

Факултет Фармацеутски

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

01 број 510/1-2

Већу научних области
медицинских наука

(Број захтева)

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

06.03.2026.

(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о одређивању ментора

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

„Развој, предиктивне перформансе и употреба фармакометријских модела инфликсимаба у
терапији инфламаторних болести црева“

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Фармацеутске науке

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име , име једног од родитеља и презиме кандидата:

ХОМШЕК (БРАНИСЛАВ) АНА

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
студијски програм: Магистар фармације

3. Година дипломирања: 2017.

4. Година уписа на докторске студије: 2017.

5. Назив студијског програма
докторских студија: Докторске академске студије, Фармакокинетика и клиничка
фармација

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: **Проф. др Катарина Вучићевић**

Звање: редовни професор Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета (Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Jovanović M, Homšek A, Marković S, Kralj Đ, Svorcan P, Knežević Ivanovski T, Odanović O, **Vučičević K**. Review and External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models for Vedolizumab in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Assessing Predictive Performance and Clinical Applicability. *Biomedicines*. 2025;13(1):43.
2. Pejčić Z, Topić Vučenović V, Miljković B, **Vučičević K**. Integrating Clopidogrel's First Pass Effect in a Joint Semi-Physiological Population Pharmacokinetic Model of the Drug and its Inactive Carboxylic Acid Metabolite. *Pharmaceutics* 2024;16(5): 685.
3. Fernando Magro, Samuel Fernandes, Marta Patita, Bruno Arroja, Paula Lago, Isadora Rosa, Helena Tavares de Sousa, Paula Ministro, Irina Mocanu, Ana Vieira, Joana Castela, Joana Moleiro, Joana Roseira, Eugénia Cancela, Paula Sousa, Francisco Portela, Luís Correia, Paula Moreira, Sandra Dias, Joana Afonso, Silvio Danese, Laurent Peyrin-Biroulet, **Katarina M Vucicevic**, Mafalda Santiago. The influence of subclinical active inflammation on IFX pharmacokinetic modeling and disease progression assessment: findings from a prospective real-world study in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2024;18(7):1102-12.
4. Panić B, Jovanović M, Lukić V, **Vučičević K**, Miljković B, Milovanović S. Association of clozapine and norclozapine levels with patient and therapy characteristics-focus on interaction with valproic acid. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(11):1557-64.
5. Garcia-Cremades M, **Vučičević K**, Hendrix CW, Jayachandran P, Jarlsberg L, Grant R, Celum CL, Martin M, Baeten JM, Marrazzo J, Anderson P, Choopanya K, Vanichseni S, Glidden DV, Savic RM. Characterizing HIV-Preventive, Plasma Tenofovir Concentrations-A Pooled Participant-level Data Analysis From Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2022;75(11):1873-82.

Име и презиме ментора: **Доц. др Срђан Марковић**

Звање: доцент, Универзитета у Београду – Медицинског факултета (Ужа научна област: Гастроентерологија и хепатологија)

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Stankovic B, Stasuk M, Gasic V, Ristivojevic B, Grubisa I, Zukic B, Toplicanin A, Latinovic Bosnjak O, Smolovic B, **Markovic S**, Sokic Milutinovic A, Pavlovic S. Pharmacogenomic Pathways Underlying Variable Vedolizumab Response in Crohn's Disease Patients: A Rare-Variant Analysis. *Biomedicines*. 2026;14(1):203.
2. Milašinović B, Vezmar Kovačević S, **Marković S**, Jovanović M, Knežević Ivanovski T, Kralj Đ, Svorcan P, Miljković B, Vučićević K. Real-World Safety of Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Cohort Study Supported by FAERS Signal Analysis. *Pharmaceutics*. 2025;18(8):1127.
3. Norčić G, Smrekar N, **Marković S**, Barišić G, Kiudelis G, Paužas H, Molnár T, Szijarto A, Šerclová Z, Roblek T, Uršič V, White I. Insights into treatment of complex Crohn's perianal fistulas. *BMC Proc*. 2024;18(Suppl 7):7.
4. **Marković S**, Kralj Đ, Svorcan P, Knežević Ivanovski T, Odanović O, Obradović S, Homšek A, Jovanović M, Savić R, Vučićević KM. Vedolizumab Clearance as a Surrogate Marker for Remission in Inflammatory Bowel Disease Patients: Insights from Real-World Pharmacokinetics. *Pharmaceutics*. 2024;16(12):1629.
5. **Markovic S**, Antic J, Dimitrijevic I, Zogovic B, Bojic D, Svorcan P, Markovic V, Krivokapic Z. Microsatellite instability affecting the T17 repeats in intron 8 of HSP110, as well as five mononucleotide repeats in patients with colorectal carcinoma. *Biomark Med*. 2013;7(4):613-21.

Наставно научно веће Универзитета у Београду-Фармацеутског
факултета

Обавештавамо вас да је

(назив надлежног тела факултета).

на седници одржаној 22.01.2026. размотрило предложену тему и закључило да је
тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја
за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

-
- Прилог 1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

**Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми
и у једном писаном примерку за архиву Универзитета**

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
11000 БЕОГРАД
Ул. Војводе Степе 450
01 број 510/1
05.03.2026. године

На основу члана 94. Статута Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета и предлога Комисије за последипломске студије – докторске студије, Наставно-научно веће Фармацеутског факултета у Београду на седници одржаној 06.03.2026. године, донело је

О Д Л У К У

ПРИХВАТА СЕ извештај Комисије за оцену испуњености услова кандидата **спец. фарм. Ане Хомшек** и научне заснованости теме за израду докторске дисертације под насловом:

„Развој, предиктивне перформансе и употреба фармакометријских модела инфликсимаба у терапији инфламаторних болести црева“

и упућује Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду на усвајање, а по добијеној писаној сагласности одобрава израду докторске дисертације.

Ментори:

1. Др сц. Катарина Вучићевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
2. Др сц. Срђан Марковић, доцент, Универзитет у Београду – Медицински факултет (Ужа научна област: Гастроентерологија и хепатологија)

Одлуку доставити: именованој, Универзитету, декану, менторима, продекану за последипломску наставу и континуирану едукацију, секретару, Одсеку за наставу и студентска питања, председнику комисије за последипломске студије – докторске студије (Проф др. Биљани Антонијевић), пословном секретару и архиви.

ПРЕДСЕДНИК
НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА
ФАРМАЦЕУТСКОГ
ФАКУЛТЕТА

Проф. др Наташа Богавац
Станојевић

**НАСТАВНО - НАУЧНОМ ВЕЋУ ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ**

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

Предмет: Извештај о оцени испуњености услова кандидата маг. фарм. спец. Ане Хомшек и научне заснованости теме докторске дисертације

На основу члана 28. Статута Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета и предлога Комисије за последипломску наставу - докторске студије, Наставно-научно веће Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета, на седници одржаној 22.01.2026. године, донело је одлуку о именовану Комисије за писање извештаја о оцени испуњености услова кандидата маг. фарм. спец. Ане Хомшек и научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: **„Развој, предиктивне перформансе и употреба фармакометријских модела инфликсимаба у терапији инфламаторних болести црева“**

под менторством:

- 1) Др сц. Катарина Вучићевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
- 2) Др сц. Срђан Марковић, доцент, Универзитет у Београду – Медицински факултет (ужа научна област: Гастроентерологија и хепатологија)

у саставу:

- 1) Др сц. Марија Јовановић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
- 2) Др сц. Сандра Везмар Ковачевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
- 3) Др сц. Петар Сворцан, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет (ужа научна област: Гастроентерологија и хепатологија)

На основу анализе приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације, након разговора са кандидатом, а према критеријумима за процену подобности теме, чланови Комисије подносе Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија кандидата

Ана Хомшек је рођена 1994. године у Београду, где је завршила је основну школу „Павле Савић“ и VI београдску гимназију, природно-математички смер. Интегрисане академске студије на Фармацеутском факултету - Универзитет у Београду уписала је 2012/2013. Од 2013. године постала је стипендиста града Београда. Током студија учествовала је у изради два научно-истраживачка рада у оквиру Центра за научно-истраживачки рад студената на Фармацеутском факултету и на стручним скуповима медицинских факултета Републике Србије.

Интегрисане академске студије на студијском програму Фармација завршила је 2017. године са просечном оценом 9,45 (9 и 45/100) и завршним радом „Поређење рачунарских програма за резолуциони параметар у монографији Европске фармакопеје за методу деривативне спектрофотометрије“ са оценом 10. У септембру 2017. године боравила је у Шпанији, на Универзитету *Miguel Hernandez*, где је учествовала у мултидисциплинарном тиму који се бавио испитивањем стабилности крема и гелова након инкорпорирања биљних екстраката. Приправнички стаж за рад у апотеци обавила је током 2017. и 2018. године у Апотеци Романија - Апотека Београд и апотеци Клиничко-болничког центра Звездара.

Прву годину докторских академских студија на Фармацеутском факултету - Универзитет у Београду уписала је школске 2017/2018. године, модул Фармакокинетика и клиничка фармација. На Катедри за фармакокинетiku и клиничку фармацију запослена је од октобра 2019. године, где учествује у припреми и извођењу практичне наставе из предмета Фармакокинетика, Клиничка фармација и Одабрана поглавља клиничке фармакокинетике. Завршила је специјалистичке академске студије Фармацеутска здравствена заштита на Фармацеутском факултету - Универзитет у Београду 2020. године, као и специјализацију здравствених радника и здравствених сарадника из Клиничке фармације 2025. године. Члан је истраживачког тима пројекта Фонда за науку под називом „*Improving Clinical Outcomes with Precision Dosing in Patients with Inflammatory Bowel Disease Through Investigating Variability of Monoclonal Antibodies Based on Population*“

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling (optYmAb)“ под руководством професорке Катарине Вучићевић.

Током рада на катедри имала је прилику да посети Фармацеутски факултет, Универзитет *Aix-Marseille* у оквиру билатералне сарадње са Француском у оквиру билатералног пројекта између Републике Србије и Француске кроз програм „Павле Савић” октобра 2023. Активно је укључена у *COST* акцију *ENOTTA (European Network on Optimising Treatment with Therapeutic Antibodies in chronic inflammatory diseases)* преко које је месец дана боравила на универзитету *KU Leuven* (фебруар 2025.) и учествовала у тренинг школи у Лувену. Додатно, учествовала је у радионицама из фармакометрије у оквиру претконгресних симпозијума *PAGE (Population Approach Group Europe)* конференција и на неколико виртуелних едукација. Добила је стипендију за одлазак на своју прву инострану конференцију *PAGE 2023*.

До сада је била аутор пет радова који су објављени у међународним часописима (један M23, два M22, један M21 и један M21a), два рада у истакнутом домаћем часопису (M51) и осам саопштења са међународног скупа штампана у изводу (M34).

Б. Објављени радови и саопштења кандидата

Радови објављени у целини:

- 1) **Homšek A**, Marković B, Bogavac-Stanojević N, Vladimirov S, Karljiković-Rajić K. *Method transfer evaluation for digital derivative spectrophotometry through its resolution parameter comparison of different computer programs. Applied Spectroscopy.* 2020;74(5):525-35. **M22**
- 2) Roganović M, **Homšek A**, Jovanović M, Topić-Vučenović V, Čulafić M, Miljković B, Vučićević K. *Concept and utility of population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic models in drug development and clinical practice. Archives of Pharmacy.* 2021;71(4):336-53. **M51**
- 3) **Homšek A**, Radosavljević D, Miletić N, Spasić J, Jovanović M, Miljković B, Stanojković T, Vuičević K. *Review of the clinical pharmacokinetics, efficacy and safety of pembrolizumab. Current Drug Metabolism.* 2022;23(6):460-72. **M22**
- 4) **Homšek A**, Spasić J, Nikolić N, Stanojković T, Jovanović M, Miljković B, Vučićević KM. *Pharmacokinetic characterization, benefits and barriers of subcutaneous administration of monoclonal antibodies in oncology. Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2023;29(2):431-40. **M23**
- 5) **Homšek A**, Roganović M, Kovačević M, Jovanović M. *Role of pharmacists in management of patients with thyroid disorders. Archives of Pharmacy.* 2022;72(Notebook 5):486-502. **M51**
- 6) Jovanović M, **Homšek A**, Marković S, Kralj Đ, Svorcan P, Knežević Ivanovski T, Odanović O, Vučićević K. *Review and external evaluation of population pharmacokinetic models for vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease: assessing predictive performance and clinical applicability. Biomedicines.* 2024 ;13(1):43. **M21**
- 7) Marković S, Kralj Đ, Svorcan P, Knežević Ivanovski T, Odanović O, Obradović S, **Homšek A**, Jovanović M, Savić R, Vučićević K. *Vedolizumab clearance as a surrogate marker for remission in inflammatory bowel disease patients: insights from real-world pharmacokinetics. Pharmaceutics.* 2024 Dec 23;16(12):1629. **M21a**

Саопштења на научним скуповима:

- 1) **Homšek A**, Marković B, Vladimirov S, Karljiković Rajić K, *Računarski programi za rezolucioni parametar u monografiji evropske farmakopeje za metodu derivativne spektrofotometrije (computer programs for the resolution parameter in the European pharmacopeia monograph of derivative spectrophotometry). VII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, 10-14.10.2018, Beograd. Arhiv za farmaciju* 2018; 68: 378-379. **M34**

- 2) **Homšek A**, Jovanović M, Roganović M, Kovačević M, Čulafić M, Vezmar Kovačević S, Vučićević K, Miljković B. *Percepcija farmaceuta o pružanju usluge pacijentima sa glavoboljom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (Pharmacists' perception about providing services to patients with headaches in primary care)*. VIII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, 12-15.10.2022, Beograd. *Arhiv za farmaciju* 2022; 72: 264-265. **M34**
- 3) **Homšek A**, Jovanović M, Miljković B, Vučićević K. *Procena izloženosti pembrolizumabu u različitim subpopulacijama pacijenata upotrebom farmakometrijske simulacije (Assessment of pembrolizumab exposure in different patient subpopulations using pharmacometric simulation)*. VIII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, 12-15.10.2022, Beograd. *Arhiv za farmaciju* 2022; 72: 227-228. **M34**
- 4) **Homšek A**, Marković S, Kralj Đ, Odanović O, Svorcan P, Jovanović M, Vučićević K. *Population pharmacokinetic model of infliximab in patients with fistulising Crohn's disease*. 31st Population Approach Group Europe (PAGE 31), 27 – 30 June 2023; Palexco, A Coruna, Spain, Abstr 10605. **M34**
- 5) Marković S, Kralj Đ, Odanović O, **Homšek A**, Svorcan P, Vučićević K. *Pharmacokinetics and clinical evaluation of vedolizumab based on real-life routine monitoring data in IBD patients*. 18th Congress of ECCO, March 1-4, 2023, Copenhagen, Denmark. *Journal of Crohn's and Colitis* 2023; 17(S1): i925. **M34**
- 6) **Homšek A**, Marković S, Svorcan P, Kralj Đ, Odanović O, Knežević Ivanovski T, Jovanović M, Vučićević K. *External evaluation of selected infliximab population pharmacokinetic models on patients with fistulizing Crohn's disease*. 32nd Population Approach Group Europe (PAGE 32), 25-28 June 2024, Rome, Italy. Abstr 11171. **M34**
- 7) **Homšek A**, Marković S, Jovanović M, Svorcan P, Vučićević K. *Uticaj anemije na koncentracije infliksimaba i ishode lečenja kod pacijenata sa inflamatornim bolestima creva*. *Arhiv za farmaciju* 2025; 75 (S): 27-8. **M34**
- 8) **Homšek A**, Marković S, Svorcan P, Jovanović M, Vučićević K. *Estimation of infliximab clearance in patients with acute severe ulcerative colitis prior to and after achieving clinical remission using a population pharmacokinetic modelling approach*. Population Approach Group Europe (PAGE 33), 4-6 June 2025, Thessaloniki, Greece, Abstr 11472. **M34**

В. Образложење теме докторске дисертације кандидата

1. Научна област:

Фармакокинетика и клиничка фармација

2. Предмет научног истраживања:

Предмет научног истраживања докторске дисертације маг. фарм. спец. Ане Хомшек јесте процена предиктивних перформанси доступних популационих модела инфликсимаба на пацијентима са различитом тежином и фенотипом инфламаторних болести црева, развој популационог фармакокинетичког модела инфилксимаба уз употребу *PRIOR* анализе, као и процена утицаја индивидуалних фармакокинетичких параметара и биомаркера из крви на вероватноћу постизања зацељења слузнице црева, а све у циљу примене добијених резултата за оптимизацију режима дозирања инфликсимаба у свакодневной клиничкој пракси.

3. Научна заснованост предложене теме докторске дисертације:

Инфламаторне болести црева (ИБЦ) представљају хронична системска обољења која укључују запаљење мукозе гастроинтестиналног тракта [1], примарно у колону и танком цреву [2]. Преваленца ИБЦ у свету износи 229,7 на 100000 пацијената. На основу локализације болести и захваћености зида црева, издвајају се два различита ентитета ИБЦ, Кронова болест (КБ) (84,2 на 100000) и нешто чешће заступљен улцерозни колитис (УК) (120,4 на 100000) [3]. Међутим, посебну пажњу треба посветити и пацијентима који имају специфичну, тежу манифестацију претходно поменутих ентитета, акутни тешки УК (АТУК) који се јавља код око 25% пацијената и фистулозну КБ (ФИСТ) код 35% пацијената [4,5].

Како је хронично запаљење слузнице црева главни узрок настанка ИБЦ, терапија је примарно фокусирана на имуносупресивне лекове и/или кортикостероиде – системски или локално, који дугорочно нису довољно ефикасни [6,7]. Појавом моноклонских антитела (мАт), која инхибирају фактор туморске некрозе алфа (ТНФа), успешно је достигнута могућност постизања и одржавања ремисије код већег броја пацијената [8]. Оваква терапија, која циља имунолошки таргет, показала се као успешна управо зато што патогенеза ИБЦ обухвата сложену интеракцију између урођених и стечених ћелија имуног система, цревне васкулатуре и локалних имуномодулатора и цитокина [9].

ТНФа је цитокин кога производе различите ћелије имунског одговора, и показује плеiotропне ефекте на ћелије урођеног и стеченог имунског одговора, као и на претходно поменути локалну васкулатуру [10]. ТНФа повећава експресију адхезионих молекула на васкуларним ендотелним ћелијама ткива доводећи до већег накупљања леукоцита у ткивима [11]. Дакле, овај цитокин препознат је као главни

таргет у терапији пре свега у КБ, од којих је први успех забележен по примени управо инфликсимаба [10].

Инфликсимаб је пречишћено, химерно комбиновано мишје-људско *IgG1k* моноклонско антитело против ТНФ α добијено рекомбинантном ДНК технологијом [2,12]. Брзо формира стабилне комплексе и остварује ефекат блокирањем како солубилног, тако и везивањем за трансмембрански облик ТНФ α чиме прекида биолошку активност и сигналне путеве овог проинфламаторног цитокина [10,13]. Примењује се свим пацијентима у дози од 5 *mg/kg*, при чему је медијана максималне концентрације 118 $\mu\text{g/mL}$, а клиренс инфликсимаба из циркулације приликом примене било које проучаване дозе износи 9,8 *mL/h* [10]. Како је полувреме елиминације из серума од 9,5 дана, мерљиве концентрације инфликсимаба детектоване су у серуму пацијената након 8 недеља по примени лека, док у 12. недељи концентрације више нису биле мерљиве. Ова продужена изложеност, заједно са његовим високим афинитетом за ТНФ α ($K_a = 10^{10} \text{ M}^{-1}$), довела је до ефикасне и продужене блокаде ТНФ α *in vivo*, чиме инфликсимаб пружа ефикасну неутрализацију ТНФ α и следствено инхибицију имунског одговора [10,14]. Пацијенти који нису показали очекивани одговор на терапију имали су исте медијане концентрација лека у серуму одмах по примени, након две и четири недеље у односу на пацијенте који су одговорили на терапију. Минимална концентрација лека у серуму одржавана је између 7 и 10 $\mu\text{g/mL}$ приликом поновљене примене инфликсимаба на 8 недеља [10].

Фармакокинетичко (ФК) популационо моделовање може помоћи у идентификовању главних коваријата које објашњавају уочену интер- и интра-индивидуалну варијабилност [15]. Пошто је лек доступан већ дуго година, у литератури је могуће пронаћи велики број популационих ФК модела. У доступној научној литератури ФК профил инфликсимаба се описује како помоћу једно- тако и помоћу дво-просторног модела. Типичне вредности клиренса инфликсимаба у литератури кретале су се од 0,199 до 0,54 *L/дан* [16,17], али је интеркомпаратментални клиренс био најваријабилнији параметар: од 0,0201 до 7,14 *L/дан* [18,19]. Централни волумен дистрибуције у дво-просторним моделима процењен је на између 1,1 и 5,03 *L* [20,21], и, следствено, нешто већи у једно-просторним моделима (5,2-11,5 *L*) [22,23], док је и волумен дистрибуције периферног простора показао значајну варијабилност (0,844-4,13 *L*) [19,24]. Како доступни ФК модели инфликсимаба показују значајне разлике у процењеним параметрима, а и развијени су на различитим популацијама пацијената (нпр. поједини искључиво код пацијената са УК или КБ) неопходно је утврдити који је модел најадекватнији за употребу код одређених група пацијената и спровести додатну процену њихове применљивости, анализом њихових предиктивних перформанси. Додатно, ниједан од до сада развијених модела није обухватио пацијенте са тежим формама болести (ФИСТ и АТУК), које су клинички захтевније и компликованије за лечење. Тешка

инфламација значајно мења ФК профил инфликсимаба, доводећи до повећаног клиренса лека [25], који је делимично последица интестиналног губитка лека кроз улцерисану слузокожу. Низак албумин, повишен С-реактивни протеин и високо инфламаторно оптерећење повезани су са нижим концентрацијама инфликсимаба након стандардног режима дозирања. Слично, код ФИСТ КБ, ФК инфликсимаба је значајно измењена услед трансмуралне инфламације и присуства фистула, које могу деловати као ФК „одвод“ са повећаним губитком лека. Последице, системске концентрације инфликсимаба су ниже, а иначе су потребне више концентрације него код луминалне болести. Прегледом публикованих радова уочен је значајан проблем недовољне заступљености пацијената са тежим формама болести у доступним фармакометријским моделима [26].

Приликом разматрања тежине болести, пријема у болницу и индикације за операцију, и даље одлучујући фактор представља процена симптома [27], као једноставне и рутинске процене у клиничкој пракси [28]. Главни исход у клиничким студијама, и све више у употреби као циљ терапије у реалној клиничкој пракси, је постизање зацељења мукозе слузнице црева (енгл. *mucosal healing*) које се ендоскопски процењује помоћу стандардизованих клиничких скорова [29–31]. Терапија анти-TNF α мАт представља револуцију у лечењу ИБЦ захваљујући већој ефикасности током индукционе фазе, као и у одржавању зацељења слузнице у поређењу са свим осталим терапијским групама лекова [29–31].

Ендоскопска процена зацељења слузокоже, иако златни стандард за процену активности болести, је ивазивна, често непријатна, а додатно, понекад, и неисплатива што ограничава могућност њеног коришћења у рутинској клиничкој пракси [32]. Постоји све већа потреба за приступачнијим и економичнијим индикаторима за процену активности болести [33]. Серолошки биомаркери, нарочито биомаркери запаљења, који се често користе у клиничкој пракси, лако су доступни и могу открити абнормалности уско повезане са активношћу болести и прогнозом пацијената са ИБЦ [34]. Иако серумски маркери инфламације показују одређену повезаност са ендоскопским налазом код УК, та корелација још увек није довољно снажна за њихову самосталну примену у широкој пракси [35]. Слично томе, примена фекалног калпротектина, упркос позитивним трендовима [36–38], захтева даљу валидацију како би се дефинисали прецизни циљеви за праћење болести. Поједине студије [32,39–42] говоре у прилог коришћењу тромбоцита приликом процене ИБЦ, било њиховог броја, запремине или односа са албумином. Једно истраживање показало је да су пацијенти са већим бројем тромбоцита пре почетка лечења имали мању вероватноћу да постигну ремисију након примене инфликсимаба, што потенцијално издваја тромбоците као предикторе за предвиђање ране ефикасности терапије [43]. Поред хемостазе и тромбозе, све више студија указује на потенцијал тромбоцита у регулацији инфламаторних поремећаја [40].

Иако је претходно наведено да је лечење мАт усмереним на ТНФа веома ефикасно у различитим формама ИБЦ, до неуспеха терапије у облику примарног изостанка одговора, секундарног губитка одговора или секундарно-примарног изостанка одговора може доћи из више разлога, при чему сваки од њих представља посебан терапијски изазов за лекаре [44]. У клиничкој пракси, примарни изостанак одговора на инфликсимаб не треба процењивати пре 8–12 недеље [44], а његова учесталост је прилично варијабилна и, нажалост, чак 10–40% пацијената суочава се са овим проблемом [15,44,45]. Када је у питању појава секундарног губитка одговора, у чијој основи леже запаљенски процес који се може приписати основној ИБЦ или формирање анти-лек антитета која неутралишу активност лека, процењује се током прве године лечења и јавља се код око 30–60% пацијената [15,45].

Стога, на основу свега изнетог, а узимајући у обзир релевантне изворе информација, постоји потреба за проценом предиктивних карактеристика доступних популационих ФК модела инфликсимаба у различитим субпопулацијама пацијената, узимајући у обзир тип и тежину болести у свакодневној клиничкој пракси. Додатно, након карактеризације ФК профила инфликсимаба за сваког индивидуалног пацијента, неопходно је испитати везу између крвних биомаркера, клиренса инфликсимаба и постизања зацељења слузокоже црева. Циљ оваквог интегративног приступа је идентификација релевантног параметра који би, предвиђањем терапијског одговора, могао послужити као неинвазивна алтернатива ендоскопској процени, што тренутно представља један од водећих изазова у пракси.

4. Циљ истраживања:

Предложено истраживање има за први циљ да систематски оцени предиктивне перформансе сваког доступног популационог ФК модела инфликсимаба у предвиђању концентрација лека, коришћењем кључних карактеристика пацијената и доступних концентрација лека у кохорти свих пацијената, као и на четири субпопулације подељене по тежини и фенотипу болести.

Следећи циљ биће да се идентификују и квантификују демографске, биохемијске, клиничке и терапијске карактеристике пацијената које значајно доприносе интер- и интра-индивидуалној варијабилности у кохорти свих пацијената коришћењем приступа нелинеарног моделовања комбинованих ефеката (енгл. *nonlinear mixed effect modeling, NLMEM*) и да се развије популациони ФК модел помоћу *PRIOR* анализе, а на основу доступних података из претходних публикација и сазнања након евалуације.

Затим, биће спроведено испитивање повезаности ФК и параметара изложености инфликсимабу, биомаркера инфламације (С-реактивни протеин, седиментација,

албумин, фекални калпротектин) и клиничких скорова за предвиђање клиничког одговора, посебно ремисије кроз зацељење мукозе.

Као последњи циљ издвојено је коришћење развијених популационих ФК модела и корелацију са одговором за оптимизацију протокола за праћење терапије инфликсимаба, а у сврху прецизног дозирања инфликсимаба и на нивоу субпопулација и на индивидуалном нивоу, као и да би се идентификовали пацијенти који нису осетљиви или су изгубили одговор на лек.

Свеукупно и коначно, циљ је процена потенцијала прецизног дозирања инфликсимаба помоћу модела на различитим субпопулацијама пацијената уз давање препорука за спровођење праћења терапије и концентрација лека у плазми.

5. Методологија научног истраживања:

Етички одбор Универзитетског клиничко-болничког центра „Звездара“ 07.10.2022. год. одлуком број *IRB00009457* одобрио спровођење истраживања на Клиници за гастроентерологију и хепатологију у оквиру пројекта Фонда за науку Републике Србије *„Improving Clinical Outcomes with Precision Dosing in Patients with Inflammatory Bowel Disease Through Investigating Variability of Monoclonal Antibodies Based on Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling“* (акроним: *optYmAb*, број пројекта 6777). За спровођење свих истраживања која се спроводе у оквиру кровног пројекта, дата је сагласност директора клинике 28.09.2022. год. Докторска дисертација проистиче из ретроспективних података за лек инфликсимаб наведеног пројекта Фонда за науку и предвиђена је у оквиру активности дисеминације пројекта. Истраживање у оквиру кровног пројекта је такође одобрено од стране Етичког комитета за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета – Универзитет у Београду 04.10.2022. год. одлуком број 12348/12. Коначно, Етички комитет за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета – Универзитет у Београду такође је одобрио истраживање у оквиру докторске дисертације кандидата маг. фарм. спец. Ане Хомшек, 28.01.2026. год. одлуком број 36/1.

У студију ће бити укључено најмање 100 пацијената са ИБЦ који су лечени на Клиничком одељењу за гастроентерологију и хепатологију, КБЦ „Звездара“ и на терапији су инфликсимабом, а којима је рутински праћена концентрација лека (у 14., 52. недељи и у случају погоршања) и документована у информативном систему болнице. Истраживање ће обухватити пацијенте различите старости, пола, телесне масе, примарне дијагнозе, а који ће бити праћени током трајања терапије, а за анализу одговора на терапију до највише 104 недеље. За прикупљање података о пацијентима користиће се медицинска документација и резултати анализа

одређивања концентрације прикупљени ретроспективно из информационог система болнице. Подаци који ће се користити обухватају:

- демографске карактеристике пацијента (пол, године, телесна маса, висина);
- карактеристике терапије (режим дозирања, фармацеутски облик, временски период од првог увођења лека у терапију, трајање непромењеног режима дозирања, датум и време последње узете дозе лека, датум и време узетог узорка биолошког материјала, концентрације инфликсимаба и укупних анти-лек антитела на инфликсимаб, истовремено примењени лекови у терапији ИБЦ и њихови режими дозирања, подаци о претходној терапији, процена претходног одговора на терапију, подношљивост терапије);
- патолошке карактеристике (дијагноза и историја основне болести, тежина и фенотип болести, праћење тока и реаговања на примењене методе лечења, клинички исход, лабораторијска ремисија, ендоскопска процена);
- доступне вредности биохемијских параметара (комплетна крвна слика, седиментација, C-реактивни протеин, феритин, хемостаза, фекални калпротектин, укупни протеини, албумин, серумски креатинин, итд.), који су део рутинског праћења пацијената;
- вредности одговарајућих клиничких скорова за УК (*Truelove-Witts* индекс активности болести, *Mayo Clinic* индекс), који су део рутинског праћења пацијената;
- вредности одговарајућих клиничких скорова за КБ (*Harvey - Bradshaw* индекс – *HBI*, *Simple Endoscopic Score – Crohn disease - SES-CD*), који су део рутинског праћења пацијената;
- подаци о губитку одговора на инфликсимаб (тип, време у односу на почетак терапије када је наступио).

Анализа података ће се вршити на Катедри за фармакокинетику и клиничку фармацију, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет.

Након прегледа литературе и издвајања свих доступних модела инфликсимаба код пацијената на терапији ИБЦ, сваки модел ће бити репродукован и примењен на податке у програму *NONMEM*[®] (верзија 7.5). Ретроспективно прикупљене концентрације као и демографске карактеристике и карактеристике терапије биће коришћене за процену предвиђања сваког од модела. Пацијенти ће бити подељени и у четири субпопулације на основу фенотипа и тежине болести, што ће резултовати са укупно пет база података: сви пацијенти, АТУК, КБ, ФИСТ и УК. Да би се извршила процена предиктивних перформанси, биће израчунате медијана грешке предвиђања (*MDPE*) и медијана апсолутне грешке предвиђања (*MAPE*) како би се објаснила тачност и прецизност модела, редом. Бајесова процена биће приказана на сличан начин користећи медијану индивидуалне грешке предвиђања (*MDIPE*) и медијану апсолутне индивидуалне грешке предвиђања

(MAIPE). Сви прорачуни биће урађени у програму *Microsoft® Office Excel* (верзија 2108). Дијагностика заснована на симулацији биће извршена израчунавањем нормализоване расподеле грешке предвиђања уз графички приказ у програмском језику *R* (верзија 4.5.1, *R Foundation for Statistical Computing*) у *RStudio* (десктоп верзија *RStudio 2025.09.1+401 "Cucumberleaf Sunflower"*) коришћењем различитих пакета (укључујући *npde*, *tidyverse*, *dplyr*, *ggplot2*).

Пре приступања развоју модела биће спроведена статистичка обрада података употребом пакета у програмском језику *R* (верзија 4.5.1, *R Foundation for Statistical Computing*) у *RStudio®* и програму *Microsoft® Office Excel* (верзија 2108). Анализираће се утицај биомакера запаљења (ниво тромбоцита, хемоглобина, С-реактивног протеина) и утицај претходне примене биолошке терапије на фармакокинетику инфликсимаба и клинички одговор, узимајући у обзир све карактеристике пацијента, болести и терапије. У зависности од расподеле добијених података (процењене тестом *Shapiro-Wilk*) користиће се одговарајући параметарски (Студентов *T* тест, параметарска *ANOVA*) и непараметарски тестови (*Mann-Whitney U* и *Kruskal-Wallis*).

За развој популационог ФК модела примениће се приступ нелинеарног моделовања комбинованих ефеката (софтвер *NONMEM®*, *Pirana®* верзија 24.9.2). Тестираће се једно- и дво-просторни модели уз процену одговарајућих ФК параметра (волумен дистрибуције и клиренс или волумен централног простора, волумен периферног простора, интер-компарментални клиренс и клиренс). Како су минималне концентрације лека део рутинског праћења инфликсимаба на основу којих се не може у потпуности описати ФК лека, биће примењене вредности из изабраног доступног модела у оквиру *PRIOR* анализе података које ће модел похранити додатним подацима. За тестирање варијабилности између пацијената користиће се експоненцијални, док за резидуалну варијабилност пропорционални или комбиновани модел грешке. Приликом процене утицаја фактора варијабилности, везе између ФК параметара и демографских, клиничких или фактора терапије (коваријате) ће се користити аутоматизоване процедуре за коваријате са стандардним критеријумима за укључивање и искључивање фактора у ($p < 0,05$) из модела ($p > 0,01$), редом. Адекватност модела ће бити процењена нумеричком (број значајних места, вредност градијената у последњој итерацији, вредност објективне функције - *OFV*, вредност Ајкејковог критеријума - *AIC*, вредности стандардних грешака процене) и графичком евалуацијом. Финални популациони ФК модел ће бити валидиран техникама интерне валидације. Визуелна предиктивна провера (*VPC*) ће бити урађена на основу 1000 симулација помоћу *Pearl-speaks-NONMEM* модула (*PsN*, верзија 5.2.6) у циљу процене предиктивних перформанси финалног модела.

Графичка обрада података, анализа корелације концентрација са биомаркерима запаљења и клиничким скоровима, примена модела време-до-

догађаја, анализа преживљавања/предвиђања вероватноће клиничког одговора и исхода и *NONMEM* резултата биће урађена у претходно поменутом програмском језику *R* у *RStudio* коришћењем различитих пакета (укључујући *magrittr*, *ggplot2*, *dplyr*, *psych*, *tidyr*, *pROC*, *survival*, *patchwork*, *corrplot*). Додатно, у истом програмском језику биће урађена симулација ФК профила сваког пацијената засебно помоћу пакета *ggplot2* и *dplyr* уз генерисање интерактивног графика помоћу пакета *plotly*.

6. Литература

1. Rutgeerts, P., Vermeire, S. & Van Assche, G. Biological Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 136, 1182–1197 (2009).
2. Guo, Y., Lu, N. & Bai, A. Clinical Use and Mechanisms of Infliximab Treatment on Inflammatory Bowel Disease: A Recent Update. *Biomed Res Int* 2013, 581631 (2013).
3. Heydari, K. *et al.* Global prevalence and incidence of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 18, 132 (2025).
4. Honap, S. *et al.* Acute Severe Ulcerative Colitis Trials: the Past, the Present, and the Future. *Gut* 73, 1763 (2024).
5. Gecse, K. *et al.* Fistulizing Crohn's disease: Diagnosis and management. *United European Gastroenterol J* 1, 206 (2013).
6. Ricart, E., García-Bosch, O., Ordás, I. & Panés, J. Are we giving biologics too late? The case for early versus late use. *World J Gastroenterol* 14, 5523–5527 (2008).
7. Kozuch, P. L. & Hanauer, S. B. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 14, 354–377 (2008).
8. Herrlinger, K. R. & Stange, E. F. Twenty-five years of biologics in IBD: What's all the hype about? *J Intern Med* 290, 806–825 (2021).
9. Shah, B. & Mayer, L. Current status of monoclonal antibody therapy for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 6, 607 (2010).
10. D'Haens, G. R. Infliximab as disease-modifying therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15, 233–237 (2003).
11. Danese, S. *et al.* Adhesion molecules in inflammatory bowel disease: Therapeutic implications for gut inflammation. *Digestive and Liver Disease* 37, 811–818 (2005).
12. Knight, D. M. *et al.* Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 30, 1443–1453 (1993).
13. Rutgeerts, P., Van Assche, G. & Vermeire, S. Optimizing Anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 126, 1593–1610 (2004).
14. Cornillie, F. *et al.* Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 15, 463–473 (2001).

15. Vande Casteele, N. & Gils, A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *J Clin Pharmacol* 55 Suppl 3, S39–S50 (2015).
16. Buurman, D. J., Maurer, J. M., Keizer, R. J., Kosterink, J. G. W. & Dijkstra, G. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with inflammatory bowel disease: Potential implications for dosing in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 42, 529–539 (2015).
17. Brandse, J. F. *et al.* Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate With Response to Infliximab Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 14, 251-258.e2 (2016).
18. Aubourg, A. *et al.* A robust estimation of infliximab pharmacokinetic parameters in Crohn's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 71, 1541–1542 (2015).
19. Dreesen, E. *et al.* Modelling of the relationship between infliximab exposure, faecal calprotectin and endoscopic remission in patients with Crohn's disease. *Br J Clin Pharmacol* 87, 106–118 (2021).
20. Kantasiripitak, W. *et al.* The effect of aging on infliximab exposure and response in patients with inflammatory bowel diseases. *Br J Clin Pharmacol* 87, 3776–3789 (2021).
21. Ternant, D. *et al.* Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit* 30, 523–529 (2008).
22. Petitcollin, A. *et al.* Pharmacokinetic Parameters of Infliximab Influence the Rate of Relapse After De-Escalation in Adults With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Pharmacol Ther* 106, 605–615 (2019).
23. Passot, C. *et al.* The underlying inflammatory chronic disease influences infliximab pharmacokinetics. *MAbs* 8, 1407–1416 (2016).
24. Fasanmade, A. A. *et al.* Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 65, 1211–1228 (2009).
25. Kevans, D., Murthy, S., Mould, D. R. & Silverberg, M. S. Accelerated Clearance of Infliximab is Associated With Treatment Failure in Patients With Corticosteroid-Refractory Acute Ulcerative Colitis. *J. Crohns Colitis* **12**, 662–669 (2018).
26. Démaris, A. *et al.* Ulcerative Colitis and Acute Severe Ulcerative Colitis Patients Are Overlooked in Infliximab Population Pharmacokinetic Models: Results from a Comprehensive Review. *Pharmaceutics* 14, (2022).
27. Dignass, A. *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 6, 991–1030 (2012).
28. Levesque, B. G. *et al.* Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology* 148, 37-51.e1 (2015).
29. Boal Carvalho, P. & Cotter, J. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review. *Drugs* 2017 77:2 77, 159–173 (2017).

30. Vatn, M. H. Mucosal healing: impact on the natural course or therapeutic strategies. *Dig Dis* 27, 470–475 (2009).
31. Chevaux, J. B. *et al.* Mucosal healing with anti-TNF antibodies. *Digestion* 86 Suppl 1, 16–22 (2012).
32. Liu, X. *et al.* Role of serological biomarkers in evaluating and predicting endoscopic activity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 31, (2025).
33. Liu, D., Saikam, V., Skrada, K. A., Merlin, D. & Iyer, S. S. Inflammatory bowel disease biomarkers. *Med Res Rev* 42, 1856–1887 (2022).
34. Sakurai, T. & Saruta, M. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 104, 30–41 (2023).
35. Yoon, J. Y. *et al.* Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 59, 829–837 (2014).
36. Magro, F. *et al.* Histological Outcomes and Predictive Value of Faecal Markers in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Patients Receiving Infliximab. *J Crohns Colitis* 10, 1407–1416 (2016).
37. Guardiola, J. *et al.* Fecal Level of Calprotectin Identifies Histologic Inflammation in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical and Endoscopic Remission. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 12, 1865–1870 (2014).
38. Magro, F. *et al.* Accuracy of Faecal Calprotectin and Neutrophil Gelatinase B-associated Lipocalin in Evaluating Subclinical Inflammation in Ulcerative Colitis—the ACERTIVE study. *J Crohns Colitis* 11, 435–444 (2017).
39. Sobolewska, A., Włodarczyk, M., Stec-Michalska, K., Fichna, J. & Wiśniewska-Jarosińska, M. Mean Platelet Volume in Crohn’s Disease Patients Predicts Sustained Response to a 52-Week Infliximab Therapy: A Pilot Study. *Dig Dis Sci* 61, 542–549 (2016).
40. Voudoukis, E., Karmiris, K. & Koutroubakis, I. E. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach. *World J Gastroenterol* 20, 3180–3190 (2014).
41. Xu, D. *et al.* Platelet-to-albumin ratio as an indicator for Crohn’s disease activity and severity: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 15, (2025).
42. Medina-Medina, R. *et al.* Development of a Prediction Model for Short-Term Remission of Patients with Crohn’s Disease Treated with Anti-TNF Drugs. *Int J Mol Sci* 24, (2023).
43. Shen, H., Xu, C. & Chen, C. [Platelet count predicts therapeutic response of infliximab for active Crohn’s disease]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 45, 81–85 (2016).
44. Ben-Horin, S., Kopylov, U. & Chowers, Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 13, 24–30 (2014).

45. Allez, M. *et al.* Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 4, 355–366 (2010).

7. Очекивани резултати:

Истраживања која су до сада спроведена у овој области су многобројна, али закључци различитих истраживања међусобно се разликују. Додатно, нису издвојене јасне препоруке о спровођењу праћења терапије, терапијском праћењу инфликсимаба, као и о прецизном дозирању помоћу модела, те би, у складу са задатим циљевима истраживања, резултати докторске дисертације требало да обухвате у почетној фази истраживања процене адекватност модела инфликсимаба за коришћење у свакодневној клиничкој пракси у односу на фенотип и тежину болести пацијента уз фармакометријску карактеризацију инфликсимаба на подацима из реалне клиничке праксе. Затим, у наредној фази истраживања, биће испитивани фактори варијабилности и квантификоване интер-индивидуалне и резидуалне варијабилности, као и вероватноћа постизања зацељења мукозе црева као главног циља у терапији различитих облика ИБЦ, како би се постојећи ФК модел/и унапредили.

Следећа фаза испитивања обухватиће процену повезаности крвних биомаркера са ФК инфликсимаба, њихов утицај на вероватноћу постизања зацељења слузнице црева, а све у циљу формирања препоруке за употребу одговарајућих ФК параметара и крвних биомаркера за предвиђање одговора на терапију инфликсимабом уместо ендоскопске процене.

У последњем делу испитивања биће припремљене смернице за употребу и примену терапијског праћења инфликсимаба уз адекватан модел прилагођен фенотипу, тежини ИБЦ уз приказ потенцијала прецизног дозирања помоћу модела (енг. *model-informed precision dosing, MIPD*) као тренутно најефикаснијег приступа за оптимизацију терапије инфликсимабом.

Г. Закључак

Након детаљног прегледа пријаве теме кандидата маг. фарм. спец. Ане Хомшек, а узимајући у обзир тренутна сазнања из научне литературе, предложена докторска дисертација би представљала оригинални научни допринос у популацији пацијената са различитим фенотипом и тежином ИБЦ који су на терапији инфликсимабом. Добиле би се информације о адекватности доступних модела и њиховој примени у свакодневној клиничкој пракси, као и фармакометријска карактеризација инфликсимаба на подацима из

реалне клиничке праксе. Добијени резултати имају потенцијал да допринесу новим сазнањима за праћење пацијената на терапији инфликсимабом, као и препоруке за терапијско праћење лека уз концепт прецизног дозирања помоћу фармакометријског модела, а све у циљу индивидуализације терапије инфликсимабом код пацијената са ИБЦ.

На основу свега изложеног, Комисија оцењује да је предложена тема научно заснована и стручно актуелна и сматра да кандидат маг. фарм. спец. Ана Хомшек испуњава све услове за израду докторске дисертације.

Чланови Комисије предлажу Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета и Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду да прихвати мишљење Комисије и предложену пријаву теме докторске дисертације под називом: **„Развој, предиктивне перформансе и употреба фармакометријских модела инфликсимаба у терапији инфламаторних болести црева“** и одобри кандидату маг. фарм. спец. Ани Хомшек израду докторске дисертације.

Комисија

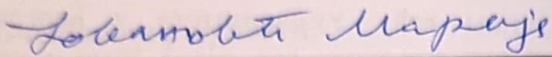
Др сц. Марија Јовановић, ванредни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

Др сц. Сандра Везмар Ковачевић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

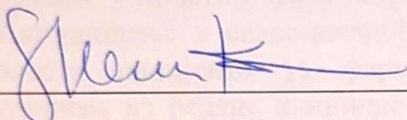
Др сц. Петар Сворцан, редовни професор,
Универзитет у Београду - Медицински факултет;
Универзитетски клиничко-болнички центар „Звездара“

Београд, 18.02.2026.

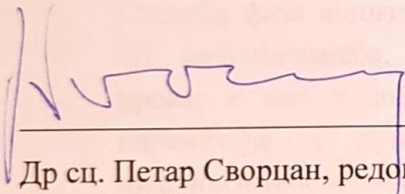
Комисија



Др сц. Марија Јовановић, ванредни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет



Др сц. Сандра Везмар Ковачевић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет



Др сц. Петар Сворцан, редовни професор,
Универзитет у Београду - Медицински факултет;
Универзитетски клиничко-болнички центар „Звездара“

Београд, 18.02.2026.



Већа научних области медицинских наука

Универзитет у Београду

На седници Већа научних области медицинских наука одржаној 16. септембра 2025. године, а у вези са дописом Етичког одбора Србије број: 500-01-1483/2025-01 од 16.9.2025. године, чланови Већа научних области медицинских наука закључили су да је неопходно затражити од Фармацеутског факултета доказе о постојању одлука етичких одбора здравствених установа и одлука Етичке комисије факултета, за кандидате чија истраживања укључују пацијенте и/или њихов биолошки материјал, у циљу једнообразног поступања чланова Већа у односу на све кандидате.

У вези са тим изјављујемо да докторска дисертација кандидата **маг. фарм. спец. Ане Хомшек** под називом „Развој, предиктивне перформансе и употреба фармакометријских модела инфликсимаба у терапији инфламаторних болести црева“ **поседује етичке дозволе** Етичког одбора Универзитетског клиничко-болничког центра „Звездара“, као и Етичког комитета Фармацеутског факултета - Универзитет у Београду, које се достављају уз овај допис.

Ментори:

1. Др сц. Катарина Вучићевић, редовни професор. Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет, Катедра за фармакокинетику и клиничку фармацију

2. Др сц. Срђан Марковић, доцент, Универзитет у Београду - Медицински факултет, Универзитетски клиничко-болнички центар „Звездара“

Београд, 18.02.2026.

проф. др Наташа Богавац Станојевић

Деканица Фармацеутског факултета - Универзитета у Београду

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
Војводе Степе 450
11000 Београд
Бр. 36/1
Датум: 28.01.2026.

На основу члана 19. Правилника о раду Етичког комитета за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета у Београду, Етички комитет за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета у Београду на седници одржаној 27.01.2026. године, донео је

О Д Л У К У

ДАЈЕ СЕ САГЛАСНОСТ за спровођење истраживања магистра фармације Ане Хомшек, под називом: "Развој, предиктивне перформансе и употреба фармакометријских модела инфликсимаба у терапији инфламаторних болести црева", у циљу израде докторске дисертације.

Ментори су проф. др Катарина Вучићевић, редовни професор на Катедри за фармакокинетику и клиничку фармацију са Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета и доц др Срђан Марковић, доцент са Универзитета у Београду - Медицинског факултета.

Одлуку доставити: подносиоцу захтева, ментору, председнику Комитета, секретару, Одсеку за правне и опште послове, Одсеку за наставу и студентска питања и Архиви.

ПРЕДСЕДНИК ЕТИЧКОГ КОМИТЕТА
ЗА БИОМЕДИЦИНСКА ИСТРАЖИВАЊА
Проф. др Александра Стефановић



Etički odbor je konstituisan i funkcioniše u skladu sa načelima ICH-GCP i lokalnom zakonskom regulativom.

Dimitrija Tucovića 161, 11000 Belgrade, Serbia
Tel: +381 11 30 88 672, fax: +381 11 30 88 673, e-mail: etikain@mts.rs

Members of the Ethics Board:

Doc dr Tatjana Damjanović, Nephrologist, Chairman LEC
Prof. dr Nataša Marković-Nikolić, Cardiologist, member
Prof. dr Teodora Beljić-Živković, Endocrinologist, member
Dr Srđan Marković, Gastroenterologist, member
Ass. dr Radoslav Aščerić, Surgery, member
Nenad Radić, Lawyer, external member
Slavko Babić, Lawyer, external member
Aleksandra Jeličić, Secretary LEC

ODLUKA ETIČKOG ODBORA
Glavni istraživači: Dr Srđan Marković

U sredu 05.10.2022 održana je elektronska sednica Etičkog odbora KBC "Zvezdara" na kojoj je razmatrana kompletna dokumentacija radi odobrenja sprovođenja dole navedenih kliničkih istraživanja. Na sednici su prisustvovali Predsednik Etičkog odbora, Doc dr Tatjana Damjanović i članovi Etičkog odbora: Prof. dr Teodora Beljić-Živković, Dr Srđan Marković, Ass. dr Radoslav Aščerić i Slavko Babić, koji su nakon razmotranja dokumentacije koja je data na uvid odobrili sprovođenje predloženih kliničkih studija. Član Etičkog odbora, dr Srđan Marković nije glasao za ovaj zahtev obzirom da je on podnosilac Molbe Etičkom odboru dok Nenad Radić, dip.pravnik nije odgovorio na Upit u predviđenom roku.

Istraživanje pod nazivom *Poboljšanje kliničkih ishoda kod pacijenata sa inflamatornom bolešću creva preciznim doziranjem monoklonskih antitela kroz ispitivanje njihove varijabilnosti upotrebom populacionog farmakokinetičko-farmakodinamičkog modelovanja* (engl. Improving Clinical Outcomes with Precision Dosing in Patients with Inflammatory Bowel Disease Through Investigating Variability of Monoclonal Antibodies Based on Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling, akronim: optYmAb), koje se sprovodi u okviru saradnje Katedre za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta i Kliničkog odeljenja za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničko bolničkog centra Zvezdara. Istraživanje bi bilo sprovedeno u okviru projekta programa PRIZMA, Fonda za nauku Republike Srbije (ukoliko predlog Projekta dobije finansiranje). U studiji će biti uključeni pacijenti (maksimalno 400) kojima je postavljena dijagnoza Kronove bolesti ili ulceroznog kolitisa. Nakon informisanog pristanka, pacijenti će biti uključeni u studiju. Prikupljanje uzoraka biće sprovedeno na Kliničkom odeljenju za gastroenterologiju i hepatologiju, Kliničko bolničkog centra Zvezdara, a prema Protokolu koji se prilaže. Farmakostatistička analiza podataka će se sprovesti na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutskog fakulteta - Univerzitet u Beogradu.

Glavni istraživač projekta je prof. dr Katarina Vučićević sa Katedre za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutskog fakulteta - Univerzitet u Beogradu.
Rukovodioci radnih paketa kliničkog dela projekta su: doc. dr Srđan Marković, Kliničkog odeljenja za gastroenterologiju i hepatologiju, šef odseka za gastroenterologiju, Kliničko bolničkog centra Zvezdara, i prof. dr Petar Svorcan, Načelnik Kliničkog odeljenja za gastroenterologiju i hepatologiju i direktor Kliničko bolničkog centra Zvezdara.

Na razmatranje je podneta sva potrebna dokumentacija koja je tražena i na osnovu koje se donela odluka Etičkog odbora.

Lokalni Etički odbor koji je konstituisan i radi po načelima i principima ICH-GCP, predmetno kliničko istraživanje je ocenio etički podobnim i odobrio sprovođenje istog.

Datum: 07.10.2022.g

Predsednik Etičkog odbora

Doc dr Tatjana Damjanović



Датум: 28.09.2022.

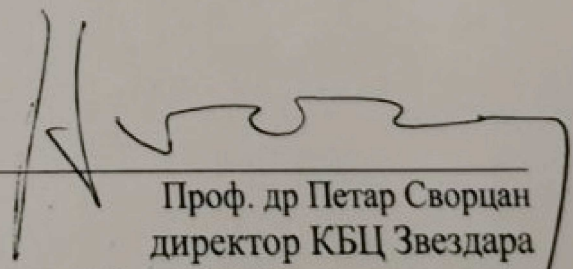
Предмет: Сагласност за спровођење истраживања у оквиру ПРИЗМА позива

Сагласан сам за истраживање *Побољшање клиничких исхода код пацијената са инфламаторном болешћу црева прецизним дозирањем моноклонских антитела кроз испитивање њихове варијабилности употребом популационог фармакокинетичко-фармакодинамичког моделовања* (енгл. *Improving Clinical Outcomes with Precision Dosing in Patients with Inflammatory Bowel Disease Through Investigating Variability of Monoclonal Antibodies Based on Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling*, акроним: *optYmAb*), које се спроводи у оквиру сарадње Катедре за фармакокинетику и клиничку фармацију, Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета и Клиничког одељења за гастроентерологију и хепатологију Клиничко болничког центра Звездара. Истраживање би било спровођено у оквиру пројекта програма ПРИЗМА, Фонда за науку Републике Србије (уколико предлог Пројекта добије финансирање).

У студији ће бити укључени пацијенти (максимално 400) којима је постављена дијагноза Кронове болести или улцерозног колитиса. Након информисаног пристанка, пацијенти ће бити укључени у студију. Прикупљање узорака биће спроведено на Клиничком одељењу за гастроентерологију и хепатологију, Клиничко болничког центра Звездара, а према Протоколу који се прилаже. Фармакостатистичка анализа података ће се спровести на Катедри за фармакокинетику и клиничку фармацију, Фармацеутског факултета - Универзитет у Београду.

Главни истраживач пројекта је проф. др Катарина Вучићевић са Катедре за фармакокинетику и клиничку фармацију, Фармацеутског факултета - Универзитет у Београду.

Руководиоци радних пакета клиничког дела пројекта су: доц. др Срђан Марковић, Клиничког одељења за гастроентерологију и хепатологију, шеф одсека за гастроентерологију, Клиничко болничког центра Звездара, и проф. др Петар Сворцан, Начелник Клиничког одељења за гастроентерологију и хепатологију и директор Клиничко болничког центра Звездара.



Проф. др Петар Сворцан
директор КБЦ Звездара
Начелник Одељења за гастроентерологију и хепатологију
КБЦ Звездара, Београд

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
Војводе Степе 450
11000 Београд
Бр. 2348/22
Датум: 4.10.2022.


На основу члана 19. Правилника о раду Етичког комитета за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета у Београду, Етички комитет за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета у Београду на седници одржаној 30.09.2022. године, донео је

ОДЛУКУ

ДАЈЕ СЕ САГЛАСНОСТ за спровођење истраживања под називом "Побољшање клиничких исхода код пацијената са инфламаторном болешћу црева прецизним дозирањем моноклонских антитела кроз испитивање њихове варијабилности употребом популационог фармакокинетичко-фармакодинамичког моделовања", (eng. Improving Clinical Outcomes with Precision Dosing in Patients with Inflammatory Bowel Disease Through Investigating Variability of Monoclonal Antibodies Based on Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling, акроним: optYmAb).

Подносилац захтева за добијање сагласности из става 1. ове одлуке је проф. др Катарина Вучићевић, редовни професор са Катедре за фармакокинетику и клиничку фармацију, са Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета.

Одлуку доставити: подносиоцу захтева, председнику Комитета, секретару, шефу Одсека за правне и опште послове, Одсеку за наставу и студентска питања и Архиви.

ПРЕДСЕДНИК ЕТИЧКОГ КОМИТЕТА
ЗА БИОМЕДИЦИНСКА ИСТРАЖИВАЊА
Проф. др Иван Станковић


УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

Посл.број: 3/123

Дана 25.09.2023. године

На основу Статута Универзитета у Београду, продекан Факултета је дана 25.09.2023. године, донела

ОДЛУКУ

ОДОБРАВА се АНИ ХОМШЕК, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. 21/17, продужетак рока за завршетак студија за школску 2023/2024.

Образложење

АНА ХОМШЕК, студент на студијском програму ДАС – **Фармакокинетика и клиничка фармација**, поднела је захтев бр. 3/123 од 25.09.2023. године продекану Факултета да јој се одобри продужетак рока за завршетак студија.

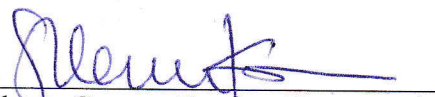
Продекан Факултета је разматрала захтев 25.09.2023. године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против ове одлуке именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Одлуку доставити: Именованој-ом, декану и Одсеку за наставу и студентска питања.

ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ
НАСТАВУ
И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ




Проф. др Сандра Везмар Ковачевић

Ани Комшек
5.10.2023.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

Посл.број: 5/121

Дана 20.09.2024. године

На основу Статута Универзитета у Београду, продекан Факултета је дана 20.09.2024. године, донела

ОДЛУКУ

ОДОБРАВА се ХОМШЕК АНИ, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр.21/2017, **МИРОВАЊЕ ПРАВА И ОБАВЕЗА** у школској 2024/2025.

Образложење

ХОМШЕК АНА, студент на ДАС – Фармакокинетика и клиничка фармација, поднела је захтев број 5/121 од 20.09.2024. године продекану Факултета да јој се одобри **МИРОВАЊЕ ПРАВА И ОБАВЕЗА** у школској 2024/2025.

Продекан Факултета је разматрала захтев 20.09.2024. године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против ове одлуке именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Одлуку доставити: Именованој-ом, декану и Одсеку за наставу и студентска питања.

10. 2024

Ана Комарец



ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ
НАСТАВУ
И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ

Сандра Везмар Ковачевић

Проф. др Сандра Везмар Ковачевић

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
Посл.број: 3/174
Дана 14.11.2025. године

На основу Статута Универзитета у Београду, продекан за последипломску наставу и континуирану едукацију Факултета је дана 14.11.2025. године, донела

О Д Л У К У

ОДОБРАВА се АНИ ХОМШЕК, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. 21/2017, продужетак рока за завршетак студија у школској 2025/2026 години.

Образложење

АНА ХОМШЕК, студент на студијском програму ДАС – Фармакокинетика и клиничка фармација, поднела је захтев заведен под пословним бројем 3/174 од 10.11.2025. године продекану за последипломску наставу и континуирану едукацију Факултета да јој се одобри продужетак рока за завршетак студија у школској 2025/2026 години.

Продекан а последипломску наставу и континуирану едукацију Факултета је разматрала захтев 14.11.2025.године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против ове одлуке именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Одлуку доставити: студенту, Одсеку за наставу и студентска питања.

ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ
НАСТАВУ
И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ



Душанка Крајновић
Проф. др Душанка Крајновић