture, perceptions and practice of significant stakeholders in terms of data sharing as well as use of existing data of clinical trials. Relevant stakeholders were identified: clinical trialists, funders, editors of scientific journals, institutions, pharmaceutical industry and consumers. Barriers and opportunities for opening clinical trials' data and their reuse were analyzed.

Methods: Research method was in-depth interview. Participants were recruited from defined groups regarding their availability. Interviews were recorded, transcribed and analyzed using Nvivo software. Data collected in interviews complemented the information provided in the previously filled in questionnaire. Three researchers have coded the answers and then reached consensus. We have analyzed the main three codes: 'culture', 'barriers' and 'solutions'.

Results: Study has shown that data sharing and reuse are needed for further science development; international standards are to be developed and all stakeholders must be engaged. Education will influence the change of culture regarding transparency. Nevertheless, it is needed to revalue studies that use existing data and enable their financing. All participants agree that data sharing is very important, but it will happen in steps. Data from the studies which are funded by public funds should be made publicly available. Development of standards is important element for realizing data sharing and reuse. Some independent international body should develop standards. Data should be published in a format that will allow their further use and analysis, and they should be available on the internet.

Conclusion: Sharing and reuse of data is estimated as necessary for the further development of science. All relevant stakeholders should be involved in the realization of this goal. It is necessary to develop standards for the preparation of data for sharing process, which should include standards for anonymity. It is necessary to revalue studies that are based on the use of existing data and allow their financing. Education is recognized as a method for changing the culture of sharing and reusing data of clinical trials.

:

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Irena Hrgović

Datum i mjesto rođenja: 22. svibnja 1993. godine, Split, Republika Hrvatska

Adresa: Svilajska 9, 21000 Split

Telefon: +385 95 891 9444

Elektronička pošta: hrgovic.irena@gmail.com

Državljanstvo: Republike Hrvatske

OBRAZOVANJE

2011. – 2016. Kemijsko-tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

2007. – 2011. IV.gimnazija "Marko Marulić", Split

RADNO ISKUSTVO

3. 2016. – 9. 2016. Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije, Ljekarna Marjan

POSEBNE VJEŠTINE

Rad na računalu: Aktivno i svakodnevno korištenje MS Office paketa, Eskulap 2000

Strani jezik:

- Engleski jezik - aktivno u govoru i pismu
- Talijanski jezik - pasivno znanje

Vozačka dozvola: B kategorija