

Факултет Фармацеутски

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

01 број 839/1-1

Већу научних области
медицинских наука

(Број захтева)

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

09.04.2026.

(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:

„Анализа нежељених догађаја адалимумаба и ведолизумаба и динамике њихове појаве код болесника са запаљењским болестима црева“

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Фармацеутске науке

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

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

МИЛАШИНОВИЋ (БОБАН) БОЈАНА

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет одбране у Београду – Војномедицинска академија – Медицински факултет
студијски програм: Интегрисане академске студије Медицине

3. Година дипломирања: 2016.

4. Година уписа на докторске студије: 2021.

5. Назив студијског програма
докторских студија:

Докторске академске студије, Фармацеутске науке

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, Универзитет у Београду - Медицински факултет, Универзитетски клиничко-болнички центар „Звездара“ (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 05.03.2026. 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 839/1
09.04.2026. 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 09.04.2024. године, донело је

О Д Л У К У

ПРИХВАТА СЕ извештај Комисије за оцену испуњености услова кандидата **др. мед. Бојане Милашиновић** и научне заснованости теме за израду докторске дисертације под насловом:

„Анализа нежељених догађаја адалимуаба и ведолизумаба и динамике њихове појаве код болесника са запаљењским болестима 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 Београд - Фармацеутски факултет (ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација);
- 2) Др сц. Срђан Марковић, доцент, Универзитет у Београду – Медицински факултет, Универзитетски клиничко-болнички центар „Звездара“ ((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 др мед. Бојане Милашиновић 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 05.03.2026. године, донело је одлуку о именовану Комисије за писање извештаја о оцени испуњености услова кандидата др мед. Бојане Милашиновић и научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: **„Анализа нежељених догађаја адалимумаба и ведолизумаба и динамике њихове појаве код болесника са запаљењским болестима 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. Сандра Везмар Ковачевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација)
- 2) Др сц. Бранислава Миљковић, 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 и према критеријумима за процену подобности теме, чланови Комисије подносе Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија кандидата

Бојана Милашиновић је рођена 10. августа 1991. године у Обреновцу, где је завршила основну школу и гимназију као носилац Вукове дипломе и као ученик генерације. Током основног и средњег образовања освојила је бројне награде на републичким такмичењима из хемије и физике, а била је и учесник семинара из области хемије у Истраживачкој станици Петница. Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране уписала је 2010. године и дипломирала 2016. године, са просечном оценом 9,91. Током школовања била је добитник бројних стипендија Фонда за младе таленте. Такође је учествовала на националним студентским конгресима из области биомедицинских наука и током студија објавила научни рад из области анестезиологије и интензивне медицине.

Стручни испит положила је 2017. године, након чега се исте године запослила као лекар опште праксе у Војсци Србије. Радила је и као клинички лекар у Специјалној болници *Свети Вуд*, а од 2018. године запослена је у компанији *PrimeVigilance* на позицији лекара за фармаковигиланцу. Докторске студије на Катедри за фармакокинетику и клиничку фармацију, Фармацеутски факултет – Универзитет у Београду уписала је 2021. године. Током докторских студија наставила је рад у компанији *PrimeVigilance* као старији лекар за фармаковигиланцу од 2021. године, и као Сарадник директора Одељења лекара за фармаковигиланцу од 2024. године. У оквиру компаније *PrimeVigilance* примарно се бави медицинском проценом пријава нежељених догађаја, припремом агрегатних извештаја за различита регулаторна тела, као и детекцијом и евалуацијом безбедносних сигнала. Поред наведеног, обавља улогу руководиоца тима лекара, као и интерног тренера за *MedDRA* кодирање и рад у *Argus* бази података. Присутствовала је следећим међународним научним скуповима и конференцијама из области фармације и фармаковигиланце: *World Conference on Pharmaceutical Chemistry and Clinical Research* (Валенсија, новембар 2019), *11th Biennial Signal Detection Conference (Drug Safety Research Unit, Лондон, јун 2022 – онлајн)*, *World Drug Safety Congress Europe* (Амстердам, октобар 2023), *European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2024* (Барселона, септембар 2024) и *European Pharmacovigilance Congress* (Милано, новембар 2024 и новембар 2025 – онлајн).

Б. Објављени радови и саопштења кандидата

Др мед. Бојана Милашиновић објавила је 1 рад у водећем међународном часопису категорије M21a:

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. *Pharmaceuticals*. 2025 Jul 28;18(8):1127. doi:10.3390/ph18081127. – *Pharmacology & Pharmacy (51/352), M21a, ИФ 4,8*.

В. Образложење теме докторске дисертације кандидата

1. Научна област

Фармакокинетика и клиничка фармација

2. Предмет научног истраживања

Предмет научног истраживања докторске дисертације др мед. Бојане Милашиновић је анализа нежељених догађаја (НД) адалимумаба и ведолизумаба и процена утицаја демографских, клиничких и фактора терапије на динамику појаве НД код болесника са запаљењским болестима црева у условима реалне клиничке праксе, као и анализа података из базе спонтаних пријава НД (*FDA Adverse Event Reporting System - FAERS*) у циљу идентификације потенцијалних безбедносних сигнала повезаних са адалимумабом и ведолизумабом.

3. Научна заснованост предложене теме докторске дисертације

Запаљењске болести црева представљају групу хроничних, запаљењских, идиопатских обољења, која превасходно захватају гастроинтестинални тракт, а основни фенотипови су Кророва болест и улцерозни колитис. Сматра се да запаљењске болести црева настају као последица неадекватне активације имунолошког система против нормално присутних микроорганизама код генетски предиспонираних особа (1). Са глобалном преваленцом која премашује 6,8 милиона случајева и тенденцијом раста инциденце у свим регионима, запаљењске болести црева представљају значајан изазов за здравствене системе широм света (2).

Фактор туморске некрозе алфа (*TNF-α*) представља централни медијатор запаљења у патогенези запаљењских болести црева (3), при чему су повишене концентрације забележене у цревној слузокожи оболелих (4). Развој анти-*TNF-α* терапије значајно је унапредио лечење и утицао на клинички ток запаљењских болести црева. Један од најважнијих представника ове групе лекова је адалимумаб, потпуно хуманизовано

моноклонско антитело које се везује за *TNF- α* , инхибира његову активност и тиме смањује запаљењски одговор (5). Адалимумаб је одобрен од стране Америчке агенције за храну и лекове (енгл. *Food and Drug Administration, FDA*) за лечење Кронове болести 2007. године и за лечење улцерозног колитиса 2012. године (6). Ефикасност адалимумаба у индукцији и одржавању ремисије доказана је у бројним клиничким студијама код умерених до тешких облика Кронове болести (7-10) и улцерозног колитиса (11-13). Опсежни подаци из клиничких испитивања и мета-анализа указују на повољан безбедносни профил адалимумаба код болесника са умереним до тешким обликом Кронове болести и улцерозног колитиса. Учесталост НД, озбиљних НД и НД који су довели до прекида лечења била је слична или нижа него у плацебо групи током фазе индукције и фазе одржавања, а током дуготрајне примене нису детектовани нови безбедносни сигнали (7-18). Ипак, као и код осталих имуносупресивних терапија, инфекције представљају најчешће НД, док озбиљнији ефекти, као што су малигнитети, јесу ретки, али клинички значајни, посебно код болесника који су истовремено на имуносупресивној терапији (14,19,20).

Иако су анти-*TNF- α* лекови довели до значајног напретка у лечењу запаљењских болести црева, више од 30% болесника не постиже терапијски одговор на почетку лечења, а преко 40% изгуби иницијално постигнут одговор (21). У циљу веће селективности терапијског дејства и смањења могућности настанка системских нежељених ефеката, развијен је ведолизумаб, хуманизовано моноклонско *IgG1* антитело које селективно инхибира $\alpha4\beta7$ интегрин, и на тај начин блокира миграцију лимфоцита у гастроинтестинални тракт (22). Блокирањем интеракције $\alpha4\beta7$ интегрин са молекулом адхезије ћелија слузокоже 1 (енгл. *Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1, MAdCAM-1*), који се налази на ендотелу цревних крвних судова, ведолизумаб смањује запаљење на нивоу црева без значајног ефекта на системски имунски одговор (23). Ведолизумаб је одобрен од стране *FDA*-а 2014. године на основу резултата *GEMINI* студија (*GEMINI 1* – за улцерозни колитис, *GEMINI 2* и *3* – за Кронову болест), које су доказале његову клиничку ефикасност и повољан безбедносни профил (24-27). Дугорочна безбедност ведолизумаба потврђена је и кроз *GEMINI LTS* студију (28). Мали број студија директно упоређују безбедносне профиле адалимумаба и ведолизумаба, а једна од значајнијих је *VARSITY* студија, двоструко слепа, директно упоредна, рандомизована студија која је показала да је лечење ведолизумабом било повезано са нижом учесталošћу укупних и озбиљних инфекција у поређењу са адалимумабом код болесника са улцерозним колитисом (29).

Иако су клиничка испитивања од суштинског значаја за добијање регулаторних одобрења, она имају одређена ограничења. Спроводе се у строго контролисаним условима, на хомогеној популацији болесника, уз јасно дефинисане критеријуме укључивања и искључивања испитаника. Насупрот томе, у реалној клиничкој пракси, и адалимумаб и ведолизумаб примењују се код већег броја болесника, различитих животних доби, са различитим коморбидитетима и претходним терапијама, који често нису заступљени у испитиваним групама у клиничким студијама (30). Такође, безбедносни профил ових лекова може варирати у зависности од фазе лечења, будући да

се поједини НД испољавају током индукционе фазе, док се други јављају током фазе одржавања терапије.

Услед ових ограничења, све више се истиче значај доказа из реалне клиничке праксе (енгл. *real-world evidence, RWE*) и постмаркетиншког праћења лекова кроз системе фармаковигиланце. Студије из реалне клиничке праксе, као што су опсервационе кохортне анализе и регистри болесника, омогућавају процену не само безбедности и ефикасности ових терапија у стварним условима лечења, већ и њихово међусобно поређење у хетерогеној популацији болесника, што има директну примену у доношењу терапијских одлука. Такође, анализа безбедности на основу података из реалне клиничке праксе може помоћи у идентификацији ретких или касно насталих НД, који често могу остати непрепознати у клиничким студијама. Ови подаци су драгоцени, али нажалост често нису систематично прикупљани.

Безбедносни профил адалимумаба након стављања у промет детаљно је испитиван у оквиру *PYRAMID* регистра, проспективне, опсервационе студије у трајању од шест година, која је обухватила преко 5000 болесника. Резултати нису показали нове безбедносне сигнале, а учесталост лимфома била је нижа од очекиване у општој популацији (31). Ови налази су у складу са резултатима више опсервационих студија, које додатно потврђују безбедносни профил адалимумаба установљен током клиничких студија (32-37). Такође, постмаркетиншка анализа безбедности ведолизумаба, коју је спровела компанија *Takeda* на основу података из своје глобалне базе пријава НД, показала је да је безбедносни профил овог лека у складу са резултатима дугорочне студије *GEMINI LTS* (38). Систематски преглед и мета-анализа опсервационих студија потврдили су повољан профил безбедности ведолизумаба, уз ниску учесталост озбиљних инфекција (39).

Ипак, наставак праћења безбедности након стављања лека у промет остаје од великог значаја, посебно код хроничних обољења као што су запаљењске болести црева, где је лечење најчешће дуготрајно. Поред идентификације НД, све већи значај има и процена временске динамике њихове појаве, као и процена утицаја различитих варијабли на динамику њихове појаве током времена, у циљу препознавања болесника са повећаним ризиком од развоја НД. Испитивање временске динамике настанка НД, у односу на демографске и клиничке карактеристике болесника, као и параметре терапије, представља важан аспект процене ризика. С обзиром на то да постоји релативно мали број публикација које систематски испитују утицај клиничких, демографских и фактора терапије на временску динамику појаве најчешћих НД у клиничкој пракси, оваква анализа може допринети детаљнијем разумевању безбедносног профила адалимумаба и ведолизумаба и идентификацији подгрупа болесника са већим ризиком. Варијабла чији ће потенцијални утицај на временску динамику настанка НД бити испитиван је и концентрација адалимумаба у серуму непосредно пре примене наредне дозе, уз информације о стварању антитела на лек. Иако досадашње студије нису показале корелацију између нивоа лека и учесталости нежељених ефеката, доступни подаци су ограничени (40,41).

Недавна истраживања указују на значај комбиновања активних и пасивних метода фармаковигиланце како би се адекватно оценио безбедносни профил анти-*TNF-α* лекова (42). Базе спонтаног пријављивања, као што је *FAERS* (енгл. *FDA Adverse Event Reporting System*), јесу важан извор података за постмаркетиншко праћење безбедности (43). Иако ове базе омогућавају детекцију нових безбедносних сигнала, оне имају ограничења. Карактерише их значајан степен непријављивања, селективно и одложено пријављивање, при чему квалитет и комплетност извештаја знатно варирају. Додатно, изостају подаци о укупној изложености болесника леку, што онемогућава израчунавање инциденце НД. Стога се сигнали уочени у овим базама морају тумачити критички, јер могу одражавати утицај основне болести, коморбидитета или пристрасности у пријављивању, а не последицу ефекта самог лека. Упркос ограничењима база спонтаног пријављивања, истовремена анализа података из ових база и континуирано праћење безбедности лекова у реалним клиничким условима, омогућавају потпунију процену безбедносног профила лекова и могу допринети индивидуализацији терапијских стратегија у лечењу запаљењских болести црева.

4. Циљ истраживања

Предложено истраживање има следеће циљеве:

- анализу НД повезаних са применом адалимумаба код болесника са запаљењским болестима црева у реалним условима клиничке праксе.
- испитивање временске динамике појаве НД и утицај демографских и клиничких карактеристика болесника и фактора терапије на временску динамику појаве најчешћих НД код болесника лечених адалимумабом.
- анализа НД повезаних са применом ведолизумаба код болесника са запаљењским болестима црева у реалним условима клиничке праксе.
- испитивање временске динамике појаве НД и утицај демографских и клиничких карактеристика болесника и фактора терапије на временску динамику појаве најчешћих НД код болесника лечених ведолизумабом.
- поређење безбедносних профила адалимумаба и ведолизумаба код болесника са запаљењским болестима црева.
- процена да ли пријављени НД из реалних клиничких кохорти представљају потенцијалне безбедносне сигнале за адалимумаб и ведолизумаб кроз анализу података из базе спонтаних пријава НД (*FAERS*), са посебним фокусом на идентификацију догађаја који нису наведени као очекивани у званичним упутствима за прописивање лека.

5. Методологија научног истраживања

Истраживање у оквиру докторске дисертације је део истраживања у оквиру кривог 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*), које је одобрено од стране Етичког одбора Универзитетског медицинског центра „Звездара“ одлуком број *IRB00009457* од 07.10.2022. год. и од стране Етичког комитета за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета – Универзитет у Београду, одлуком број 12348/12 од 04.10.2022. год. Руководилац *optYmAb* пројекта је проф. др Катарина Вучићевић, један од ментора дисертације, док је други ментор доц. др Срђан Марковић руководио два радна пакета у оквиру пројекта. У питању је истраживање које проистиче из ретроспективних података о безбедности за лекове адалимумаб и ведолизумаб код болесника са запаљењским болестима црева лечених адалимумабом или ведолизумабом у Универзитетском клиничко-болничком центру „Звездара“ у Београду, Република Србија. Додатно, Етички комитет за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета – Универзитет у Београду је одлуком број 348/2 од 26.03.2026. дао сагласност на тему докторске дисертације ослањајући се на претходна одобрења и достављену документацију.

У студију ће бити укључени сви пунолетни болесници који су примали терапију адалимумабом или ведолизумабом, у фазама индукције и одржавања, док ће труднице и дојиље бити искључене из студије. Болесници који су примали адалимумаб биће анализирани као једна кохорта, а болесници који су примали ведолизумаб као друга. У анализу ће бити укључено најмање 200 болесника на терапији адалимумабом и најмање 100 болесника који су примали ведолизумаб. Болесници ће бити праћени од датума увођења терапије, током целокупног периода лечења, до датума прекида терапије или до датума последњег доступног клиничког извештаја, уколико терапија у том тренутку није била прекинута.

Прикупљаће се следеће карактеристике болесника из доступних извештаја: демографски подаци (старост у тренутку започетог лечења, пол, старост у моменту постављања дијагнозе), клиничке карактеристике (основна дијагноза (улцерозни колитис или Кророва болест), присуство екстраинтестиналних манифестација (ЕИМ) у време иницирања терапије, број коморбидитета, присуство и обим ресекције, *Mayo* скор, присуство стоме, присуство перианалне болести, информације да ли се болесник налази у клиничкој, лабораторијској и ендоскопској ремисији), као и подаци о терапији (доза, концентрација, фаза терапије (индукција или одржавање), информација да ли је лек оригинатор или биосимилар, претходне терапије (имуносупресиви, кортикостероиди и *TNF- α* инхибитори), претходно прекинуте терапије и разлози прекида (укључујући НД), као и конкомитантна терапија (имуносупресиви и/или кортикостероиди).

Према дефиницијама фармаковигиланце, НД је свака неповољна медицинска појава, без обзира на узрочну повезаност са леком, док се нежељена реакција односи на НД за који се сматра да је у вези са применом лека. У оквиру ове студије, сви НД, без обзира

на узрочност, биће регистровани на основу доступних болничких извештаја. Симптоми погоршања основне болести (улцерозног колитиса или Кронове болести) неће се сматрати НД. Све нове ЕИМ које се појаве након иницирања терапије, а нису биле присутне на почетку, биће евидентиране.

Време изложености леку ће се рачунати као период од прве дозе до прекида терапије или последњег доступног медицинског извештаја, уколико терапија до тог тренутка није била прекинута. Учесталост НД и нових ЕИМ ће се изразити као број догађаја на 100 пацијент-година изложености, одвојено за групу болесника који су примали адалимумаб и за групу која је примала ведолизумаб.

Сви НД и нове ЕИМ ће бити кодирани коришћењем *MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)*, стандардизоване медицинске терминологије коју је развио *International Council for Harmonisation (ICH)*, а којом управља *Maintenance and Support Services Organization (MSSO)* (44). *MedDRA* се користи за кодирање медицинских појмова, укључујући НД, кроз све фазе развоја лека. *MedDRA* има хијерархијску структуру, са *Lowest Level Terms (LLTs)* на најнижем нивоу, затим *Preferred Terms (PTs)*, *High Level Terms (HLTs)*, *High Level Group Terms (HLGTs)*, и на врху хијерархије *System Organ Classes (SOCs)*. Један *PT* може припадати више од једној *SOC* категорији, али се увек једна од њих дефинише као примарна *SOC*. У овој студији, приликом анализе, у обзир ће се узимати само примарна *SOC* класификација сваког *PT*-а. *MedDRA* база се ажурира два пута годишње, а у овом истраживању ће се користити верзија актуелна у тренутку обраде података. Затим ће се за сваки догађај процењивати да ли је наведен као очекивано НД у званичној документацији о леку.

У циљу процене да ли НД и ЕИМ, идентификоване у кохортама болесника из реалне праксе, представљају потенцијалне сигнале безбедности, биће спроведена и одвојена анализа диспропорционалности за адалимумаб и за ведолизумаб, на основу података из *FAERS* базе. Користиће се *OpenVigil 2.1* (45), алат отвореног приступа за анализу података о фармаковигиланци. Анализа диспропорционалности биће спроведена да би се проценило да ли је неки од пријављених НД на *MedDRA PT* нивоу несразмерно високо заступљен у бази података *FAERS* (46).

У анализу ће бити укључени извештаји у којима је испитивани лек означен као „осумњичени примарни лек“ (енгл. *primary suspect*). За адалимумаб, временски оквир ће обухватити период од 1.1.2007. до 31.12.2025, а за ведолизумаб период од 1.1.2014. до 31.12.2024. (узевши у обзир време одобрења ових лекова од стране *FDA* и време обраде података). Референтна позадина ће бити цела *FAERS* база података за горе наведене временске периоде, без икаквих ограничења. Фреквентистичке методе, однос пропорционалног пријављивања (енгл. *Proportional Reporting Ratio, PRR*) и однос шанси пријављивања (енгл. *Reporting Odds Ratio, ROR*) ће се користити за израчунавање диспропорционалности (47). Ове методе се заснивају на 2x2 контингентним табелама које упоређују уочени број комбинација лек–НД од интереса са свим осталим лековима и догађајима у бази података (47). Користиће се следеће формуле за израчунавање *PRR* и *ROR* које подразумевају следеће (47):

$$PRR = \frac{a \cdot (c + d)}{c \cdot (a + b)}$$

$$ROR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

где је *a* - број пријава за лек од интереса и НД од интереса, *b* - број пријава за друге НД приписане леку од интереса, *c* - број пријава за НД од интереса код свих других лекова, *d* - број пријава за све остале комбинације лекова и догађаја у бази.

Вредности диспропорционалности биће израчунате за све догађаје на *MedDRA* нивоу *PT*. Комбинација лек–НД биће сматрана сигналом диспропорционалног пријављивања ако су прекорачене дефинисане граничне вредности:

- за *PRR*: $PRR \geq 2$; $\chi^2 \geq 4$; број пријава ≥ 3
- за *ROR*: доњу границу 95% интервала поузданости > 1 ; број пријава ≥ 3 .

Додатно ће бити анализирани и претходне терапије за запаљењске болести црева код свих укључених болесника, одвојено по кохортама болесника лечених адалимумабом и ведолизумабом. Ова анализа ће обухватити просечан број претходних терапија, број прекинутих терапија, као и број терапија прекинутих услед појаве НД, при чему ће НД који су довели до прекида претходних терапија бити приказани посебно.

Дескриптивна анализа ће се користити за приказ демографских и клиничких карактеристика, НД и нових ЕИМ, приказ просечног броја претходних терапија, броја прекинутих терапија, као и броја терапија прекинутих због појаве НД. Континуиране променљиве ће бити приказане као средња вредност \pm стандардна девијација (*SD*) или као медијана са интерквartilним распоном (енгл. *interquartile ratio, IQR*), у зависности од дистрибуције података, која ће се проценити применом Шапиро–Вилковог (енгл. *Shapiro–Wilk*) теста. Категоричне променљиве ће бити приказане као апсолутне и релативне учесталости (број и проценат). За поређење континуираних променљивих између кохорти примењиваће се *Student*-ов *t*-тест у случају нормалне дистрибуције података, односно Мен-Витнијев *U* (енгл. *Mann–Whitney U*) тест уколико дистрибуција одступа од нормалне, што ће бити процењено применом Шапиро–Вилковог теста. Категоричне променљиве биће поређене применом χ^2 теста или Фишеровог (енгл. *Fisher*) егзактног теста, у зависности од броја очекиваних случајева. Статистичка значајност ће бити дефинисана за вредност $p < 0,05$. Дескриптивна, статистичка анализа и графички прикази биће урађени у програму *Microsoft® Office Excel* (верзија 2108) и 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 *tidyverse*, *dplyr*, *ggplot2*).

У оквиру дисертације биће спроведена непараметарска, семи-параметарска и параметарска анализа времена до НД (енгл. *time-to-event, TTE*) са циљем процене временске динамике појаве НД. Анализа ће бити ограничена на најчешће пријављене НД, односно оне који се јављају са довољном учесталošћу да омогуће поуздану статистичку процену времена до догађаја. Сви болесници код којих није дошло до НД током периода

праћења биће третирани као десно-цензурисани случајеви, при чему ће се последњи доступан датум из медицинске документације користити као крај праћења. Посебан акценат биће стављен на испитивање варијабли које утичу на време до појаве НД, укључујући демографске карактеристике (нпр. старост, пол), клиничке параметре (нпр. основна дијагноза, тежина болести, дужина трајања болести, присуство ЕИМ, број коморбидитета), као и факторе терапије (нпр. претходне терапије, дужина терапије, доза и концентрација лека, појава антитела на лек, истовремена примена имunosупресива и/или кортикостероида).

Приликом процене утицаја коваријата пратиће се степеност приступ грађењу модела (48). Категоричне променљиве ће бити анализирани применом непараметарског приступа, Каплан–Мајерове (енгл. *Kaplan–Meier*) анализе и лог-ранк теста, док ће континуиране променљиве бити анализирани применом семи-параметарске коковске регресије (енгл. *Cox regression*). Варијабле које су показале статистички значајну повезаност у униваријантним анализама биће укључене у мултиваријантни параметарски модел, из кога ће бити изостављене променљиве које не показују статистички значајн утицај када су у комбинацији са другим варијаблима. У параметарским *TTE* моделима, тренутни ризик од догађаја описује се хазард функцијом ($h(t)$), док се вероватноћа преживљавања ($S(t)$) изводи из кумулативне хазард функције ($H(t)$) током времена применом релације: $S(t) = e^{-H(t)}$. У оквиру параметарског приступа биће тестирани различити модели (Вајбулов - *Weibull*, експоненцијални, *log*-нормални, *log*-логистички и Гомпертцов - *Gompertz*) за описивање дистрибуције хазарда. Коначни параметарски модел за вероватноћу НД током времена ће бити изабран на основу клиничке оправданости укључених променљивих, процене мултиколинеарности и побољшања модела, што се оцењује применом Акајкеовог информационог критеријума (енгл. *Akaike Information Criterion, AIC*) и/или Бајесијановог информационог критеријума (енгл. *Bayesian Information Criterion, BIC*), као и визуелним дијагностичким методама (енгл. *Visual Predictive Check, VPC*) (49-51). Статистичка значајност ће бити дефинисана за вредност $p < 0,05$.

У оквиру испитивања ће бити упоређени безбедносни профили адалимумаба и ведолизумаба кроз поређење учесталости НД и нових ЕИМ између ове две кохорте болесника. Додатно ће бити упоређена учесталост инфекција, реакција на месту инјекције и других најчешћих НД. Ово поређење ће се спровести χ^2 тестом, док ће се у случају малог броја случајева применити Фишеров егзактни тест. За процену ризика од појаве НД између различитих биолошких терапија (ведолизумаб у односу на адалимумаб) користиће се коков семи-параметарски регресиони модел, уз израчунавање односа хазарда (енгл. *hazard ratio, HR*) и одговарајућих 95% интервала поузданости (енгл. *confidence interval, CI*) (52).

TTE анализа и одговарајући графички прикази биће урађени у програму *NONMEM*[®] (верзија 7.5) и у програмском језику *R* (верзија 4.5.1, *R Foundation for Statistical Computing*) у *RStudio* (десктоп верзија *RStudio* 2025.09.1+401 "*Cucumberleaf*

Sunflower") уз коришћење различитих пакета (укључујући *survival*, *flexsurv*, *patchwork*, *corrplot*).

6. Литература

1. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011 Jun 16;474(7351):307–317.
2. Barbieri MA, Viola A, Cicala G, Spina E, Fries W. Effectiveness and safety profiles of biological therapies in inflammatory bowel disease: real-life data from an active pharmacovigilance project. *Biomedicines*. 2022 Dec 18;10(12):3280.
3. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology*. 2000 Oct;119(4):1148–1157.
4. Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut*. 1993 Dec;34(12):1705–1709. doi:10.1136/gut.34.12.1705.
5. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Adalimumab in Crohn's disease. *Biologics*. 2007 Dec;1(4):355–365.
6. Drugs.com. Humira FDA approval history [Internet]. Drugs.com; 2022 Aug 25 [cited 2025 Aug 27]. Available from: <https://www.drugs.com/history/humira.html>.
7. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323-333; doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.030
8. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):829–838.
9. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232–1239.
10. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52–65.
11. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-265.e1-3.
12. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780–787.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1771–1780.
14. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Peyrin-Biroulet L, Panaccione R, Rutgeerts P, et al. Long-term safety of adalimumab in clinical trials in adult patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(2):219–228. doi:10.1111/apt.14420.
15. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. Tumor necrosis factor-alpha antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and

- meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2013 Oct 31;9(5):765–779. doi:10.5114/aoms.2013.38675.
16. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, Galeazzi M, Szumski A, Petersen J, et al. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther.* 2020;37(1):364–380. doi:10.1007/s12325-019-01180-4.
 17. Colombel JF. Efficacy and safety of adalimumab for the treatment of Crohn's disease in adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008 Apr;2(2):163–176. doi:10.1586/17474124.2.2.163.
 18. Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R, Robinson AM, Lau W, Li J, et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Sep;15(9):1308–1319. doi:10.1002/ibd.20956.
 19. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APL. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013 May;72(4):517–524. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201244
 20. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Feb;20(2):119–130. doi:10.1002/pds.2046.
 21. Tang HJ, Bie CQ, Guo LL, Zhong LX, Tang SH. Efficacy and safety of vedolizumab in the treatment of patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2023;25(6):298.
 22. Soler, D.; Chapman, T.; Yang, L-L.; Wyant, T.; Egan, R.; Fedyk, E.R. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009, 330(3), 864-875.
 23. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohns Colitis.* 2016;10(12):1437–1444.
 24. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699–710.
 25. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014;147(3):618–627.e3.
 26. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711–721.
 27. Drugs.com. Entyvio FDA approval history [Internet]. Drugs.com; [cited 2025 May 14]. Available from: <https://www.drugs.com/history/entyvio.html>.
 28. Loftus EV, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1353–1365.

29. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1215–1226. doi:10.1056/NEJMoa1905725.
30. Rodríguez-Lago I, Hervías D, Gutiérrez A, Benítez JM, García MJ, López-Sanromán A, et al. The patients included in clinical trials of biological drugs for inflammatory bowel disease do not represent the real-world population. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(5):776–784. doi:10.14309/ajg.0000000000002775.
31. D’Haens G, Reinisch W, Panaccione R, Satsangi J, Petersson J, Bereswill M, et al. Lymphoma risk and overall safety profile of adalimumab in patients with Crohn’s disease with up to 6 years of follow-up in the PYRAMID registry. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jun;113(6):872–882. doi:10.1038/s41395-018-0098-4.
32. D’Haens G, Reinisch W, Panaccione R, Satsangi J, Petersson J, Bereswill M, Takeuchi K, Asakura K, Watanabe M. Safety of adalimumab and predictors of adverse events in 1693 Japanese patients with Crohn’s disease. *Am J Gastroenterol*. 2016 May;111(5):688-696. doi:10.1038/ajg.2016.108.
33. de Castro LL, Júnior TN, de Carvalho R, de Oliveira LD, Martins FP, Silva MF, Lopes GA, Fernandes MA, Silva RA, Souza MS. Safety profile of anti-TNF therapy in Crohn's disease management: a Brazilian single-center direct retrospective comparison between infliximab and adalimumab. *Arq Gastroenterol*. 2017 Oct-Dec;54(4):301-307. doi:10.1590/S0004-2803.201700000-43.
34. Ogata H, Hagiwara T, Kobayashi M, Matsui T, Nakase H, Hirano T, Iwao Y, Yokoyama T, Watanabe M. Safety and effectiveness of adalimumab in the treatment of ulcerative colitis: results from a large-scale, prospective, multicenter, observational study. *Intest Res*. 2021 Jul;19(4):419-429. doi:10.5217/ir.2020.00033.
35. Hisamatsu T, Suzuki Y, Kobayashi M, Matsui T, Nakase H, Iwao Y, Yokoyama T, Watanabe M. Long-term safety and effectiveness of adalimumab in Japanese patients with Crohn’s disease: 3-year results from a real-world study. *Intest Res*. 2020 Jul;18(4):408-418. doi:10.5217/ir.2020.00025.
36. Marasco G, Napoli L, Serena S, Lorenzetti R, Ierardi E, Ugoletti L, Vetuschchi A, Mele MC, Guido A. Safety profiles of biologic agents for inflammatory bowel diseases: a prospective pharmacovigilance study in Southern Italy. *Curr Med Res Opin*. 2020 Sep;36(9):1503-1510. doi:10.1080/03007995.2020.1786681.
37. Bellavia M, Racciah M, Molinaro V, Zippi M, Zippi E, Biancone L, Orlando A, D’Inca R, Armuzzi A. Biologics for inflammatory bowel disease in clinical practice: a Calabria (Southern Italy) prospective pharmacovigilance study, 2022. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Feb;38(2):271-278. doi:10.1111/jgh.16032.
38. Cohen RD, Bhayat F, Blake A, Travis S. The safety profile of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn’s disease: 4 years of global post-marketing data. *J Crohns Colitis*. 2020 Feb;14(2):192–204. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz146.
39. Macaluso FS, Ventimiglia M, Orlando A. Effectiveness and Safety of Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Meta-analysis of Observational Studies. *J Crohns Colitis*. 2023 Aug 21;17(8):1217–1227. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad043.

40. Narula N, Lauzon B, Marshall JK. Higher adalimumab serum levels do not increase the risk of adverse events in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Jun;54(6):712-717. doi: 10.1080/00365521.2019.1621367.
41. Brandse JF, Vos LMC, Jansen J, Schakel T, Ponsioen CI, van den Brink GR, et al. Serum concentration of anti-TNF antibodies, adverse effects and quality of life in patients with inflammatory bowel disease in remission on maintenance treatment. *J Crohns Colitis*. 2015 Nov;9(11):973-981. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv116.
42. Chen C, Borrego ME, Roberts MH, Raisch DW. Comparison of post-marketing surveillance approaches regarding infections related to tumor necrosis factor inhibitors (TNFi's) used in treatment of autoimmune diseases. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Aug;18(8):733-44. doi:10.1080/14740338.2019.1630063.
43. FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS) [Internet]. 2024. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/fdas-adverse-event-reporting-system-faers>. Accessed 2024 Dec 24.
44. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Available from: <https://www.ich.org/page/meddra>. Accessed December 27, 2024.
45. OpenVigil 2.1, OpenVigil - a pharmacovigilance data analysis tool [Internet]. 2025. Available from: <https://openvigil.sourceforge.net>. Accessed 2025 May 14.
46. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11(1):3-10.
47. Cutroneo PM, Sartori D, Tuccori M, Crisafulli S, Battini V, Carnovale C, et al. Conducting and interpreting disproportionality analyses derived from spontaneous reporting systems. *Front Drug Saf Regul*. 2024;3:1323057.
48. Svensson RJ, Jonsson EN. Efficient and relevant stepwise covariate model building for pharmacometrics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11(9):1210-1222. doi:10.1002/psp4.12838
49. Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ, Bauer RJ. NONMEM User's Guides (1989–2022). Icon Development Solutions; 2022.
50. Tran QT, Chae JW, Bae KS, Yun HY. A simple time-to-event model with NONMEM featuring right-censoring. *Transl Clin Pharmacol*. 2022 Jun;30(2):75–82. doi:10.12793/tcp.2022.30.e8.
51. Holford N. A time to event tutorial for pharmacometricians. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013 May 15;2:e43. doi:10.1038/psp.2013.18.
52. Barberio B, Savarino EV, Card T, Canova C, Baldisser F, Gubbiotti A, Massimi D, Ghisa M, Zingone F. Incidence comparison of adverse events in patients with inflammatory bowel disease receiving different biologic agents: retrospective long-term evaluation. *Intest Res*. 2021 Aug;20(1):114–123. doi:10.5217/ir.2021.00037.

6. Очекивани резултати

Већина до сада спроведених студија из реалне клиничке праксе испитује податке о безбедности адалимумаба и ведолизумаба заједно са анализом њихове ефикасности, те је анализа НД мање детаљна. Такође, до сада спроведене студије које су фокусиране на испитивање безбедности адалимумаба и ведолизумаба не испитују систематично временску динамику настанка НД ових лекова у реалној клиничкој пракси, као ни варијабле које могу имати утицај на динамику настанка. У складу са задатим циљевима истраживања, очекује се да ће резултати ове докторске дисертације пружити преглед НД повезаних са применом адалимумаба код болесника са запаљењским болестима црева у условима реалне клиничке праксе. Такође, очекује се да ће резултати омогућити процену динамике појаве најчешћих НД, као и варијабли које утичу на динамику појаве најчешћих НД адалимумаба, укључујући демографске и клиничке карактеристике болесника као и факторе терапије, кроз моделовање вероватноће и времена настанка НД. У другом делу истраживања, очекује се да ће резултати пружити преглед НД повезаних са применом ведолизумаба код болесника са запаљењским болестима црева у условима реалне клиничке праксе, као и да ће омогућити процену динамике појаве најчешћих НД, као и варијабли које утичу на динамику појаве најчешћих НД ведолизумаба, укључујући демографске и клиничке карактеристике болесника као и факторе терапије. Осим тога, очекује се да ће резултати допринети бољем разумевању разлика у безбедносним профилима адалимумаба и ведолизумаба. Такође, кроз анализу података из базе *FAERS*, резултати студије ће омогућити идентификацију потенцијалних безбедносних сигнала адалимумаба и ведолизумаба међу НД идентификованим у реалним клиничким кохортама, а са посебним фокусом на оне НД који нису наведени као нежељена дејства у Сажетку карактеристика лека. На крају, очекује се да ће резултати истраживања обезбедити податке релевантне за доношење клиничких одлука у индивидуализацији терапије код запаљењских болести црева.

Г. Закључак

Након опсежног и детаљног прегледа научне литературе, предложена докторска дисертација би представљала оргинални научни допринос у популацији болесника са запаљењским болестима црева који су на терапији адалимумабом или ведолизумабом. Добиле би се информације о безбедносном профилу адалимумаба и ведолизумаба у реалној клиничкој пракси, као и подаци о демографским и клиничким карактеристикама болесника и факторима терапије који могу имати утицај на динамику настанка НД, који до сада нису систематично анализирани на основу података из клиничке праксе. Осим тога, добиле би се информације о разликама у безбедносним профилима ових лекова код реалних кохорти болесника. Такође, резултати из клиничке праксе били би допуњени резултатима из велике базе спонтаног пријављивања уз идентификацију безбедносних сигнала повезаних са применом ових лекова. На основу свих добијених резултата имали бисмо јаснију слику о безбедносним профилима адалимумаба и ведолизумаба, а резултати би допринели и идентификацији високоризичних подгрупа болесника, а све то у циљу добијања података релевантних за доношење клиничких одлука у индивидуализацији терапије код запаљењских болести црева.

На основу свега изложеног, Комисија оцењује да је предложена тема научно заснована и стручно актуелна и сматра да кандидат др мед. Бојана Милашиновић 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: **„Анализа нежељених догађаја адалимумаба и ведолизумаба и динамике њихове појаве код болесника са запаљењским болестима црева“** и одобри кандидату др мед. Бојана Милашиновић израду докторске дисертације.

Комисија

Др сц. Сандра Везмар Ковачевић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
(ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација)

Др сц. Бранислава Миљковић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
(ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација)

Др сц. Петар Сворцан, редовни професор,
Универзитет у Београду - Медицински факултет
Универзитетски клиничко-болнички центар „Звездара“
(ужа научна област: гастроентерологија и хепатологија)

Београд, 02.04.2026.

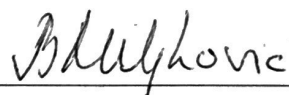
На основу свега изложеног, Комисија оцењује да је предложена тема научно заснована и стручно актуелна и сматра да кандидат др мед. Бојана Милашиновић испуњава све услове за израду докторске дисертације.

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: „Анализа нежељених догађаја адалимумаба и ведолизумаба и динамике њихове појаве код болесника са запаљењским болестима црева“ и одобри кандидату др мед. Бојана Милашиновић израду докторске дисертације.

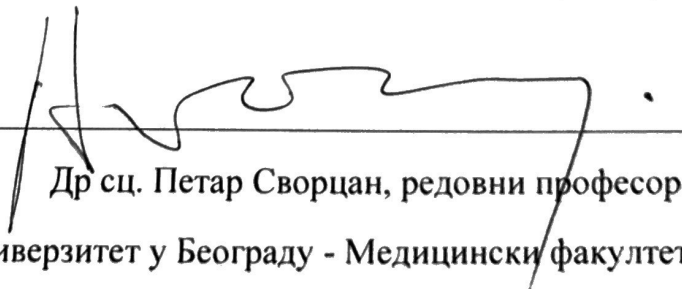
Комисија



Др сц. Сандра Везмар Ковачевић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
(ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација)



Др сц. Бранислава Миљковић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
(ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација)



Др сц. Петар Сворцан, редовни професор,
Универзитет у Београду - Медицински факултет
Универзитетски клиничко-болнички центар „Звездара“
(ужа научна област: гастроентерологија и хепатологија)

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
Војводе Степе 450
11000 Београд
Бр. *2348/12*
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
Ivan Stanekovic

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



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
Војводе Степе 450
11000 Београд
Бр. 348/2
Датум: 26.03.2026.

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 04.03.2026. године, донео је

О Д Л У К У

ДАЈЕ СЕ САГЛАСНОСТ за спровођење истраживања доктора медицине Бојане Милашиновић, под називом: "Анализа нежељених догађаја адалимумаба и ведолизумаба и динамике њихове појаве код болесника са запаљењским болестима 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 – Медицински факултет.

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



Александра Стефановић

Датум: 28.09.2022.

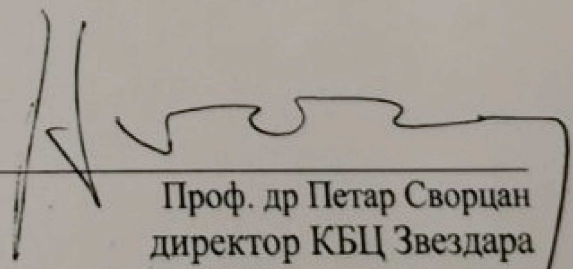
Предмет: Сагласност за спровођење истраживања у оквиру ПРИЗМА позива

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