Klinička ispitivanja odobrena u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2015.

Lesičar, Marina

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:821622

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-23**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marina Lesičar

KLINIČKA ISPITIVANJA ODOBRENA U REPUBLICI HRVATSKOJ U RAZDOBLJU OD 1. SIJEČNJA 2013. DO 31. PROSINCA 2015.

Specijalistički rad

Zagreb, 2017.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 28.6.2017. na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

2. doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović

3. dr. sc. Ivana Čepelak, prof. emerita

Rad ima __168__ listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Suzane Mimice Matanović, dr. med.

Zahvala:

Veliko hvala doc. dr. sc. Suzani Mimici Matanović, dr. med.na mentorstvu, susretljivosti i pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem dragim prijateljima i kolegama: Ines Behetić, Sonji Krivokapić,Petru Masu, Ines Potočnjak, Margareti Bego i Jasminki Milinović na pruženoj podršci i savjetima.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je pregledno prikazati klinička ispitivanja lijekova odobrena u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2015. Radi se o lijekovima s novim mehanizmima djelovanja, a s kojima će se ljekarnici uskoro susresti u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Ispitanici i metode: U tu svrhu pretražena je znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih udruga i institucija, popis odobrenih kliničkih ispitivanja objavljen na stranici Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode, baza lijekova Europske agencije za lijekove, te drugi raspoloživi izvori.

Rezultati: U 2013. godini je odobreno 76, u 2014. godini 52, a u 2015. godini 56 kliničkih ispitivanja lijekova. U razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2015. godine odobreno je najviše ispitivanja iz područja neoplazmi (n=31), bolesti živčanog sustava (n=29), endokrinih, nutricijskih i metaboličkih bolesti (n=28), bolesti probavnog sustava (n=16), bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (n=15), bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (n=14), te bolesti dišnog (respiracijskog) sustava (n=13). Najviše se ispituju lijekovi u sljedećim indikacijama: šećerna bolest tipa 2 (n=19), reumatoidni artritis (n=11), multipla skleroza (n=10), Alzheimerova bolest (n=8), Crohnova bolest (n=7), te ulcerozni kolitis (n=7). U razdoblju koje je obuhvaćeno ovim radom najviše su se ispitivali lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori.

Zaključak: Novi lijekovi imaju kompliciranije, ciljane mehanizme djelovanja, veću mogućnost za terapijski uspjeh no također i neželjene nuspojave. Ljekarnici trebaju razumjeti nove načine djelovanja lijekova i biti u tijeku s ubrzanim razvojem novih terapijskih mogućnosti, kako bi mogli pomoći u zbrinjavanju terapijskih problema i poboljšanju ishoda liječenja bolesnika.

SUMMARY

Aim: The aim of this paper is to do a review of clinical trials on medicinal products approved in the Republic of Croatia since 1st January 2013 till 31st December 2015. These clinical trials are investigating medicinal products with the new mechanisms of action, and with which pharmacists will soon meet in everyday clinical practice.

Subjects and method: For this purpose scientific articles and expert perspectives, publications of professional associations and institutions, Ministry of Health's list of approved clinical trials, Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices' database of medicinal products, European Medicines Agency's database of medicinal products, and other available resources were searched.

Results: Seventy-six clinical trials on medicinal products have been approved in 2013, 52 in 2014, and 56 in 2015. In time period since 1st January 2013 till 31st December 2015, the greatest number of clinical trials was in the field of neoplasms (n=31), diseases of the nervous system (n=29), endocrine, nutritional and metabolic diseases (n=28), diseases of the digestive system (n=16), diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (n=15), diseases of the circulatory system (n=14), diseases of the respiratory system (n=13). The medicinal products are mostly investigated in the following indications: diabetes mellitus type II (n=19), rheumatoid arthritis (n=11), multiple sclerosis (n=10), Alzheimer disease (n=8), Crohn disease (n=7), and ulcerative colitis (n=7). In the period covered by this paper, antineoplastic and immunomodulating agents are medicinal products that are mostly investigated.

Conclusion: New medicinal products have more complicated and targeted mechanisms of action, greater possibility for therapeutic success but also unwanted side effects. The pharmacists need to understand new mechanism of action of medicinal products and be up to date with the rapid development of new therapeutic options, in order to help in the management of therapeutic issues and improvement of treatment outcomes of patients.

SADRŽAJ

SAŽETAK ..... **I**
SUMMARY ..... **II**
SADRŽAJ ..... **III**
Popis oznaka, kratica i simbola ..... **V**
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA **1**
1.1. Klinička ispitivanja 1
1.2. Faze kliničkog razvoja 2
1.3. Zasljepljivanje i randomizacija 5
1.4. Dizajn kliničkog ispitivanja 7
1.5. Tipovi usporedbe 8
1.6. Odobravanje ispitivanja u Republici Hrvatskoj 9
1.7. Način odobravanja lijekova 11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA **13**
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI **14**
3.1. Klinička ispitivanja odobrena u RH u 2013. godini 15
3.1.1. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2013. godini, prema fazi kliničkog razvoja 19
3.1.2. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2013. godini, prema ispitivanoj populaciji 19
3.1.3. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2013. godini, prema ispitivačkom mjestu 20
3.1.4. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2013. godini, prema MKB-10 20
3.1.5. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2013. godini, prema indikacijama 20
3.1.6. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2013. godini, prema ATK klasifikaciji lijekova 23
3.1.7. Detaljan pregled kliničkih ispitivanja lijekova odobrenih u RH u 2013. godini 24
3.2. Klinička ispitivanja odobrena u RH u 2014. godini 63
3.2.1. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2014. godini, prema fazi kliničkog razvoja 66
3.2.2. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2014. godini, prema ispitivanoj populaciji 66
3.2.3. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2014. godini, prema ispitivačkom mjestu 66

3.2.4. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2014. godini, prema MKB-10 67
3.2.5. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2014. godini, prema indikacijama 67
3.2.6. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2014. godini, prema ATK klasifikaciji lijekova 68
3.2.7. Detaljan pregled kliničkih ispitivanja lijekova odobrenih u RH u 2014. godini 70
3.3. Klinička ispitivanja odobrena u RH u 2015. godini 98
3.3.1. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2015. godini, prema fazi kliničkog razvoja 101
3.3.2. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2015. godini, prema ispitivanoj populaciji 102
3.3.3. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2015. godini, prema ispitivačkom mjestu 102
3.3.4. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2015. godini, prema MKB-10 102
3.3.5. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2015. godini, prema indikacijama 103
3.3.6. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2015. godini, prema ATK klasifikaciji lijekova 105
3.3.7. Detaljan pregled kliničkih ispitivanja lijekova odobrenih u RH u 2015. godini.... 106
4. RASPRAVA 132
5. ZAKLJUČAK 137
6. LITERATURA 138
7. ŽIVOTOPIS 157

Popis oznaka, kratica i simbola

ADC - konjugat protutijela i lijeka

AIDS - stečeni sindrom imunodeficijencije

Aβ - amiloid-beta

ATK- anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija

ATP - adenozin trifosfat

BAFF - čimbenik aktivacije B-limfocita

BCL-2 - B-stanični limfom 2

BLyS - stimulator B limfocita

cAMP - ciklički-3', 5' adenozin monofosfat

cGMP - ciklički gvanozin monofosfat

CHMP - Povjerenstvo za humane lijekove

CP - centralizirani postupak

CXCR- kemokinski receptor

DCP - decentralizirani postupak

DM1 - derivat maitanzina

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

DPP-4 - dipeptidil-peptidaza 4

EK – Europska komisija

EMA - Europska agencija za lijekove

ET-1 - endotelin-1

ETA i ETB - endotelin A- i B-receptor

EU - Europska unija

FFA1 - receptor slobodnih masnih kiselina

PI3K - fosfoinozitid-3-kinaza

GABA - γ-aminomaslačna kiselina

G-CSF - čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija

GIP - inzulinotropični polipeptid ovisan o glukozi

GLP-1 - peptid-1 nalik glukagonu

GPCR - receptor spregnut s G proteinom

HALMED - Agencije za lijekove i medicinske proizvode

HbA1c - glikolizirani hemoglobin

HDL - lipoprotein visoke gustoće

HER2 - receptor humanog epidermalnog čimbenika rasta 2

HIF - čimbenik induciran hipoksijom

HIV -virus humane imunodeficijencije

HMG-KoA - 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A

HSP90 - protein toplinskog stresa 90

5-HT - 5-hidroksitriptamin

IDL - lipoprotein srednje gustoće

JAK - Janus kinaza

LDL - lipoprotein niske gustoće

MACE- veliki kardiovaskularni događaji

MAdCAM-1 - mukozno adresinska stanična adhezijska molekula-1

MAP - mitogenom-aktivirana proteinska kinaza

MCC - 4-[N-maleimidometil] cikloheksan-1-karboksilat

MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija

MMAE - monometil auristatin E

MRP - postupak međusobnog priznavanja

NK1- neurokinin 1

NP - nacionalni postupak

PARP - poli(ADP-riboza) polimeraza

PBP - proteini koji vežu penicilin

PCSK9 - proproteinska konvertaza suptilizin keksin tipa 9

PD-1 - programirana stanična smrt-1

PDE5 - fosfodiesteraza tipa 5

PDGF - trombocitni čimbenik rasta

PI3Kδ - fosfatidil-inozitol-3-kinaza p110δ

PPARα - peroksisom proliferator aktiviranog receptora tipa alfa

RH- Republika Hrvatska

rhBMP6 - rekombinantni humani koštani morfogenetski protein 6

RNK - ribonukleinska kiselina

RXFP1 - relaksin/inzulin slična porodica peptidnog receptora 1

SAD – Sjedinjene Američke Države

SDF-1 - čimbenik 1 deriviran iz stromalne stanice

SGLT2 - kotransporter natrij glukoza 2

SMO - transmembranski protein Smoothened

SPC - sažetak opisa svojstava lijeka

S1P - sfingozin-1-fosfat

STAT - prijenosnici signala i aktivatori transkripcije

TGF-β - transformirajućih čimbenika rasta β

TNF - čimbenik nekroze tumora

VEGF - vaskularni endotelni čimbenik rasta

VLDL - lipoprotein vrlo niske gustoće

WHO- Svjetska zdravstvena organizacija

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Razvoj modernog kliničkog ispitivanja seže još u 18. stoljeće. James Lind, škotski liječnik na brodu Britanske kraljevske ratne mornarice, proveo je prvo kliničko ispitivanje na 12 mornara oboljelih od skorbuta. Mornare je podijelio u šest skupina i svakoj je skupini, povrh jednake prehrane, dodao različitu namirnicu odnosno potencijalni lijek. Skupina koja je dobivala naranče i limune se prva oporavila. Prvo kliničko ispitivanje s randomizacijom je provedeno 1931. godine na 24 bolesnika oboljelih od tuberkuloze. Bacanjem novčića je odlučeno kojih 12 bolesnika će ući u skupinu koja će primati sanokrizin, u to doba zlatni standard za liječenje tuberkuloze. U ovom ispitivanju ispitanici nisu znali primaju li intravenski destiliranu vodu ili sanokrizin, tako da je u ovom ispitivanju također prvi put primijenjena zaslijepljenost.[1]

Medicina je u zadnjih nekoliko desetljeća ubrzano napredovala, otkrivaju se mehanizmi nastanka mnogih bolesti te se posljedično primjenjuju lijekovi s ciljanim mehanizmom djelovanja. Godišnje se odobrava stotine novih lijekova, koji prolaze dugi put prije no što dođu do krajnjeg korisnika, bolesnika. Ovaj put kreće od otkrivanja molekule novog lijeka, preko nekliničkih i kliničkih ispitivanja, do davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Na ovom dugom putu značajnu ulogu imaju klinička ispitivanja. Ona su nužna kako bismo dobili vjerodostojne podatke te stoga korisnicima pružili sigurne i djelotvorne lijekove.

1.1. Klinička ispitivanja

Kliničko ispitivanje je svako ispitivanje na ljudima namijenjeno otkrivanju ili potvrdi kliničkih, farmakoloških i/ili drugih farmakodinamičkih učinaka jednoga ili više ispitivanih lijekova i/ili otkrivanju nuspojava jednoga ili više ispitivanih lijekova, i/ili ispitivanje apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja jednoga ili više ispitivanih lijekova, a u svrhu utvrđivanja sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti. Ispitivani lijek je farmaceutski oblik s djelatnom tvari ili placebo koji se ispituje ili primjenjuje kao usporedba/komparator u kliničkom ispitivanju, a uključuje i lijekove koji imaju odobrenje za stavljanje u promet, ali se upotrebljavaju na drugačiji način od odobrenog ili se

razlikuju u formulaciji ili pakiranju, ili se koriste kod neodobrenih indikacija ili se koriste za dobivanje dodatnih podataka o obliku lijeka koji ima odobrenje za stavljanje u promet[2].

Kliničko ispitivanje je prospektivno ispitivanje koje uspoređuje učinak i vrijednost intervencije naspram kontrole. Ispitanik, pojedinac koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju i prima ispitivani lijek ili je dio kontrolne skupine, prati se od strogo definirane točke prospektivno tijekom vremena. U svakom ispitivanju se primjenjuju određene intervencije, npr. primjena dijagnostičkog sredstva, preventivnog lijeka ili lijeka u svrhu liječenja, primjena uređaja ili primjena određenog postupka. U ispitivanju se skupina pojedinaca koji su podvrgnuti određenoj intervenciji uspoređuje s kontrolnom skupinom. Kontrolna skupina treba prema osnovnim karakteristikama odgovarati ispitivanoj skupini, kako bi se mogla usporediti korist ili rizik intervencije. Najčešće se nova intervencija uspoređuje s najboljom trenutnom standardnom terapijom. Ponekad (ukoliko to ne predstavlja rizik) se ispitanici u ispitivanoj skupini uspoređuju s ispitanicima koji ne primaju aktivno liječenje (uopće ne primaju liječenje ili primaju placebo)[1].

1.2. Faze kliničkog razvoja

Razvoj lijeka se idealno sastoji od logičkih postupnih koraka u kojima se informacije iz malih ranih ispitivanja koriste kako bi se planirala i poduprla veća ispitivanja. Kako bi se novi lijekovi razvijali efikasno, nužno je identificirati karakteristike ispitivanog lijeka u ranim fazama razvoja i planirati odgovarajući razvoj prema tom profilu. Inicijalna ispitivanja pružaju ranu evaluaciju kratkoročne sigurnosti i podnošljivosti te mogu pružiti farmakokinetičke i farmakodinamičke informacije potrebne kako bi se izabrao prikladan raspon doza i raspored primjene lijeka u daljnjim eksploratornim ispitivanjima. Kasnija konfirmatorna ispitivanja su općenito veća i dulje traju te uključuju veću populaciju bolesnika. Klinički razvoj lijeka se dijeli u četiri faze[1].

Klinička ispitivanja faze I

Faza I započinje s inicijalnom primjenom ispitivanog lijeka u ljudi. Ispitivanja u ovoj fazi obično ne uključuju terapijske ciljeve te se najčešće provode u zdravih dobrovoljaca. Iznimku čine npr. citotoksični lijekovi koji se i u ovoj fazi razvoja daju bolesnicima jer bi davanje ovakvih lijekova dovelo do neprihvatljive toksičnosti za zdrave ispitanike. U tom slučaju se uključuju bolesnici koji su

već primali postojeću standardnu terapiju i ista se nije pokazala učinkovitom. Ispitivanja faze I mogu biti otvorenog tipa ili mogu uključivati randomizaciju i zasljepljivanje. Cilj je procijeniti inicijalnu sigurnost i podnošljivost lijeka, farmakokinetiku, farmakodinamiku i/ili ranu aktivnost lijeka. Inicijalna primjena ispitivanog lijeka u ljudi je s ciljem određivanja podnošljivosti raspona doza koje će se primjenjivati u kasnijim fazama kliničkog razvoja te procjene prirode nuspojava koje se mogu očekivati. Ova ispitivanja obično uključuju i primjenu pojedinačne i primjenu višestrukih doza. Karakterizacija apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja lijeka se odvija kroz cijeli klinički razvoj, no inicijalne informacije su važan cilj ispitivanja faze I. Farmakokinetika se može procjenjivati u odvojenim ispitivanjima ili u sklopu ispitivanja djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti. Farmakokinetička ispitivanja su posebice važna kako bi se procijenio klirens lijeka, akumulacija osnovnog lijeka ili metabolita te potencijalne interakcije. Potrebno je razmotriti i farmakokinetiku u posebnim populacijama bolesnika, kao što se bolesnici s oštećenjem jetre ili bubrega, stariji bolesnici i djeca. Farmakodinamička ispitivanja se mogu provoditi u zdravih dobrovoljaca ili u bolesnika s ciljanom bolešću. U bolesnika farmakodinamički podaci mogu pružiti ranu procjenu aktivnosti i potencijalne djelotvornosti te pružiti podatke o dozama i režimu doziranja u kasnijim ispitivanjima. Preliminarna ispitivanja aktivnosti ili potencijalne terapijske koristi se mogu provoditi u ispitivanjima faze I kao sekundarni cilj. Ovakva ispitivanja se obično vode u kasnijim fazama no mogu biti prikladna kada je moguće mjeriti aktivnost lijeka i nakon kratkog trajanja izloženosti bolesnika lijeku u fazi I[3].

Jedan od prvih koraka u ispitivanjima faze I je procijeniti koliko se velika doza može primijeniti prije no što dođe do neprihvatljive toksičnosti u ispitanika. Prilikom procjene maksimalne podnošljive doze, ispitivač počinje s vrlo niskom dozom i povisuje ju dok se ne postigne prethodno specificirana razina toksičnosti. Mali broj ispitanika, obično tri, sekvencijalno prime određenu dozu. Ukoliko se ne uoči specificirana razina toksičnosti, primjenjuje se sljedeća prethodno definirana veća doza. Ukoliko se uoči neprihvatljiva toksičnost u bilo kojeg od tri ispitanika, dodatni broj ispitanika, obično tri, primaju jednaku dozu. Doza se povećava na sljedeću višu ako se u ova tri bolesnika ne uoči neprihvatljiva toksičnost. No ako se uoči dodatna neprihvatljiva toksičnost, tada se prestaje s povisivanjem doze, te se ova ili prethodna doza proglašavaju maksimalnom podnošljivom dozom. Ovaj dizajn pretpostavlja

da do maksimalne podnošljive doze dolazi kada se u približno jednoj trećini ispitanika uoči neprihvatljiva toksičnost[1].

Klinička ispitivanja faze II

Primarni cilj ispitivanja faze II je procjena terapijske učinkovitosti u bolesnika. Inicijalna ispitivanja procjene terapijske učinkovitosti mogu imati različite dizajne, uključujući usporedbu s kontrolnom skupinom i usporedbu s početnim statusom. Kasnija ispitivanja su obično randomizirana i istodobno kontrolirana kako bi procijenila učinkovitost i sigurnost lijeka za određenu terapijsku indikaciju. Ispitivanja faze II se obično vode u skupini bolesnika koji su izabrani pomoću uskih kriterija, što dovodi do relativno homogene populacije. Važna namjena ispitivanja ove faze je odrediti dozu i režim lijeka za ispitivanja faze III. Dizajn ranih ispitivanja faze II uključuje povećavanje doze kako bi se procijenio odgovor na primijenjenu dozu, a kasnija ispitivanja procjenjuju odnos doze i odgovora za određenu indikaciju. Konfirmatorna ispitivanja doze i odgovora se mogu voditi u fazi II ili biti ostavljena za fazu III. Dodatni ciljevi ispitivanja faze II mogu uključivati procjenu mogućih ishoda, terapijskih režima (uključujući lijekove u istodobnoj primjeni) i ciljane populacije (npr. blaži ili teži oblik bolesti) za ispitivanja faze III. Ishod ispitivanja faze II (npr. tumorski odgovor) je obično različit od onoga u konfirmatornim ispitivanjima (npr. preživljenje)[1,3].

Klinička ispitivanja faze III

Primarni cilj ispitivanja faze III je pokazati ili potvrditi terapijsku korist. Ispitivanja faze III su dizajnirana kako bi potvrdila preliminarne dokaze o sigurnosti i djelotvornosti lijeka u ciljanoj indikaciji i populaciji, a koji su skupljeni u ispitivanjima faze II. Namjena ovih ispitivanja je prikupiti podatke za odobravanje lijeka. Ispitivanja faze III mogu daljnje procjenjivati odnos doze i odgovora, primjenu lijeka u široj populaciji, u različitim stadijima bolesti ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Ova ispitivanja uključuju dugotrajnu izloženost lijeku ukoliko se radi o lijekovima kojima je namjena dugoročna primjena[1].

Klinička ispitivanja faze IV

Faza IV počinje nakon što je lijek dobio odobrenje za stavljanje u promet. Ispitivanja terapijske primjene idu dalje od prethodnog dokaza sigurnosti, djelotvornosti i određivanja doze. Ispitivanja faze IV su sva ispitivanja koja se vode nakon odobravanja lijeka a odnose se na odobrenu indikaciju. Ova

ispitivanja se ne smatraju nužnima za odobrenje lijeka no važna su za optimiziranje primjene lijeka. U ovim ispitivanjima se mogu ispitivati interakcije lijeka, mortalitet/morbiditet, sigurnost lijeka itd[3]. Naime, ispitivanja faze III za primjenu lijeka u kroničnim bolestima imaju kraće razdoblje praćenja no što će trajati primjena lijeka u stvarnom životu. Dodatno, unatoč tome što u ispitivanjima faze III sudjeluje nekoliko stotina ili tisuća bolesnika, nakon odobrenja lijeka isti će primati šira populacija, bez toliko velikog broja isključnih kriterija. S obzirom na kombinaciju nekompletne informacije o kliničkim ishodima, relativno kratkog vremena trajanja i ograničenog broja ispitanika, ponekad pravi omjer koristi i rizika lijeka postane evidentan nakon većih ispitivanja faze IV. S obzirom na navedeno značajna su ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koja se provode radi identificiranja, karakteriziranja i određivanja opasnosti za sigurnost primjene lijeka ili potvrde sigurnosnog profila lijeka[1].

1.3. Zasljepljivanje i randomizacija

Zaljepljivanje i randomizacija u kliničkom ispitivanju se primjenjuju kako bi se smanjile slučajne i/ili namjerne pogreške prilikom raspoređivanja ispitanika u ispitivane skupine. Planom svakog ispitivanja su određene metode koje se primjenjuju radi zasljepljivanja i randomizacije u tom ispitivanju.

Zasljepljivanje

Cilj zasljepljivanja je ograničiti nastanak svjesnih i nesvjesnih pogrešaka tijekom provođenja i interpretacije kliničkih ispitivanja. Dvostruko slijepo ispitivanje je ispitivanje u kojem niti ispitivač niti ispitanik ili osoblje naručitelja uključeno u liječenje ili kliničku procjenu ne znaju koje liječenje ispitanik prima. U jednostruko slijepom ispitivanju ispitivač je svjestan liječenja koje ispitanik prima dok je ispitanik zaslijepljen. U otvorenom ispitivanju je liječenje svima poznato[4]. Rijetko se primjenjuje i trostruko slijepi dizajn ispitivanja u kojemu povjerenstvo za praćenje varijabla kojima se procjenjuje odgovor na liječenje nije upoznato s identitetom primljenog liječenja. U ispitivanjima u kojima povjerenstvo za praćenje ima i ulogu u praćenju sigurnosti ispitanika, ovakav dizajn može biti kontraproduktivan[1]. Optimalni pristup je dvostruko slijepo ispitivanje. Ovo zahtjeva da se primijenjeno liječenje prije ili tijekom primjene ne može razlikovati te da je zaslijepljenost odgovarajuće zadržana tijekom cijelog ispitivanja. Ukoliko dva različita lijeka u kliničkom ispitivanju

imaju različitu formulaciju ili različit režim doziranja ili način primjene, teško je postići zaslijepljenost. U ovakvim slučajevima se može primijeniti dvostruko slijepo dvostruko maskirano ispitivanje, odnosno ispitivanje s dvostrukim placebom (engl. *double-dummy*). Na primjer ako se mora usporediti lijek koji se daje oralno i onaj koji se daje parenteralno, jedan ispitanik će primati oralno ispitivani lijek a parenteralno placebo, dok će drugi oralno primati placebo a parenteralno ispitivani lijek. Ili ako se uspoređuje lijek koji se daje parenteralno jednom tjedno (ispitivani lijek B) i onaj koji se daje jednom mjesečno (ispitivani lijek A), jedan ispitanik će primati svaki tjedan placebo osim jedanput mjesečno kada će primati ispitivani lijek A, dok će drugi ispitanik svaki tjedan primati ispitivani lijek B. Ako dvostruka zaslijepljenost nije izvediva, potrebno je razmotriti jednostruko slijepo ispitivanje. Ponekad je samo otvoreno ispitivanje jedino moguće, iz praktičnih ili etičkih razloga. Kod jednostruko slijepih i otvorenih ispitivanja je posebno važno da liječnikovo znanje ne utječe na odluku o uključivanju ispitanika u ispitivane skupine. U takvim slučajevima se preferira centralizirana randomizacija. Dodatno, kliničku procjenu treba raditi medicinsko osoblje koje nije uključeno u liječenje bolesnika i koje je zaslijepljeno. U svim slučajevima bitno je zadržati zaslijepljenost, te se otkrivanje slijepe šifre treba razmotriti jedino ukoliko je isto bitno radi sigurnosti bolesnika i pružanja najbolje moguće njege istome[4].

Randomizacija

Randomizacija je strategija kojom se ispitanici raspoređuju u dvije skupine, ispitivanu ili kontrolnu. Randomizacija uvodi namjerni element slučajnosti u dodjelu liječenja ispitanicima u kliničkom ispitivanju. To je u biti proces kojim se omogućava da svaki ispitanik ima jednaku šansu da primi ispitivani lijek ili kontrolu. Randomizacijom se teži stvaranju ispitivanih skupina u kojima je raspodjela prognostičkih faktora, poznatih i nepoznatih, podjednaka. U kombinaciji sa zasljepljivanjem, randomizacija pomaže izbjeći moguće pogreške u selekciji i raspodjeli bolesnika u ispitivane skupine. U multicentričnim ispitivanjima, odnosno ispitivanjima koja se provode u skladu s jedinstvenim planom ispitivanja, ali na više od jednog ispitivačkog mjesta u jednoj ili više država, te ih provodi više od jednog ispitivača, se preporuča centralizirana randomizacija. U najjednostavnijoj situaciji raspored randomizacije je sekvencionalna lista liječenja ili odgovarajućih kodova prema broju ispitanika. Slijedeći ispitanik kojega je potrebno randomizirati u kliničko ispitivanje će primiti

liječenje koje odgovara slijedećem slobodnom broju u odgovarajućem rasporedu randomizacije. Odgovarajući broj i povezano liječenje se dodjeljuju sljedećem bolesniku tek onda nakon što se potvrdi ulazak tog bolesnika u randomizirani dio ispitivanja[1,4].

1.4. Dizajn kliničkog ispitivanja

U kliničkom ispitivanju je potrebno izabrati odgovarajući dizajn kako bi se ispitivanjem dobila željena informacija. Pritom je potrebno izabrati odgovarajući komparator i dostatan broj ispitanika kako bi se postigli ciljevi ispitivanja.

Dizajn s paralelnim skupinama

Najčešći dizajn konfirmatornih kliničkih ispitivanja je s paralelnim skupinama kada se ispitanici randomiziraju u jednu od dvije ili više skupina, pri čemu svaka skupina dobiva drugačije liječenje. Ova liječenja uključuju ispitivani lijek u jednoj ili više doza, te jedno ili više kontrolnih liječenja, kao što je placebo i/ili aktivni komparator[4].

Ukriženi dizajn

U ukriženom dizajnu, svaki je ispitanik randomiziran u slijed od dva ili više liječenja, te na taj način djeluje kao svoja vlastita kontrola. U najjednostavnijem 2x2 ukriženom dizajnu, svaki ispitanik prima jedno od dva liječenja randomiziranim redoslijedom tijekom dva uzastopna razdoblja liječenja, obično odvojena razdobljem ispiranja. Na primjer u ispitivanju postoji ispitivani lijek A i kontrolni lijek B. Jedan ispitanik će u prvom razdoblju liječenja primiti lijek A, a u drugom B, dok će drugi ispitanik u prvom razdoblju liječenja primiti lijek B, a u drugom A. Redoslijed kojim se svakom ispitaniku daju lijek A i B je randomiziran. Stoga približno pola ispitanika prima liječenje redoslijedom AB, a druga polovica redoslijedom BA. Najveći problem ovog dizajna je prenošenje učinka (engl. *carryover effect*) iz jednog razdoblja liječenja u sljedeći. Stoga je kod ovog dizajna potrebno paziti na sljedeće: ispitivana bolest treba biti stabilna i kronična, relevantni učinci lijeka se trebaju potpuno razviti unutar razdoblja liječenja, razdoblja ispiranja trebaju biti dovoljno duga za potpuni reverzibilitet učinka lijeka. Ovaj dizajn se najčešće koristi kod ispitivanja bioekvivalencije dviju formulacija istog lijeka[1,4].

Faktorijalni dizajn

U faktorijalnom dizajnu se dva ili više liječenja procjenjuju simultano kroz primjenu različitih kombinacija liječenja. Najjednostavniji primjer je 2x2 faktorijalni dizajn u kojem su ispitanici randomizirano opredijeljeni u jednu od četiri moguće kombinacije dvaju liječenja, A i B. To su: A monoterapija, B monoterapija, istodobno A i B, niti A niti B. U mnogim slučajevima se ovaj dizajn koristi za procjenu interakcija između A i B. Također se koristi za procjenu zajedničkih učinaka A i B, kada će se dva lijeka vjerojatno primjenjivati zajedno. Druga važna primjena faktorijalnog dizajna je kod utvrđivanja karakteristika doze-odgovora prilikom istodobne primjene C i D, posebice kada je učinkovitost svake monoterapije utvrđena u određenoj dozi u prethodnim ispitivanjima. Izabire se m broj doza lijeka C, uobičajeno uključujući nultu dozu (placebo), i podjednak broj n doza lijeka D. Potpuni dizajn se tada sastoji od $m^x n$ ispitivanih skupina, pri čemu svaka prima različitu kombinaciju doza lijeka C i D[4].

1.5. Tipovi usporedbe

Ispitivanja s ciljem dokazivanja superiornosti

Znanstveno, učinkovitost je najuvjerljivije uspostavljena dokazivanjem superiornosti nad placebom u placebo kontroliranim ispitivanjima, dokazivanjem superiornosti nad aktivnom kontrolom ili pokazivanjem odnosa doza-odgovor. Kod ozbiljnih bolesti, kada postoji liječenje za koje je dokazana učinkovitost u ispitivanjima superiornosti, placebo kontrolirana ispitivanja mogu biti neetična. U tim slučajevima je potrebno razmotriti primjenu aktivne kontrole. Prikladnost placebo kontrole naspram aktivne kontrole je potrebno razmotriti za svako ispitivanje pojedinačno[4].

Ispitivanja s ciljem dokazivanja ekvivalentnosti ili neinferiornosti

U ispitivanjima ekvivalentnosti ili u ispitivanjima neinferiornosti ispitivani lijek se uspoređuju s referentnim liječenjem bez cilja dokazivanja superiornosti. Ispitivani lijek može ne biti superioran već postojećem, no može biti interesantan zbog toga što je manje toksičan, manje invazivan, jeftiniji, zahtjeva manje doza ili poboljšava kvalitetu života. Ispitivanja ekvivalentnosti se koriste kod dokazivanja ekvivalentnosti između generičkog lijeka i referentnog lijeka. Mnoga aktivno kontrolirana ispitivanja su dizajnirana kako bi pokazala da djelotvornost ispitivanog lijeka nije lošija od

djelotvornosti aktivnog komparatora, odnosno radi se o ispitivanjima neinferiornosti. Druga mogućnost je ispitivanje u kojem se višestruke doze ispitivanog lijeka uspoređuju s preporučenom dozom ili višestrukim dozama standardnog liječenja. Svrha ovog dizajna je istodobno pokazati odnos doza-odgovor za ispitivani lijek i usporediti ispitivani lijek s aktivnom kontrolom. Aktivno kontrolirana ispitivanja ekvivalentnosti ili ispitivanja neinferiornosti mogu također uključivati placebo. Na taj način je u ispitivanje uključeno više ciljeva: npr. dokazivanje superiornosti naspram placebu te procjenjivanje sigurnosti i djelotvornosti naspram aktivnom komparatoru. Aktivni komparatori se moraju vrlo pomno izabrati. Primjer prikladnog aktivnog komparatora bi bio široko primjenjivan lijek kojem je dokazana djelotvornost u relevantnoj indikaciji u ispitivanjima superiornosti[1,4].

Ispitivanja s ciljem pokazivanja odnosa doza-odgovor

Ispitivanja s ciljem pokazivanja odnosa doza-odgovor odgovaraju na pitanje kako je odgovor povezan s dozom ispitivanog lijeka. Ova ispitivanja mogu imati sljedeće ciljeve: potvrda djelotvornosti, ispitivanje oblika krivulje doza-odgovor, procjena odgovarajuće početne doze, identifikacija optimalnih strategija za individualnu prilagodbu doze, određivanje maksimalne doze iznad koje se ne očekuje dodatna korist. Ovi ciljevi se određuju primjenom podataka prikupljenih pri različitim ispitivanim dozama, uključujući i placebo (nultu dozu) kada god je prikladno[4].

1.6. Odobravanje ispitivanja u Republici Hrvatskoj

Klinička ispitivanja se u Republici Hrvatskoj (RH) provode u skladu s Direktivom 2001/20/EZ, Pravilnikom o kliničkim ispitivanjima i dobroj kliničkoj praksi (Narodne novine NN 25/2015), te Smjernicama dobre kliničke prakse.

Za provođenje kliničkog ispitivanja u RH podnositelj zahtjeva je dužan ishoditi pozitivno mišljenje Središnjeg etičkog povjerenstva i odobrenje Ministarstva zdravstva. Podnositelj zahtjeva za kliničko ispitivanje je naručitelj kliničkog ispitivanja sa sjedištem u Europskoj uniji ili njegov ovlašteni predstavnik sa sjedištem u Europskoj uniji ako je naručitelj izvan Europske unije. Naručitelj kliničkog ispitivanja je fizička ili pravna osoba koja je odgovorna za pokretanje kliničkog ispitivanja, rukovođenje kliničkim ispitivanjem i/ili o čijem se trošku provodi kliničko ispitivanje. Središnje etičko povjerenstvo je samostalno tijelo koje čine zdravstveni radnici i drugi članovi nemedicinske struke čija

je zadaća štititi prava, sigurnost i dobrobit ispitanika uključenih u klinička ispitivanja te pružiti jamstvo u pogledu te zaštite, među ostalim, izražavajući mišljenje o planu ispitivanja, podobnosti ispitivača, pravne osobe u kojoj se provodi ispitivanje, opreme te metodama i dokumentima koji će se koristiti za obavještavanje ispitanika i dobivanje njihovih suglasnosti na temelju informiranog pristanka. U postupku donošenja mišljenja o prihvatljivosti provođenja kliničkog ispitivanja u RH Središnje etičko povjerenstvo posebno razmatra: prikladnost plana kliničkoga ispitivanja; opravdanost predvidivih opasnosti i rizika u odnosu prema pretpostavljenoj koristi za ispitanike; prihvatljivost ispitivača te ispitivačkih mjesta predloženih za kliničko ispitivanje; prihvatljivost načina odabira i uključivanja ispitanika u kliničko ispitivanje; prihvatljivost podataka navedenih u uputi za ispitivače; potpunost, primjerenost i razumljivost svih informacija koje se daju ispitanicima, kao i postupaka koji se primjenjuju u svrhu dobivanja informiranog pristanka te opravdanost ispitivanja na osobama koje nisu u stanju samostalno dati pristanak; postojanje zaštite privatnosti ispitanika te zaštite podataka o ispitaniku; prihvatljivost naknada ispitivačima i ispitanicima; prihvatljivost financijskog plana ispitivanja; postojanje osiguranja u slučaju ozljede, smrti, odnosno liječenja ispitanika koje je u vezi s kliničkim ispitivanjem; postojanje osiguranja za slučaj odgovornosti ispitivača ili naručitelja; prihvatljivost značajnih izmjena i dopuna kliničkom ispitivanju. Središnje etičko povjerenstvo obvezno je dati pisano mišljenje o prihvatljivosti predloženoga kliničkog ispitivanja u roku od 30 dana od dana primitka urednog zahtjeva. Rok se može produljiti ukoliko se radi o ispitivanju lijeka namijenjenog za gensku terapiju, liječenje somatskim stanicama, uključujući i lijekove koji sadrže genetski modificirane organizme, te ksenogenične lijekove. Podnositelj zahtjeva, po dobivenom pozitivnom mišljenju Središnjeg etičkog povjerenstva, podnosi Ministarstvu zdravstva zahtjev za provođenje kliničkog ispitivanja u RH koje onda daje odobrenje za provođenje kliničkog ispitivanja ili ga uskraćuje. Kliničko ispitivanje ne smije započeti bez da je Središnje etičko povjerenstvo i Ministarstvo zdravstva procijenilo da su mogući rizici opravdani očekivanom korišću za ispitanika.

Ispitanik se ne smije uključiti u kliničko ispitivanje prije no što je potpisao informirani pristanak. Informirani pristanak je suglasnost za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju dana svojevoljno na temelju primljenih i pravilno dokumentiranih obavijesti o prirodi i važnosti, posljedicama i rizicima ispitivanja, u pisanom obliku, potpisana od ispitanika i s navedenim datumom. Ako je osoba

nesposobna za davanje takve suglasnosti ili je maloljetna, suglasnost potpisuje zakonski zastupnik ili skrbnik. Ako je ispitanik nepismen ili ne može pisati, daje usmeni pristanak uz nazočnost barem jednog svjedoka koji nije član ispitivačkog tima.

Provođenje kliničkog ispitivanja mora biti u skladu sa Smjernicama dobre kliničke prakse. Ove smjernice obuhvaćaju međunarodne etičke i znanstvene standarde za kvalitetu planiranja, provođenja, praćenja i izvještavanja o ispitivanjima koja se provode na ljudima. Pridržavanje ovih standarda pruža javna jamstva za zaštitu prava, sigurnosti i dobrobiti ispitanika u skladu s načelima čije je izvorište u Helsinškoj deklaraciji, kao i da su integritet i povjerljivost podataka o ispitaniku zaštićeni a podaci dobiveni kliničkim ispitivanjem vjerodostojni i točni[1,5].

1.7. Način odobravanja lijekova

U RH u prometu može biti samo onaj lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet dano od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ili Europske komisije (EK). HALMED daje odobrenje za stavljanje u promet za lijekove odobrene kroz nacionalni postupak (NP) i zajedničke europske postupke odobravanja lijekova: postupak međusobnog priznavanja (MRP, od enlg. *Mutual Recognition Procedure*) i decentralizirani postupak (DCP, od engl. *Decentralized Procedure*), dok EK daje odobrenja za lijekove u centraliziranom postupku (CP, od engl. *Centralized Procedure*). Odobrenje za stavljanje u promet može se dati samo za lijek za koji je temeljem stručno znanstvene ocjene dokumentacije o lijeku utvrđeno da je lijek odgovarajuće farmaceutske kakvoće te da je korist njegove primjene veća od rizika. U regulatornom okruženju Europske unije (EU) postoje četiri postupka kojima lijek može dobiti odobrenje za stavljanje u promet: CP, MRP, DCP i NP.

U CP-u stručnu znanstvenu ocjenu dokumentacije o lijeku provodi Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP, od engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA, od engl. *European Medicines Agency*), a odobrenje za stavljanje lijeka u promet daje EK te ono vrijedi za sve zemlje članice EU. Ovaj je postupak obvezan za lijekove s novim djelatnim tvarima namijenjenima liječenju virusa humane imunodeficijencije (HIV, od engl. *human immunodeficiency virus*) / sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS, od engl. *acquired immunodeficiency syndrome*), raka, šećerne bolesti, neurodegenerativnih bolesti, autoimunih bolesti i

drugih imunoloških disfunkcija i virusnih bolesti, lijekove dobivene biotehnološkim postupcima (npr. genetičkim inženjerstvom), lijekove za naprednu terapiju (genska terapija, terapija somatskim stanicama ili tkivno inženjerstvo) te lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti. Jednako tako, CP je moguć, ali nije obvezan za lijekove koji predstavljaju značajnu terapijsku, znanstvenu ili tehničku inovaciju ili je izdavanje odobrenja u interesu bolesnika u EU te za generičke lijekove CP odobrenih lijekova. Sve odluke o odobrenju za stavljanje lijeka u promet na temelju CP u EU su važeće i za RH.

MRP i/ili DCP postupci temelje se na međusobnom priznavanju i prihvaćanju stručno znanstvene ocjene jedne od zemalja članica EU, a u svrhu davanja odobrenja za lijek u svim ostalim zemljama članicama u kojima je zahtjev podnesen. DCP-om se podrazumijeva postupak davanja odobrenja koji istovremeno započinje u referentnoj i u drugim državama članicama EU koje sudjeluju u postupku. Obvezan je za lijekove za koje se ne provodi CP davanja odobrenja, koji još nisu dobili odobrenje za stavljanje u promet u EU i koji će biti u prometu u više od jedne države članice EU. Riječ je o postupku koji se pokreće ako lijek nije nacionalno odobren ni u jednoj zemlji članici, a nositelj odobrenja želi imati lijek na tržištu u dvije ili više zemalja članica. U tom postupku referentna država članica prvi put ocjenjuje dokumentaciju o lijeku uz aktivno sudjelovanje svih država koje su u postupku. S druge strane, MRP započinje nakon što je lijek odobren u referentnoj državi članici. Prema odabiru nositelja odobrenja, u postupak se uključuju i druge države članice EU. Obvezan je za lijekove za koje se ne provodi CP ili DCP i koji će biti u prometu u više od jedne države članice EU. Referentna država, u kojoj je lijek odobren NP, dostavlja svoje izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku ostalim državama u postupku. Jednako kao i u DCP-u, nakon završetka postupka svi dokumenti su harmonizirani (sažetak opisa svojstava lijeka (SPC, od engl. *Summary of Product Characteristics*), uputa o lijeku i označavanje lijeka), a odobrenje za stavljanje u promet izdaje se nacionalno i vrijedi za teritorij države članice.

NP se provodi kad podnositelj zahtjeva želi lijek staviti u promet samo u jednoj državi članici te se rješenje nakon završenog postupka izdaje nacionalno i vrijedi samo na teritoriju te zemlje članice[6].

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog radu je pregledno prikazati klinička ispitivanja lijekova odobrena u RH u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2015. Radi se o lijekovima s novim mehanizmima djelovanja, a s kojima će se ljekarnici uskoro susresti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Novi lijekovi imaju kompliciranije, ciljane mehanizme djelovanja, veću mogućnost za terapijski uspjeh no također i neželjene nuspojave. Ljekarnici trebaju razumjeti nove načine djelovanja lijekova i biti u tijeku s ubrzanim razvojem novih terapijskih mogućnosti, kako bi mogli pomoći u zbrinjavanju terapijskih problema i poboljšanju ishoda liječenja bolesnika.

U ovom radu su prikazana klinička ispitivanja prema ispitivanom lijeku, anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikacija (ATK) lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, od engl. *World Health Organisation*), indikaciji u kojoj se lijek ispituje, Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10), ispitivanoj populaciji, te fazi kliničkog razvoja. Također je prikazan mehanizam djelovanja lijeka, te je dan osvrt na odobrenje lijeka i indikaciju u kojoj je lijek odobren.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Pri izradi ovog rada je pretražena znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih udruga i institucija, popis odobrenih kliničkih ispitivanja objavljen na stranici Ministarstva zdravstva RH, baza lijekova HALMED-a, baza lijekova EMA-e, te drugi raspoloživi izvori.

3.1. Klinička ispitivanja odobrena u RH u 2013. godini

U 2013. godini je u RH odobreno ukupno 77 kliničkih ispitivanja. Od toga je jedno kliničko ispitivanje medicinskog proizvoda koje nije prikazano u ovom radu. Odobreno je 76 kliničkih ispitivanja lijekova koja su prikazana u Tablici 1[7].

Tablica 1. Klinička ispitivanja odobrena u RH u 2013. godini

	Oznaka plana ispitivanja	Ispitivani lijek	Indikacija ispitivanog lijeka	Faza kliničkog razvoja	Populacija u kojoj se lijek ispituje
1.	AC-052-373	bosentan	plućna arterijska hipertenzija	faza III	od 3 mjeseca do 12 godina
2.	FLO-01	febuksostat	prevencija lize tumora kod hematoloških malignih bolesti	faza III	18 godina i stariji
3.	CNTO136ARA3002	sirukumab	reumatoidni artritis	faza III	18 godina i stariji
4.	MO25616	vismodegib	bazocelularni karcinom	faza II	18 godina i stariji
5.	CL2-16257-090	ivabradin	dilatacijska kardiomiopatija i kronično zatajivanje srca	faza II/III	od 6 mjeseci do 18 godina
6.	B1931022	inotuzumab ozogamicin	akutna limfoblastična leukemija	faza III	18 godina i stariji
7.	SPD489-322	lisdeksamfetamin dimesilat	veliki depresivni poremećaj	faza III	od 18 do 65 godina
8.	3-001	rekombinanti topivi humani trombomodulin	sepsa i koagulopatija	faza III	18 godina i stariji
9.	RLY5016-301	patiromer	hiperkalemija	faza III	od 18 do 80 godina
10.	D4280C00006	ceftazidim-avibaktam	komplicirane intraabdominalne infekcije i komplicirane infekcije mokraćnog sustava	faza III	od 18 do 90 godina
11.	NN7088-3860	turoktokog alfa pegol	hemofilija A	faza III	12 godina i stariji
12.	MK-3102-016	omarigliptin	šećerna bolest tip 2	faza III	18 godina i stariji
13.	MK-0431D-266	sitagliptin+ simvastatin	šećerna bolest tip 2	faza III	od 18 do 79 godina
14.	31-12-291	aripiprazol	shizofrenija	faza III	od 18 do 65 godina
15.	GO27826	vemurafenib	kirurški odstranjeni	faza III	18 godina i

			melanom s pozitivnom mutacijom BRAF V600		stariji
16.	MK-3102-019	omarigliptin	šećerna bolest tip 2	faza III	30 godina i stariji
17.	TRx-237-015	leuko-metiltionin bis (hidrometansulfo-nat)	Alzheimerova bolest	faza III	odrasli do 89 godina
18.	KCT 03/2012-ROSU-PATH	rosuvastatin	hiperlipidemija	faza IV	odrasli bolesnici
19.	LAQ-MS-305	lakvinimod	multipla skleroza	faza III	od 18 do 55 godina
20.	MT-1303-E04	amiselimod	multipla skleroza	faza II	od 18 do 60 godina
21.	31-12-297	aripiprazol	shizofrenija	faza III	od 18 do 66 godina
22.	9090-14	ganetespib	rak pluća nemalih stanica	faza III	18 godina i stariji
23.	A7281006	PF-00547659	Crohnova bolest	faza II	od 18 do 75 godina
24.	A7281007	PF-00547659	Crohnova bolest	faza II	od 18 do 75 godina
25.	CQVA149A2318	indakaterol maleat + glikopironij bromid	kronična opstruktivna plućna bolest	faza III	40 godina i stariji
26.	ITCA 650-CLP-105	eksenatid u DUROS uređaju	šećerna bolest tip 2	faza III	od 18 do 80 godina
27.	HGS1006-C1113	belimumab	sistemni lupus eritematozus	faza IV	18 godina i stariji
28.	CACZ885M2301	kanakinumab	sprječavanje ponavljajućih srčanožilnih događaja u stabilnih bolesnika nakon infarkta miokarda s povišenim hsCRP-om	faza III	od 18 do 110 godina
29.	BO25114	pertuzumab	karcinom gastroezofagealnog spoja i želuca	faza III	18 godina i stariji
30.	PD0005	rotigotin	Parkinsonova bolest	faza IV	18 godina i stariji
31.	MO28231	trastuzumab emtanzin	karcinom dojke	faza III	18 godina i stariji
32.	KCT 02/2012	valsartan; kombinacija valsartana i hidroklorotiazida	arterijska hipertenzija	faza IV	18 godina i stariji
33.	NN2211-3659	liraglutid	šećerna bolest tip 2	faza III	od 10 do 17

					godina
34.	H9X-MC-GBDG	dulaglutid	šećerna bolest tip 2	faza III	18 godina i stariji
35.	CNTO136ARA3003	sirukumab	reumatoidni artritis	faza III	18 godina i stariji
36.	MT-1303-E05	amiselimod	multipla skleroza	faza II	od 18 do 60 godina
37.	NN1218-3853	FIAsp (inzulin aspart u novoj formulaciji)	šećerna bolest tip 2	faza III	18 godina i stariji
38.	14V-MC-JADX(a)	baricitinib	reumatoidni artritis	faza III	18 godina i stariji
39.	14V-MC-JADV(b)	baricitinib	reumatoidni artritis	faza III	18 godina i stariji
40.	RGH-188-005	kariprazin	shizofrenija	faza III	odrasli bolesnici
41.	14V-MC-JADW(a)	baricitinib	reumatoidni artritis	faza III	18 godina i stariji
42.	LAL-CL02	sebelipaza alfa	manjak lizosomske kisele lipaze	faza III	4 godine i stariji
43.	SPD489-329	lisdeksamfetamin dimesilat	veliki depresivni poremećaj	faza III	od 18 do 65 godina
44.	RX-3341-302	delafloksacin	akutna bakterijska infekcija kože i kožnih struktura	faza III	18 godina i stariji
45.	ADC3680-07	ADC3680	bronhijalna astma	faza II	od 18 do 50 godina
46.	MO28457	rituksimab	difuzni limfom velikih B stanica i folikularni ne-Hodgkinov limfom	faza III	od 18 do 80 godina
47.	MK-3102-018	omarigliptin	šećerna bolest tip 2	faza III	40 godina i stariji
48.	A3921083	tofacitinib	Crohnova bolest	faza II	od 18 do 75 godina
49.	CS001P3	injekcija leukocitnih interleukina (Multikine)	karcinom usne šupljine ili mekog nepca	faza III	18 godina i stariji
50.	A3921086	tofacitinib	Crohnova bolest	faza II	od 18 do 76 godina
51.	A3921084	tofacitinib	Crohnova bolest	faza II	od 18 do 75 godina
52.	KF6005/07“Coral“	cebranopadol	bol uzrokovana rakom	faza III	18 godina i stariji
53.	D1050308	lurasidon	bipolarni poremećaj tip I	faza III	18 godina i stariji
54.	A0081224	pregabalin	postherpetična neuralgija	faza III	18 godina i stariji
55.	A3921096	tofacitinib	ulcerozni kolitis	faza III	18 godina i stariji
56.	A3921094	tofacitinib	ulcerozni kolitis	faza III	18 godina i stariji
57.	A3921139	tofacitinib	ulcerozni kolitis	faza III	18 godina i

					stariji
58.	A3921095	tofacitinib	ulcerozni kolitis	faza III	18 godina i stariji
59.	AFF006A	AFFITOPE® AD02	Alzheimerova bolest	faza II	od 50 do 85 godina
60.	9463-CL-2303	mikafungin	neonatalna kandidijaza	faza III	novorođenčad u starosti do 120 dana
61.	D4280C00001	ceftazidim-avibaktam	komplicirana intraabdominalna infekcija	faza III	od 18 do 90 godina
62.	MK-0517-031	fosaprepitant dimeglumin	sprječavanje mučnine i povraćanja izazvanih umjereno emetogenom kemoterapijom	faza III	18 godina i stariji
63.	TAK-875_310	fasiglifam	šećerna bolest tip 2	faza III	18 godina i stariji
64.	A0081279	pregabalin	posttraumatska periferna neuropatska bol	faza III	18 godina i stariji
65.	NN5401-3816	degludek inzulin + aspart inzulin	šećerna bolest tip 1	faza III	od 1 do 17 godina
66.	MO28347	bevacizumab	glioblastom	faza II	18 godina i stariji
67.	A0081105	pregabalin	epilepsija- generalizirani toničko-klonički napadaji	faza III	od 5 do 65 godina
68.	MK-3102-026	omarigliptin	šećerna bolest tip 2	faza III	18 godina i stariji
69.	1218.22	linagliptin	šećerna bolest tip 2	faza IV	18 godina i stariji
70.	GO28052	vemurafenib	melanom s pozitivnom mutacijom BRAF V600	faza I	18 godina i stariji
71.	A0081106	pregabalin	epilepsija- napadaji parcijalnog ishodišta; generalizirani toničko-klonički napadaji	faza III	od 1 mjeseca do 65 godina
72.	NN9535-3624	semaglutid	šećerna bolest tip 2	faza III	18 godina i stariji
73.	BILA-3312/PED	bilastin	alergijski rinokonjuktivitis, kronična urtikarija	faza III	od 4 do 12 godina
74.	14V-MC-JADY(c)	baricitinib	reumatoidni artritis	faza III	18 godina i stariji
75.	CL3-06790-010	trimetazidin	angina pektoris	faza III	od 21 do 85 godina

76.	EMR200575-001	plovamer acetat	multipla skleroza	faza II	od 18 do 60 godina

U 76 odobrenih kliničkih ispitivanja lijekova u 2013. godini se ispituje 54 različitih djelatnih tvari ili kombinacija djelatnih tvari. Od toga je 17 potpuno novih djelatnih tvari, a 37 su već odobreni lijekovi. Trideset lijekova je dostupno i u EU, dok ostalih sedam lijekova nije registrirano na ovom području. Patiromer[8], kariprazin[9], tofacitinib[10] te kombinacija sitagliptina i simvastatina[11] su bili registrirani u Sjedinjenim Američkim državama (SAD). Omarigliptin[12] i rekombinanti topivi humani trombomodulin[13] su registrirani samo u Japanu, a lakvinimod[14] samo u Rusiji. Nositelji odobrenja su podnijeli zahtjev za registracijom tofacitiniba[15] i lakvinimoda[16] i u EU, no CHMP je dao negativno mišljenje. Lijekovi koji su prethodno odobreni, se ispituju ili u novim indikacijama (npr. lisdeksamfetamin dimesilat, vemurafenib, kanakinumab, pertuzumab) ili u pedijatrijskoj populaciji nakon što su već odobreni u odraslih (npr. ivabradin, liraglutid) ili se ispituje novi oblik lijeka (npr. pregabalin). Neka su ispitivanja odobrena prije odobrenja lijeka u EU (npr. CQVA149A2318, MO28231, H9X-MC-GBDG, D1050308) ili su za odobrenje lijeka dostavljeni rezultati ispitivanja koja su odobrena u RH u 2013. godini (npr. FLO-01[17], D4280C00006, D4280C00001[18]).

3.1.1. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2013. godini, prema fazi kliničkog razvoja

Prema fazi kliničkog razvoja, u 2013. godini je odobreno jedno ispitivanje faze I, 12 ispitivanja faze II, 57 ispitivanja faze III, pet ispitivanja faze IV, te jedno ispitivanje faze II/III.

3.1.2. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2013. godini, prema ispitivanoj populaciji

U 2013. godini je odobreno 66 ispitivanja u koja su uključeni odrasli bolesnici, te šest ispitivanja u koja je uključena samo pedijatrijska populacija. Ivabradin i liraglutid su odobreni u odraslih bolesnika, a ispituju se u djece i adolescenata. Mikafungin se ispitivao u novorođenčadi u starosti do 120 dana. Bilastin je odobren u bolesnika starijih od 12 godina, a ispitivao se u bolesnika od 4 do 12 godina. U pedijatrijskoj populaciji je bilo odobreno i ispitivanje u kojem su se uspoređivala dva različita doziranja bosentana. Rezultati ispitivanja s kombinacijom degludek inzulina i aspart inzulina

(NN5401-3816) su dostavljeni prilikom odobravanja lijeka u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 2 do 18 godina[19]. Dodatno je u 2013. godini odobreno i četiri ispitivanja koja su uključivala i odraslu i pedijatrijsku populaciju. Radi se o ispitivanjima s turoktokog alfa pegolom, sebelipazom alfa i pregabalinom.

3.1.3. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2013. godini, prema ispitivačkom mjestu

U 2013. godini je najviše ispitivanja odobreno sa ispitivačkim mjestima u Zagrebu. Samo osam odobrenih ispitivanja se ne provodi u Zagrebu. Nakon Zagreba slijede Osijek i Rijeka, s 26 odnosno 25 odobrenih kliničkih ispitivanja u 2013. godini. Šesnaest kliničkih ispitivanja je odobreno sa ispitivačkim mjestom u Varaždinu, po 12 u Karlovcu i Slavonskom brodu, te po osam u Zadru i Krapinskim toplicama. Sa ispitivačkim mjestom u Splitu i Sisku je odobreno pet kliničkih ispitivanja, a u Čakovcu četiri.

3.1.4. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2013. godini, prema MKB-10

Prema MKB-10, u 2013. godini je najviše ispitivanja odobreno iz područja endokrinih, nutricijskih i metaboličkih bolesti (n=17), bolesti probavnog sustava (n=11), bolesti živčanog sustava (n=11), neoplazmi (n=10), bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (n=6), mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (n=6), te bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (n=5).

3.1.5. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2013. godini, prema indikacijama

Prema indikacijama, najviše ispitivanja je odobreno u indikaciji šećerne bolesti tip 2, i to njih 12. Nakon toga slijedi šest ispitivanja u indikaciji reumatoidnog artritisa, pet ispitivanja u indikaciji Crohnove bolesti, po četiri ispitivanja u indikacijama ulceroznog kolitisa i multiple skleroze, tri ispitivanja u indikaciji shizofrenije, te po dva ispitivanja u indikacijama velikog depresivnog poremećaja, komplicirane intraabdominale infekcije, Alzheimerove bolesti i epilepsije.

U indikaciji šećerne bolesti tip 2 se ispituju omarigliptin, liraglutid, dulaglutid, fasiglifam, linagliptin, semaglutid, FIAsp, eksenatid u DUROS uređaju, te kombinacija sitagliptina i simvastatina. Od 12 ispitivanja u indikaciji šećerne bolesti tip 2, njih četiri je s omarigliptinom[20], inhibitorom dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) odobrenim u Japanu. Od toga je jedno ispitivanje kardiovaskularnih ishoda. Naime, lijekovi koji se razvijaju za liječenje šećerne bolesti moraju, prema smjernici EMA-e, dokazati da ne povećavaju kardiovaskularni rizik. Međuostalim se kao dio kliničkog razvojnog programa preporučuju dugoročna kontrolirana ispitivanja s razdobljem praćenja od 18-24 mjeseca. U istima naglasak mora biti na velikim kardiovaskularnim događajima (MACE, od engl. *major cardiovascular events*): kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda i moždani udar, no potrebno je u kompozitni ishod uključiti i hospitalizaciju radi nestabilne angine ako je glavni cilj isključiti sigurnosni signal[21]. Još jedan DPP-4 inhibitor, linagliptin[22], je u ispitivanju kardiovaskularne sigurnosti. Ispituje se i fiksna kombinacija DPP-4 inhibitora sitagliptina i simvastatina. Ova kombinacija je bila odobrena u SAD-u, no povučena je s tržišta zbog komercijalnih razloga[11]. Liraglutid, analog peptida-1 nalik glukagonu (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*)[23], je odobren u odraslih, a ispituje se u djece i adolescenata sa šećernom bolesti tip 2. U 2013. godini su odobrena još tri ispitivanja s GLP-1 analozima: dulaglutidom[24], semaglutidom[25] i eksenatidom[26]. Semaglutid nije na tržištu, a dulaglutid je, no ispitivanje je odobreno prije odobrenja lijeka. Eksenatid je odobren GLP-1 analog, no u ispitivanju je oblik koji nije odobren, eksenatid u DUROS uređaju. Također se ispituje i nova formulacija inzulina asparta, FIAsp. U ovom ispitivanju su inzulinskom analogu brzog djelovanja dodana dva nova ekscipijensa koja osiguravaju ranu i brzu apsorpciju[27,28]. U šećernoj bolesti tipa 2 je bilo odobreno i ispitivanje s fasiglifamom, agonistom receptora slobodnih masnih kiselina 1 (FFA1, od engl. *free fatty acid receptor 1*), no ispitivanje je prekinuto zbog hepatotoksičnosti fasiglifama[29].

U indikaciji reumatoidnog artritisa se ispituju sirukumab, u dva ispitivanja, te baricitinib, u četiri ispitivanja. Sirukumab je humano monoklonsko protutijelo koje djeluje naspram proinflamatornog citokina interleukina 6[30], a baricitinib je inhibitor Janus kinaze (JAK) 1 i 2[31].

U indikaciji Crohnove bolesti je u 2013. godini odobreno pet ispitivanja, a u indikaciji ulceroznog kolitisa četiri ispitivanja. Ova četiri ispitivanja u indikaciji ulceroznog kolitisa te tri ispitivanja u

indikaciji Crohnove bolesti su s tofacitinibom. Tofacitinib je JAK inhibitor, odobren u SAD-u za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji su imali neodgovarajući odgovor na metotreksat ili ne podnose metotreksat[10]. U EU nije odobren. CHMP je 2013. dao negativno mišljenje za odobravanje tofacitiniba, a pritom je naveo rizike vezane uz ozbiljne i oportunističke infekcije, malignosti, limfome, gastrointestinalne perforacije, povišenje jetrenih enzima/ozljede jetre uzrokovane lijekom te kardiovaskularne rizike[15]. Dva ispitivanja u indikaciji Crohnove bolesti su odobrena s PF-00547659, potpuno humanim imunoglobulin G2 monoklonskim protutijelom koje se ciljno veže na mukozno adresinsku staničnu adhezijsku molekulu-1 (MAdCAM-1, od engl. *mucosal addressin cell adhesion molecule 1*) na gastrointestinalnom endotelu[32].

U dva ispitivanja u indikaciji multiple skleroze se ispitivao amiselimod, neodobreni modulator sfingozin-1-fosfat (S1P) receptora[33]. U jednom ispitivanju se ispitivao plovamer acetat, kopolimerna mješavina četiri amino kiseline, no naručitelj je odlučio prekinuti razvojni program lijeka u ovoj indikaciji[34,35]. Jedno ispitivanje je odobreno i s lakvinimodom, kinolin-3-karboksamidom, u indikaciji multiple skleroze. CHMP je u svibnju 2014. dao negativno mišljenje za odobrenje lakvinimoda u indikaciji relapsno-remitentne multiple skleroze[16].

Od tri ispitivanja u indikaciji shizofrenije, dva su ispitivanja odobrena s aripiprazolom kod akutnog liječenja odraslih bolesnika. Lijek je inače odobren u EU za terapiju održavanja u liječenju shizofrenije kod odraslih bolesnika stabiliziranih na oralnom aripiprazolu[36]. Jedno ispitivanje je odobreno s kariprazinom, lijekom odobrenim za liječenje shizofrenije u SAD-u[9]. I aripiprazol i kariprazin djeluju kao djelomični agonisti na dopaminskim D_2 i serotoninskim 5-hidroksitriptamin $(5\text{-HT})_{1A}$ receptorima, te kao antagonisti na serotoninskim 5-HT_{2A} receptorima[36,9].

U dva ispitivanja u indikaciji velikog depresivnog poremećaja se ispituje lisdeksamfetamin dimesilat. Ceftazidim-avibaktam se u 2013. godini ispitivao u dva ispitivanja u indikaciji komplicirane intraabdominalne infekcije, a rezultati istih su podneseni u srpnju 2016. godine za odobrenje lijeka u ovoj indikaciji[18]. U indikaciji Alzheimerove bolesti su odobrena ispitivanja s leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat)-om te s lijekom pod kodom AFFITOPE® AD02. Leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat) trenutno nije odobren u nijednoj državi, a mehanizam djelovanja mu je inhibicija agregacije proteina tau[37]. AFFITOPE® AD02 je cjepivo koje ciljano djeluje na amiloid-beta (Aβ), no

ispitivanje istoga je prekinuto zbog nedostatka djelotvornosti[38,39,40]. U indikaciji epilepsije su odobrena dva ispitivanja s pregabalinom u koja su uključeni i pedijatrijski bolesnici.

3.1.6. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2013. godini, prema ATK klasifikaciji lijekova

Prema ATK klasifikaciji, najviše ispitivanja (30) je odobreno s lijekovima za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatorima. Ispituje se sedam citostatskih lijekova te sedam lijekova sa supresivnim djelovanjem na imuni sustav.

Od citostatskih lijekova koji su monoklonska protutijela u kliničkim ispitivanjima su inotuzumab ozogamicin, pertuzumab, trastuzumab emtanzin i bevacizumab. Pertuzumab[41] i trastuzumab emtanzin[42] su monoklonska protutijela koja se vežu na receptor humanog epidermalnog čimbenika rasta 2 (HER2, od engl. *human epidermal growth factor receptor 2*), a bevacizumab[43] na vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF, od engl. *vascular endothelial growth factor*). Pertuzumab i bevacizumab se ispituju u novim indikacijama, a ispitivanje s trastuzumab emtanzinom je započeto prije odobrenja za stavljanje u promet ovog monoklonskog protutijela kovalentno vezanog s inhibitorom mikrotubula, derivatom maitanzina (DM1). Inotuzumab ozogamicin je konjugat monoklonskog protutijela, koje djeluje naspram CD22 antigena, i kaliheamicina, potentnog antitumorskog antibiotika[44]. Ovaj ispitivani lijek trenutno nema odobrenje za stavljanje u promet. Dva su ispitivanja s vemurafenibom, inhibitorom BRAF serin-treonin kinaze, dostupnim na tržištu u EU[45]. U skupini citostatskih lijekova se ispituju i vismodegib, inhibitor malih molekula signalnog puta Hedgehog[46], te ganetespib, inhibitor proteina toplinskog stresa 90 (HSP90, od engl. *heat shock protein 90*)[47]. Vismodegib je odobreni lijek, dok je ganetespib za sada jedino u kliničkim ispitivanjima.

Od lijekova sa supresivnim djelovanjem na imuni sustav ispituju se dva inhibitora interleukina, sirukumab i kanakinumab. Sirukumab je monoklonsko protutijelo koje djeluje naspram proinflamatornog citokina interleukina 6[30], a kanakinumab je monoklonsko protutijelo protiv humanog interleukina-1 beta[48]. Kanakinumab je odobren u EU a ispituje se u novoj indikaciji. Sirukumab trenutno nema odobrenje za stavljanje u promet. Od selektivnih imunosupresiva su se ispitivali amiselimod, PF-00547659, belimumab, baricitinib i tofacitinib. Amiselimod je modulator S1P

receptora koji se ispitivao u dva klinička ispitivanja u RH, no klinički razvojni program ovog lijeka je prekinut[33,49]. Belimumab, monoklonsko protutijelo specifično za topivi humani protein - stimulator B limfocita (BLyS, od engl. *B lymphocyte stimulator*), je u ispitivanju faze IV[50]. Baricitinib i tofacitinib su JAK inhibitori[10,31]. Baricitinib je odobren i u EU, a tofacitinib samo u SAD-u.

U ovoj skupini lijekova za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatora su u 2013. godini odobrena i klinička ispitivanja s injekcijom leukocitnih interleukina (Multikine) te plovamer acetatom. Multikine je mješavina citokina i kemokina te pokazuje imunomodulatornu aktivnost[51], a plovamer acetat je kopolimerna mješavina četiri amino kiseline koja se kompetitivno veže na glavni histokompatibilni kompleks II[34].

Iz skupine lijekova s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari je odobreno 14 kliničkih ispitivanja u 2013. godini. U ovoj skupini je najviše ispitivanja odobreno s lijekovima koji se primjenjuju u liječenju šećerne bolesti. Od inzulina se ispituje inzulin brzog djelovanja, FIAsp (inzulin aspart u novoj formulaciji)[27,28], te kombinacija dugodjelujućeg i brzodjelujućeg inzulina, degludek inzulin i aspart inzulin[52]. Od oralnih dijabetika se ispituju DPP-4 inhibitori, te GLP-1 analozi. DPP-4 inhibitori u kliničkim ispitivanjima odobrenima u 2013. godini su omarigliptin[20] (4 ispitivanja), linagliptin[22], te sitagliptin u kombinaciji sa simvastatinom[11]. U skupini GLP-1 analoga se ispituju eksenatid u DUROS uređaju[26], liraglutid[23], dulaglutid[24] i semaglutid[25]. U skupini lijekova s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari se ispituje i jedan lijek za suzbijanje mučnine i nagona na povraćanje, fosaprepitant dimeglumin[53]. Dodatno se ispituje i sebelipaza alfa, rekombinantna ljudska lizosomska kisela lipaza[54].

U 2013. godini je odobreno 13 ispitivanja u kojima se ispituju lijekovi s djelovanjem na živčani sustav. Odobrena su četiri klinička ispitivanja s antiepileptikom pregabalinom[55], te po dva klinička ispitivanja s psihoanaleptikom lisdeksamfetamin dimesilatom[56,57] i psiholeptikom aripiprazolom[36]. Od psiholeptika se također ispituju i kariprazin[9] i lurasidon[58]. Ispituje se jedan lijek za suzbijanje boli, opioidni analgetik cebranopadol[59], lijek za liječenje Parkinsonove bolesti, rotigotin[60], te lakvinimod iz skupine ostalih lijekova s djelovanjem na živčani sustav[16].

3.1.7. Detaljan pregled kliničkih ispitivanja lijekova odobrenih u RH u 2013. godini

1)

„Otvoreno, prospektivno, multicentrično ispitivanje za procjenu farmakokinetike, podnošljivosti, sigurnosti i učinkovitosti pedijatrijske formulacije bosentana primjenjene dva odnosno tri puta dnevno, u djece s plućnom arterijskom hipertenzijom“ (AC-052-373; 2010-021825-11)

Bosentan je dvojni antagonist endotelinskih receptora s afinitetom za endotelin A- i B-receptore (ETA i ETB). Bosentan smanjuje plućni i sistemski krvožilni otpor te tako povećava minutni volumen srca bez povećanja srčane frekvencije. Neurohormon endotelin-1 (ET-1) jedan je od najjačih poznatih vazokonstriktora, a također može potaknuti fibrozu, staničnu proliferaciju, hipertrofiju i remodeliranje srca te djeluje proinflamatorno. Do tih učinaka dolazi uslijed vezanja endotelina za receptore ETA i ETB koji se nalaze u endotelu i glatkim mišićnim stanicama krvnih žila. Koncentracije ET-1 u tkivima i plazmi su povećane kod nekih kardiovaskularnih poremećaja i bolesti vezivnog tkiva, uključujući plućnu arterijsku hipertenziju, sklerodermiju, akutno i kronično zatajenje srca, ishemiju miokarda, sistemsku hipertenziju i aterosklerozu, što ukazuje na patogenu ulogu ET-1 kod tih bolesti. Kod plućne arterijske hipertenzije i zatajenja srca, u odsustvu antagonista endotelinskih receptora, povišene koncentracije ET-1 strogo su povezane s težinom i prognozom tih bolesti. Bosentan je odobren u EU CP-om pod nazivima Tracleer i Stayveer. Indiciran je za liječenje plućne arterijske hipertenzije kako bi se poboljšao kapacitet fizičkog opterećenja i simptomi kod bolesnika s WHO funkcionalnim stupnjem III. Djelotvornost je dokazana kod: primarne (idiopatske i nasljedne) plućne arterijske hipertenzije; plućne arterijske hipertenzije koja se javlja kao posljedica sklerodermije bez značajne intersticijske plućne bolesti; plućne arterijske hipertenzije povezane s kongenitalnim sistemsko-plućnim šantom i Eisenmengerovom fiziologijom. Neka poboljšanja zapažena su također kod bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom WHO funkcionalnog stupnja II. Također je indiciran za smanjenje broja novih ulceracija na prstima kod bolesnika sa sistemskom sklerozom i aktivnom bolešću ulceracija prstiju[61]. U ispitivanju koje se odvijalo u RH se uspoređivala primjena 2 mg/kg na dan i 3 mg/kg na dan u pedijatrijskoj populaciji[62]. Nakon završetak ispitivanja, nije bilo dokaza nikakve kliničke koristi primjene doze od 2 mg/kg triput dnevno u usporedbi s doziranjem od 2 mg/kg dvaput dnevno. Stoga je ova informacija uvrštena u EU SPC: Pedijatrijski farmakokinetički podaci

pokazali su da su koncentracije bosentana u plazmi kod djece s plućnom arterijskom hipertenzijom u dobi od 1 do 15 godina u prosjeku bile niže nego kod odraslih bolesnika i nisu se povećale povećanjem doze Tracleera iznad 2 mg/kg tjelesne težine ili povećanjem učestalosti doziranja s dvaput dnevno na triput dnevno. Povećanje doze ili učestalosti doziranja vjerojatno neće rezultirati dodatnom kliničkom koristi. Na temelju tih farmakokinetičkih rezultata, preporučena početna doza i doza održavanja u djece s plućnom arterijskom hipertenzijom u dobi od 1 godine i starije iznosi 2 mg/kg ujutro i uvečer[61].

2)

„Treća faza randomiziranog, dvostruko slijepog ispitivanja febuksostata za prevenciju sindroma lize tumora u hematoloških malignih bolesti u usporedbi s alopurinolom“ (FLO-01; 2012-000776-42)

Febuksostat je derivat 2-ariltiazola koji postiže terapijski učinak smanjivanjem razine mokraćne kiseline u serumu selektivnim inhibiranjem ksantin oksidaze. Mokraćna kiselina je krajnji proizvod metabolizma purina kod ljudi i stvara se u kaskadi hipoksantin → ksantin → mokraćna kiselina. Oba koraka navedenih transformacija katalizirana su ksantin oksidazom. Febuksostat je odobren u EU CP-om pod nazivom Adenuric. Indiciran je za liječenje kronične hiperuricemije, u stanjima kada je već došlo do taloženja urata (uključujući prisutnost tofa i/ili uričnog artritisa, trenutno ili u anamnezi)[63]. U veljači 2015. mu je indikacija proširena i na prevenciju i liječenje hiperuricemije kod odraslih bolesnika koji su podvrgnuti kemoterapiji za hematološke zloćudne bolesti i imaju srednje visoki do visoki rizik za nastajanje sindroma tumorske lize. Ova druga indikacija je odobrena na temelju rezultata ispitivanja FLO-01[17].

3)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje potkožne primjene CNTO 136 (sirukumab), humanog anti-IL-6 monoklonskog protutijela, na usporednim skupinama ispitanika s aktivnim reumatoidnim artritisom unatoč DMARD terapiji“ (CNTO136ARA3002; 2010-022242-24)

Sirukumab je humano monoklonsko protutijelo koje djeluje naspram proinflamatornog citokina interleukina 6[30]. Sirukumab nije odobren u nijednoj državi, a ispituje se kod reumatoidnog artritisa, arteritisa divovskih stanica, velikog depresivnog poremećaja, astme, sistemskog eritematoznog lupusa, te lupusa nefritisa[64].

4)

„Otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II s jednom granom radi ocjene sigurnosti vismodegiba (GDC-0449) kod bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim bazocelularnim karcinomom (BCC)“ (MO25616; 2011-000195-34)

Vismodegib je oralno raspoloživ inhibitor malih molekula signalnog puta Hedgehog. Prijenos signala signalnim putom Hedgehog preko transmembranskog proteina Smoothened (SMO) dovodi do aktivacije transkripcijskih čimbenika onkogena eksprimiranih u gliomima i njihova premještanja u jezgru te indukcije ciljnih gena signalnog puta Hedgehog. Mnogi od ovih gena uključeni su u proliferaciju, preživljenje i diferencijaciju stanica. Vismodegib se veže za protein SMO i inhibira ga, blokirajući tako prijenos signala signalnim putom Hedgehog. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Erivedge, a indiciran je za liječenje odraslih bolesnika sa simptomatskim metastatskim karcinomom bazalnih stanica, te lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica u kojih nije indicirano kirurško liječenje ili radioterapija[46]. Kada je CHMP davao mišljenje o odobrenju lijeka, ispitivanje MO25616 je bilo u tijeku. Kao uvjet odobrenja lijeka je navedeno da će nositelj odobrenja dostaviti dodatne podatke o sigurnosti primjene i podatke o djelotvornosti u bolesnika sa simptomatskim metastatskim karcinomom bazalnih stanica iz završne analize ispitivanja MO25616[65].

5)

„Određivanje djelotvorne i neškodljive doze ivabradina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina koji boluju od dilatacijske kardiomiopatije i simptomatskog kroničnog zatajivanja srca. Radomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebom kontrolirano ispitivanje faze II/III za određivanje doze s PK/PD karakterizacijom i evaluacijom djelotvornosti /neškodljivosti.“ (CL2-16257-090; 2011-001292-39)

Ivabradin je lijek za usporavanje srčane frekvencije, koji djeluje selektivnom i specifičnom inhibicijom If struje predvodnika srčanog ritma, koji regulira spontanu dijastoličku depolarizaciju u

sinusnom čvoru i regulira frekvenciju srca. Učinci na srce odnose se specifično na sinusni čvor, bez učinka na intraatrijska, atrioventrikulska ili intraventrikulska vremena provođenja, niti na kontraktilnost miokarda ili ventrikulsku repolarizaciju. Ivabradin je odobren u EU CP-om pod nazivima Corlentor, Procoralan i Ivabradine Anpharm, a indiciran je za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris, te za liječenje kroničnog zatajenja srca. Kod kronične stabilne angine pektoris se primjenjuje u odraslih bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti s normalnim sinusnim ritmom i sa srčanom frekvencijom ≥ 70 otkucaja u minuti, u slučaju kada bolesnik ne podnosi beta-blokatore ili je njihova primjena kontraindicirana, te u kombinaciji s beta blokatorima u bolesnika koji nisu adekvatno kontrolirani optimalnom dozom beta blokatora. Ivabradin je indiciran u kroničnom zatajenju srca stupnja II do IV NYHA klasifikacije sa sistoličkom disfunkcijom, u bolesnika u sinusnom ritmu sa srčanom frekvencijom ≥ 75 otkucaja u minuti u kombinaciji sa standardnom terapijom uključujući terapiju s beta-blokatorom ili kada je primjena beta-blokatora kontraindicirana ili se ne podnosi. Ispitivanje CL2-16257-090 je završeno, te je u siječnju 2016. EK dala odobrenje za uvrštenje rezultata istoga u EU SPC: U 69,9% bolesnika koji su primali ivabradin postignuto je 20% sniženje broja otkucaja srca bez bradikardije u usporedbi s 12,2% bolesnika u skupini koja je primala placebo tijekom titracije doza u razdoblju od 2 do 8 tjedana. Srednje doze ivabradina koje su omogućile postizanje sniženje broja otkucaja srca za 20% su 0,13 ± 0,04 mg/kg/dan dva puta na dan, 0,10 ± 0,04 mg/kg/dan dva puta na dan i 4,1 ± 2,2 mg dva puta na dan u starosnim podskupinama 1-3 godine, 3-18 godina i s <40 kg te 3-18 godina i s ≥ 40 kg. U ivabradinskoj skupini, srednja vrijednosti ejekcijske frakcije lijevog ventrikula se povećala sa 31,8% na 45,3% nakon 12 mjeseci ispitivanja u usporedbi s 35,4% na 42,3% u placebo skupini. Poboljšanje u NYHA stupnju postignuto je u 37,7% bolesnika koji su uzimali ivabradin u usporedbi s 25,0% u placebo skupini. Ovo poboljšanje nije bilo statistički značajno[65].

6)

„Otvoreno, randomizirano ispitivanje faze III lijeka inotuzumab ozogamicina u usporedbi s unaprijed određenim liječenjem po izboru ispitivača u odraslih bolesnika koji boluju od relapsirajuće ili refraktorne CD22-pozitivne akutne limfoblastične leukemije (ALL)“ (B1931022; 2011-005491-41)

Inotuzumab ozogamicin je konjugat rekombinantnog humaniziranog imunoglobulin G4 protutijela, koje djeluje naspram CD22 antigena, i kaliheamicina (N-acetil γ- kaliheamicin dimetil hidrazid), potentnog antitumorskog antibiotika. Kaliheamicin se veže na deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) i lomi dvolančanu DNK uklanjanjem određenih vodikovih atoma, što može biti prvi korak u oštećenju stanica[44,66,67]. Inotuzumab ozogamicin trenutno nije odobren u nijednoj državi, a ispituje se kod CD22-pozitivnih limfoidnih malignosti[68]. U EU ima status lijeka siročadi[69].

7)

„SPD489-322 faza 3 multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, u paralelnim grupama, placebom kontroliranog ispitivanja titracije fleksibilne doze, učinkovitosti i sigurnosti SPD489 u kombinaciji s antidepresivom u liječenju odraslih osoba koje boluju od velikog depresivnog poremećaja s neprimjerenim odgovorom na prospektivno liječenje antidepresivom" (SPD489-322; 2011-003018-17)

SPD489 je kod za ispitivani lijek lisdeksamfetamin dimesilat. Lisdeksamfetamin dimesilat je farmakološki neaktivni predlijek. Nakon oralne primjene se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta te hidrolizira primarno crvenim krvnim stanicama u aktivni oblik deksamfetamin. Amfetamini su ne-kateholaminski simpatomimetički amini sa stimulirajućom aktivnošću na središnjem živčanom sustavu. Mehanizam djelovanja deksamfetamina nije u potpunosti razjašnjen no smatra se da inhibira ponovni unos noradrenalina i dopamina u presinaptički neuron i povećava otpuštanje ovih monoamina u ekstraneuralni prostor. Lisdeksamfetamin dimesilat se primjenjuje kod poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje, te kod poremećaja prejedanja. U RH nije registriran, u obje indikacije je registriran u SAD-u, a u Velikoj Britaniji je registriran kod poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje[56,57]. Ispituje se kod bipolarne depresije, ovisnosti o kokainu, multiple skleroze, velikog depresivnog poremećaja.

8)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 za utvrđivanje sigurnosti i učinkovitosti ART-123 kod ispitanika s teškom sepsom i koagulopatijom" (3-001; 2012-002251-42)

ART-123 je kod za rekombinanti topivi humani trombomodulin. Trombomodulin je trombinski receptor na površini endotelske stanice koji igra važnu ulogu u regulaciji intravenske koagulacije.

ART-123 se sastoji od aktivne, ekstracelularne domene trombomodulina. Poput trombomodulina vezanog na membranu, ART-123 se veže na trombin kako bi se inaktivirala koagulacija. Trombin-ART-123 kompleks aktivira protein C te se stvara aktivirani protein C koji u prisutnosti proteina S inaktivira faktor VIIIa i Va, te se na taj način inhibira daljnja formacija trombina[71]. ART-123 je odobren u Japanu pod nazivom Recomodulin, u indikaciji diseminirane intravaskularne koagulacije[13]. Ispituje se kod idiopatske plućne fibroze, sepse i koagulopatije[72].

9)

„Jednostruko slijepo ispitivanje faze 3, u dva dijela, za procjenu djelotvornosti i sigurnosti patiromera u terapiji hiperkalijemije“ (RLY5016-301; 2012-001956-20)

Patiromer je ne-apsorbirajući, kationski izmjenjivač, polimer koji sadrži ione kalcija i sorbitola. Povećava fekalnu ekskreciju kalija na način da veže kalij u lumenu gastrointestinalnog trakta. Vezanjem kalija smanjuje koncentraciju slobodnog kalija u gastrointestinalnom lumenu, što dovodi do smanjenja razine kalija u serumu. Odobren je u SAD-u pod nazivom Veltassa u liječenju hiperkalijemije[8], a ispitivanje RLY5016-301 je dostavljeno prilikom odobrenja lijeka kao glavni dokaz djelotvornosti patiromera u snižavanju kalija[73]. Ispituje se kod hiperkalijemije, te u kombinaciji sa zatajenjem srca ili kroničnom bolesti bubrega[74].

10)

„Faza III otvorenog randomiziranog multicentričnog ispitivanja ceftazidim-avibaktama (CAZ-AVI) i najboljeg dostupnog liječenja za liječenje infekcije izazvane gram-negativnim patogenima rezistentnim na ceftazidim“ (D4280C00006; 2012-000726-21)

Ceftazidim inhibira sintezu bakterijske peptidoglikanske stanične stjenke nakon vezanja za proteine koji vežu penicilin, što dovodi do lize i smrti bakterijske stanice. Avibaktam je nebetalaktamski inhibitor beta-laktamaze, koji djeluje tako da s tim enzimom stvara kovalentni spoj koji je stabilan na hidrolizu. Inhibira beta-laktamaze Ambler klase A i klase C te neke enzime klase D, uključujući beta-laktamaze proširenog spektra, KPC i OXA-karbapenemaze, te AmpC enzime. Avibaktam ne inhibira enzime klase B (metalo-beta-laktamaze) i ne može inhibirati mnoge enzime klase D. Ceftazidim-avibaktam je odobren u EU CP-om pod nazivom Zavicefta. Zavicefta je indicirana u odraslih za

liječenje sljedećih infekcija: komplicirane intraabdominalne infekcije; komplicirane infekcije mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis; bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom. Zavicefta je također indicirana za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima kod odraslih bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja[75]. Ovaj lijek je odobren u srpnju 2016., a nositelj odobrenja je kao popratnu dokumentaciju za odobrenje lijeka podnio i rezultate ispitivanja D4280C00006 u koje su se uključivali bolesnici s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama i kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava[18].

11)

„Ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti NNC 0129-0000-1003 tijekom operacijskih zahvata u ispitanika s hemofilijom A“ (NN7088-3860; 2011-001144-30)

NNC 0129-0000-1003 je kod za ispitivani lijek turoktokog alfa pegol. Turoktokog alfa je humani koagulacijski faktor VIII, sa skraćenom B-domenom. Ovaj glikoprotein ima istu strukturu kao i aktivirani humani faktor VIII te posttranslacijske promjene slične onima kod molekule dobivene iz plazme. Utvrđeno je da je mjesto sulfatacije tirozina prisutno na Tyr1680 (prirodna puna duljina), koje je važno za vezivanje za von Willebrandov faktor, potpuno sulfatirano u molekuli turoktokoga alfa. Kada se lijek primjeni u bolesnika s hemofilijom, faktor VIII veže se za endogeni von Willebrandov faktor u bolesnikovu krvotoku. Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora sastoji se od dviju molekula (faktora VIII i von Willebrandova faktora) različitih fizioloških funkcija. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te tako ubrzava pretvorbu faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i tako omogućuje stvaranje krvnog ugruška. Hemofilija je spolno vezan nasljedni poremećaj koagulacije krvi uslijed smanjenih razina faktora VIII:C, a uzrokuje obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje može nastati spontano ili kao posljedica slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnom terapijom povećavaju se razine faktora VIII u plazmi, čime se omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju. Turoktokog alfa je registriran u EU CP-om pod nazivom NovoEight, a indiciran je za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A[76]. U ispitivanju NN7088-3860 se primjenjuje glikopegilirani oblik turoktokoga alfa,

turoktokog alfa pegol, koji trenutno nije odobren u nijednoj državi. Turoktokogu alfa je dodan polietilen glikol s ciljem produljenja poluvremena života[77].

12)

„Multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje faze III radi procjene sigurnosti i učinkovitosti dodavanja MK-3102 u usporedbi s dodavanjem glimepirida kod ispitanika s dijabetesom melitusom tipa 2 s neodgovarajućom glikemijskom kontrolom na metforminu" (MK-3102-016; 2012-002309-23)

MK-3102 je kod za ispitivani lijek omarigliptin. Omarigliptin je DPP-4 inhibitor, namijenjen za primjenu jedanput na tjedan. Ima povoljan učinak na glikolizirani hemoglobin (HbA1c), te na razinu glukoze natašte i poslije jela. Potentno no reverzibilno inhibira DPP-4, čime se produljuje poluvrijeme života cirkulirajućeg GLP-1 koji povećava sekreciju inzulina na o glukozi ovisan način. U usporedbi s DPP-4 inhibitorima koji se primjenjuju jedanput na dan, smatra se da bi primjena omarigliptina jedanput na tjedan mogla poboljšati suradljivost bolesnika[20]. Omarigliptin je odobren u Japanu pod nazivom Marizev u indikaciji šećerne bolesti tipa 2[12].

13)

„Randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje faze III za procjenu učinkovitosti i sigurnosti MK-0431D (fiksna kombinacija sitagliptina i simvastatina) radi liječenja bolesnika s dijabetesom melitusom tipa 2 (T2DM) u kojih se monoterapijom metforminom ne postiže primjerena regulacija glikemije" (MK-0431D-266; 2012-001868-29)

Sitagliptin je DPP-4 inhibitor. Sprečava hidrolizu inkretinskih hormona putem DPP-4, čime povećava koncentraciju aktivnih oblika GLP-1 i inzulinotropnog polipeptida ovisnog o glukozi u plazmi. Podizanjem aktivnih inkretinskih razina, sitagliptin povećava otpuštanje inzulina i snižava razine glukagona ovisno o razini glukoze[78]. Sitagliptin je odobren u EU CP-om pod nazivima Januvia, Ristaben, Tesavel i Xelevia, u indikaciji šećerne bolesti tipa 2. Simvastatin je inhibitor 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-KoA) reduktaze, odobren u RH pod različitim nazivima, u indikaciji

hiperkolesterolemije i kardiovaskularne prevencije. U kardiovaskularnoj prevenciji se primjenjuje za smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta u bolesnika s vidljivom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ili šećernom bolešću, bez obzira na to imaju li normalne ili povišene vrijednosti kolesterola, kao dopuna mjerama za smanjenje drugih rizičnih čimbenika i drugoj kardioprotektivnoj terapiji[79]. Fiksna kombinacija sitagliptina i simvastatina je bila odobrena u SAD-u pod nazivom Juvisync, no povučena je s tržišta zbog komercijalnih razloga[11].

14)

„12-tjedno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 intramuskularnog depoa aripiprazola (OPC 14597, LuAF41155) u akutnom liječenju odraslih sa shizofrenijom“ (31-12-291; 2012-003805-86)

Predloženo tumačenje djelotvornosti aripiprazola u shizofreniji jest da je ono posredovano kombinacijom djelomičnog agonizma na dopaminskim D_2 i serotoninskim 5-HT_{1A} receptorima i antagonizma na serotoninskim 5-HT_{2A} receptorima. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva na životinjskim modelima dopaminergičke hiperaktivnosti i agonistička svojstva dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol pokazuje visok afinitet vezanja *in vitro* za dopaminske D_2 i D_3 i serotoninske 5-H_{1A} i 5-HT_{2A} receptore i ima umjereni afinitet prema dopaminskim D_4, serotoninskim 5-HT_2 i 5-HT_7, alfa-1 adrenergičkim i histaminskim H_1 receptorima. Aripiprazol je također pokazao umjereni afinitet vezanja za mjesto ponovne pohrane serotonina te nemjerljiv afinitet prema kolinergičkim muskarinskim receptorima. Interakcija s drugim receptorima, osim dopaminskih i serotoninskih podvrsta, može objasniti neke od ostalih kliničkih učinaka aripiprazola. Intramuskularni depo oblik aripiprazola je odobren u EU CP-om pod nazivom Abilify Maintena, a indiciran je za terapiju održavanja u liječenju shizofrenije u odraslih bolesnika stabiliziranih na oralnom aripiprazolu[36].

15)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III adjuvantnoga liječenja vemurafenibom (RO5185426) u bolesnika s kirurški odstranjenim kožnim melanomom s BRAF-mutacijom, s visokim rizikom od recidiva“ (GO27826; 2011-004011-24)

Vemurafenib, antineoplastik, je inhibitor BRAF serin-treonin kinaze. Mutacije u genu BRAF rezultiraju konstitutivnom aktivacijom BRAF proteina, što može uzrokovati proliferaciju stanica i kada nisu prisutni čimbenici rasta. Neklinički podaci dobiveni u biokemijskim testovima pokazali su da vemurafenib može snažno inhibirati BRAF kinaze s aktivirajućim mutacijama kodona 600. U EU je odobren CP-om pod nazivom Zelboraf, a indiciran je kao monoterapija u liječenju odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s pozitivnom mutacijom BRAF V600[45]. Trenutno se ispituje kod malignih bolesti s pozitivnom mutacijom BRAF V600, poput karcinoma pluća nemalih stanica, kolorektalnog karcinoma, karcinoma prostate refraktornog na hormonsku terapiju, urotelijalnog karcinoma[80].

16)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III radi procjene učinkovitosti i sigurnosti primjene MK-3102 u usporedbi s placebom u ispitanika s dijabetesom melitusom tipa 2 i umjerenom ili teškom kroničnom bubrežnom bolesti ili u ispitanika sa zatajenjem bubrega koji su na dijalizi i u kojih se ne postiže odgovarajuća regulacija glikemije“ (MK-3102-019; 2012-002332-85)

Vezano uz ispitivani lijek, omarigliptin, vidjeti ispitivanje pod brojem 12) odobreno 2013. godine.

17)

„Randomizirano, dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonata) na paralelnim skupinama, u ispitanika s blagom do umjerenom Alzheimerovom bolesti, tijekom razdoblja od 15 mjeseci“ (TRx-237-015; 2012-002866-11)

Leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat) je inhibitor agregacije proteina tau. Ispituje se u neurološkim stanjima poput Alzheimerove bolesti, u kojima je pokazana neispravna funkcija tau proteina u stabilizaciji mikrotubula. Ispitivani lijek se primjenjuje oralno, a reducirani (leuko-metiltionin) i oksidirani (metiltionin) oblik lijeka su prisutni u ravnotežnom omjeru[37]. Lijek trenutno nije odobren u nijednoj državi.

18)

„Djelotvornost i sigurnost titracije doze rosuvastatina u liječenju bolesnika s hiperlipidemijom-ROSUPATH“ (KCT 03/2012-ROSU-PATH; 2012-004799-21)

Rosuvastatin je inhibitor HMG-KoA reduktaze[81], odobren u RH pod različitim nazivima[82], u indikaciji hiperkolesterolemije i prevencije kardiovaskularnih događaja.

19)

„Međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanjena paralelnim skupinama, nakon kojeg slijedi razdoblje aktivne terapije, za procjenu učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti dvije doze oralne primjene lakvinimoda (0,6 mg/dan ili 1,2 mg/dan) kod ispitanika s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS)“ (LAQ-MS-305; 2012-003647-30)

Lakvinimod je oralni kinolin-3-karboksamid. Pokazano je na različitim modelima multiple skleroze da smanjuje infiltraciju inflamatornih stanica u središnji živčani sustav, kao i sekreciju inflamatornih citokina. Nije identificirana ciljna molekula na koju lakvinimod djeluje. CHMP je u svibnju 2014. dao negativno mišljenje za odobrenje lakvinimoda, pod nazivom Nerventra, u indikaciji relapsno-remitentne multiple skleroze. CHMP je smatrao da je učinkovitost lakvinimoda na stopu relapsa u bolesnika s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom umjerena. Bolji je učinak uočen na progresiju invalidnosti, no ovo je još potrebno dokazati. Također je naveo da postoji zabrinutost po pitanju reproduktivne toksičnosti i karcinogenosti. CHMP je smatrao da umjereni učinak lakvinimoda na

relapsno-remitentnu multiplu sklerozu ne opravdava sigurnosna pitanja, te je stoga omjer koristi i rizika lijeka negativan[16]. Lakvinimod je u ovoj indikaciji odobren u Rusiji[14].

20)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina, faze II, za utvrđivanje doza radi procjene sigurnosti i učinkovitosti triju različitih oralnih doza lijeka MT-1303 primjenjivanog kroz razdoblje od 24 tjedna u ispitanika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom" (MT-1303-E04; 2012-002470-31)

MT-1303 je kod za ispitivani lijek amiselimod. Amiselimod je modulator S1P receptora[33]. Nije odobren u nijednoj državi, a ispitivao se kod relapsno-remitentne multiple skleroze, Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa, sistemnog lupusa eritematozusa i plak psorijaze[83]. Naručitelj je prekinuo razvojni program amiselimoda u listopadu 2016[49].

21)

„26-tjedni, multicentrični, otvoreni nastavak ispitivanja intramuskularnog depoa aripiprazola (OPC-14597, Lu AF41155) u pacijenata sa shizofrenijom" (31-12-297; 2012-003806-28)

Vezano uz ispitivani lijek, aripiprazol, vidjeti ispitivanje pod brojem 14) odobreno 2013. godine.

22)

„Randomizirano ispitivanje faze 3 ganetespiba u kombinaciji s docetakselom nasuprot samo docetakselu kod pacijenata s adenokarcinomom pluća nemalih stanica u odmaklom stadiju" (9090-14; 2012-004349-34)

Ganetespib je sintetička mala molekula, HSP90 inhibitor, druge generacije. Pod stresnim uvjetima molekularni šaperon HSP90 štiti stanične proteine, označene od strane ubikvitina, od degradacije u proteasomu. HSP90 ekspresija je pojačana u tumorima, te dovodi do povećane proliferacije i smanjene apoptoze uslijed očuvanja proteina poput receptora za HER2, kinaze anaplastičnog limfoma, androgenog receptora, estrogenog receptora, Akt i Raf-1 kinaze. Stoga inhibicija HSP90 dovodi do

stimulacije degradacije proteina, te prekida višestruke kaskadne onkološke puteve. Gantespib se veže za N-terminalni kraj HSP90 šaperona, na vezno mjesto za adenozin trifosfat (ATP)[47]. Lijek trenutno nije odobren, a razvija se u onkološkim indikacijama uključujući multipli mijelom, karcinom jednjaka, HER2 pozitivan karcinom dojke, rak pluća, akutnu mijeloičnu leukemiju, karcinom prostate, hepatocelularni karcinom, karcinom kolona[84]. Ispitivanje 9090-14 je prekinuto nakon prve interim analize jer se nije pokazala dodatna korist kombinacije ganetespiba i docetaksela nasuprot samo docetakselu kod pacijenata s adenokarcinomom pluća nemalih stanica u odmaklom stadiju[85].

23)

„Dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje doze radi procjene učinkovitosti i neškodljivosti lijeka PF-00547659 kod pacijenata koji boluju od Crohnove bolesti koji ne odgovaraju na anti-TNF terapiju (OPERA)“ (A7281006; 2010-023437-30)

PF-00547659 je potpuno humano imunoglobulin G2 monoklonsko protutijelo koje se ciljno veže na MAdCAM-1 na gastrointestinalnom endotelu. Na taj način sprečava vezanje pomagačkih T-limfocita, putem α4β7 integrina, na MAdCAM-1[32]. PF-00547659 nije odobren u nijednoj državi, a ispituje se kod Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa[86].

24)

„Multicentrično otvoreno produljeno ispitivanje za ocjenu dugoročne neškodljivosti lijeka PF-00547659 u ispitanika koji boluju od Crohnove bolesti (OPERA II)“ (A7281007; 2010-024638-48)

Vezano uz ispitivani lijek, PF-00547659, vidjeti ispitivanje pod brojem 23) odobreno 2013. godine.

25)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano, aktivno kontrolirano ispitivanje radi usporedbe učinka QVA149 (indakaterolmaleat/ glikopironijev bromid) sa salmeterol/ flutikazonom na stopu egzacerbacija, s razdobljem liječenja u trajanju od 52

tjedna, na usporednim skupinama ispitanika s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om" (CQVA149A2318; 2012-004966-16)

QVA149 je kombinacija indakaterol maleata i glikopironij bromida. Indakaterol maleat je selektivni agonist beta-2-adrenergičkih receptora, a glikopironijev bromid antagonist muskarinskih receptora visokog afiniteta. Ova kombinacija je odobrena u EU CP-om pod nazivom Ultibro Breezhaler, Ulunar Breezhaler i Xoterna Breezhaler, u indikaciji kronične opstruktivne plućne bolesti[87].

26)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje faze 3 kojim se uspoređuje učinkovitost, sigurnost i podnošljivost lijeka ITCA 650 u odnosu na sitagliptin kao dodatka liječenju metforminom u bolesnika s dijabetesom tipa 2" (ITCA 650-CLP-105; 2012-002117-19)

ITCA 650 je kod za ispitivani lijek eksenatid u DUROS uređaju. Eksenatid je agonist GLP-1 receptora, koji iskazuje nekoliko antihiperglikemijskih aktivnosti GLP-1. Slijed aminokiselina u eksenatidu djelomično se preklapa sa slijedom u ljudskom GLP-1. Dokazano je da se eksenatid *in vitro* veže na poznati ljudski GLP-1 receptor i aktivira ga, uz mehanizam djelovanja posredovan cikličkim-3', 5' adenozin monofosfatom (cAMP) i/ili drugim unutarstaničnim signalnim putevima. Ovisno o glukozi, eksenatid povećava lučenje inzulina iz beta stanica gušterače, te također potiskuje lučenje glukagona. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Byetta i Bydureon, u indikaciji šećerne bolesti tipa 2[26]. Eksenatid u DUROS uređaju nije odobren, a radi se o subdermalno postavljenoj osmotskoj pumpi iz koje se otpušta eksenatid[88].

27)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano pedesetdvotjedno ispitivanje za procjenu štetnih događaja od posebnog interesa kod odraslih s aktivnim sistemskim eritremskim lupusom pozitivnim na autoprotutijela koji se liječe belimumabom" (HGS1006-C1113; 2011-005667-25)

Belimumab je humano imunoglobulin G1λ monoklonsko protutijelo specifično za topivi humani protein - BLyS, također poznat kao čimbenik aktivacije B-limfocita (BAFF, od engl. *B-cell activating factor*) i TNFSF13B. Belimumab blokira vezanje topivog BLyS, koji je faktor za preživljavanje B limfocita, za njegove receptore na B limfocitima. Ne veže se na B limfocite izravno, već vežući BLyS inhibira preživljavanje B limfocita, uključujući autoreaktivne B limfocite, te reducira diferencijaciju B limfocita u plazma stanice koje proizvode imunoglobuline. Razine BLyS proteina povišene su u bolesnika sa sistemnim lupusom eritematozusom i ostalim autoimunim bolestima. Postoji povezanost između razina BLyS u plazmi i aktivnosti sistemnog lupusa eritematozusa. Relativni doprinos razina BLyS patofiziologiji samog sistemnog lupusa eritematozusa nije u potpunosti razjašnjen. Belimumab je odobren u EU CP-om pod nazivom Benlysta. Benlysta je indicirana kao dodatna terapija u odraslih bolesnika s aktivnim sistemnim lupusom eritematozusom s pozitivnim autoprotutijelima, koji imaju visok stupanj aktivnosti bolesti (npr. pozitivna anti-dsDNK protutijela i snižene vrijednosti komplementa) unatoč standardnoj terapiji. Ispitivanje HGS1006-C1113 je obveza nositelja odobrenja nakon davanja odobrenja za lijek Benlysta. Ovo ispitivanje će kroz minimalno jednu godinu procjenjivati incidenciju smrti svih uzroka i nuspojava od posebnog interesa u bolesnika sa sistemnim lupusom eritematozusom. Te nuspojave od posebnog interesa uključuju teške infekcije (uključujući ne-ozbiljne i ozbiljne oportunističke infekcije i progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju), maligne bolesti (uključujući karcinom kože koji nije melanom) i ozbiljne psihijatrijske događaje (uključujući poremećaje raspoloženja, anksioznost i samoubojstvo)[50].

28)

> *„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, događajima uvjetovano ispitivanje tromjesečne potkožne primjene canakinumaba u sprječavanju ponavljajućih srčanožilnih događaja u stabilnih bolesnika nakon infarkta miokarda s povišenim hsCRP-om“* (CACZ885M2301; 2010-022970-14)

Kanakinumab je potpuno humano monoklonsko protutijelo protiv humanog interleukina-1 beta izotipa imunoglobulin G1/κ. Kanakinumab se veže visokim afinitetom specifično za humani interleukin-1

beta i neutralizira biološku aktivnost humanog interleukina-1 beta tako što blokira njegovu interakciju s receptorima za interleukin-1 te tako sprječava aktivaciju gena koju inducira interleukin-1 beta i stvaranje upalnih posrednika. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Ilaris. Ilaris je indiciran za liječenje periodičnih sindroma povezanih s kriopirinom u odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od 2 i više godina s tjelesnom težinom od 7,5 kg ili više, koji uključuju: Muckle-Wellsov sindrom; neonatalnu multisistemsku upalnu bolest / kronični infantilni neurokutani artikularni sindrom; teške oblike obiteljskog autoinflamatornog sindroma povezanog s hladnoćom / obiteljske urtikarije povezane s hladnoćom koji imaju znakove i simptome izraženije od hladnoćom uzrokovanog urtikarijskog kožnog osipa. Indiciran je i za liječenje aktivne Stillove bolesti uključujući Stillovu bolest odrasle dobi i sistemski juvenilni idiopatski artritis u bolesnika u dobi od 2 i više godina koji nisu imali primjereni odgovor na prethodnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekovima i sistemskim kortikosteroidima. Može se davati kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom. Također je inidiciran za simptomatsko liječenje odraslih bolesnika s učestalim napadima uričnog artritisa (najmanje 3 napada u proteklih 12 mjeseci) u kojih su nesteroidni antiinflamatorni lijekovi i kolhicin kontraindicirani, bolesnici ih ne podnose, ili ne omogućuju odgovarajući odgovor te u kojih ponavljani ciklusi kortikosteroida nisu primjenjivi[48]. Kanakinumab se ispituje kod šećerne bolesti tipa 1 i 2, Schnitzlerovog sindroma, gihta, osteoartritisa, Behçetove bolesti, proliferativne dijabetičke retinopatije, ateroskleroze, kronične opstruktivne plućne bolesti, infarkta miokarda[89].

29)

„Dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, randomizirano, multicentrično ispitivanje faze III za procjenu učinkovitosti i podnošljivosti pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom kod ispitanika s HER2-pozitivnim metastatskim karcinomom gastroezofagealnog spoja i želuca“ (BO25114; 2012-003554-83)

Pertuzumab je rekombinantno humanizirano imunoglobulin G1 monoklonsko protutijelo koje ciljano djeluje na izvanstaničnu dimerizacijsku domenu (poddomenu II) proteina receptora HER2 i tako blokira heterodimerizaciju receptora HER2 ovisnu o ligandu s drugim članovima obitelji HER

receptora, uključujući HER3 i HER4. Time pertuzumab inhibira ligandom potaknutu unutarstaničnu signalizaciju dvama glavnim signalnim putevima: putem mitogenom-aktivirane proteinske (MAP) kinaze i putom fosfoinozitid-3-kinaze (PI3K). Inhibicija puta MAP kinaze može dovesti do zaustavljanja rasta stanice, a inhibicija puta PI3K do apoptoze. Osim toga, posreduje u staničnoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima. Pertuzumab je odobren u EU CP-om pod nazivom Perjeta, u indikaciji metastatskog raka dojke i neoadjuvantnog liječenja raka dojke. Perjeta je indicirana za primjenu u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom u odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim ili lokalno recidivirajućim neresektabilnim rakom dojke koji prethodno nisu primali anti-HER2 terapiju ni kemoterapiju za liječenje metastatske bolesti. Indicirana je i za primjenu u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom za neoadjuvantno liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim, lokalno uznapredovalim, upalnim ili rakom dojke u ranom stadiju s velikim rizikom od recidiva[41]. Pertuzumab se trenutno ispituje kod karcinoma gastroezofagealnog spoja i želuca, karcinoma jednjaka, raka želuca[90].

30)

„Međunarodno, multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 4 koje se provodi na 3 skupine ispitanika radi procjene učinkovitosti lijeka Rotigotina na apatiju, motoričke simptome i raspoloženje povezane s Parkinsonovom bolešću“ (PD0005; 2012-002840-26)

Rotigotin je neergolinski agonist dopamina namijenjen liječenju znakova i simptoma Parkinsonove bolesti i sindroma nemirnih nogu. Pretpostavlja se da rotigotin svoje povoljno djelovanje na Parkinsonovu bolest postiže aktivacijom D_3, D_2 i D_1 receptora nucleus caudatusa i putamena u mozgu. Točan mehanizam djelovanja rotigotina u liječenju sindroma nemirnih nogu nije poznat. Pretpostavlja se da rotigotin može ostvariti svoj učinak uglavnom preko dopaminskih receptora. Odobren je u EU CP-om pod nazivima Neupro i Leganto. Indiciran je za simptomatsko liječenje umjerenog do teškog idiopatskog oblika sindroma nemirnih nogu u odraslih. Indiciran je i za liječenje znakova i simptoma ranog stadija idiopatske Parkinsonove bolesti kao monoterapija (tj. bez levodope) ili u kombinaciji s

levodopom, tj. tijekom trajanja bolesti i u njenoj završnoj fazi kada učinak levodope slabi ili postaje nestalan te se pojavljuju fluktuacije terapijskog učinka levodope (tzv. učinak kraja doze ili on-off fluktuacije)[60].

31)

„Multicentrično ispitivanje trastuzumab emtansina (T-DM1) u skupini bolesnika s lokalno uznapredovalim HER2-pozitivnim ili metastatskim rakom dojke koji su već ranije primali anti-her2 liječenje i kemoterapiju“ (MO28231; 2012-001628-37)

Trastuzumab emtanzin je konjugat protutijela i lijeka koji ciljano djeluje na HER2, a sadrži trastuzumab, humanizirano imunoglobulin G1 protutijelo za HER2, kovalentno vezano s inhibitorom mikrotubula DM1 preko stabilne tioeterske poveznice 4-[N-maleimidometil] cikloheksan-1-karboksilata (MCC). Emtanzin se odnosi na kompleks MCC-DM1. Jedna molekula trastuzumaba u prosjeku se konjugira s 3,5 molekula DM1. Konjugacija DM1 s trastuzumabom čini citotoksični lijek selektivnim za stanice tumora s prekomjernom ekspresijom HER2, čime se povećava unutarstanična isporuka DM1 izravno u zloćudne stanice. Nakon vezanja za HER2, trastuzumab emtanzin se posredstvom receptora internalizira, a zatim ga lizosomi razgrađuju, što dovodi do otpuštanja citotoksičnih katabolita koji sadrže DM1 (prvenstveno lizin-MCC-DM1). Trastuzumab emtanzin ima mehanizme djelovanja i trastuzumaba i DM1. Kao i trastuzumab, trastuzumab emtanzin se veže za domenu IV izvanstanične domene receptora HER2, ali i za receptore Fcγ te komplement C1q. Osim toga, trastuzumab emtanzin, kao i trastuzumab, inhibira otpuštanje izvanstanične domene receptora HER2, inhibira signalizaciju signalnim putem PI3K te posreduje u stanično posredovanoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima u stanicama ljudskog raka dojke s prekomjernom ekspresijom HER2. DM1, citotoksični sastojak trastuzumab emtanzina, veže se za tubulin. Inhibicijom polimerizacije tubulina, i DM1 i trastuzumab emtanzin zaustavljaju rast stanica u fazi G2/M staničnog ciklusa, što naposljetku dovodi do apoptotske stanične smrti. Trastuzumab emtanzin je odobren u EU CP-om pod nazivom Kadcyla. Kadcyla je u monoterapiji indicirana za liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim, neoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koji su

prethodno primali trastuzumab i taksan, odvojeno ili u kombinaciji. Bolesnici su trebali ili: prethodno primati terapiju za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest; ili imati povrat bolesti tijekom ili unutar šest mjeseci od završetka adjuvantne terapije[42]. Kliničko ispitivanje MO28231 je odobreno prije odobrenja lijeka Kadcyla u EU. Njegovi rezultati će se koristiti za procjenu validiranih testova s obzirom da postoji rizik od lažno pozitivnih HER2 rezultata prilikom primjene ne-validiranih testova za primjenu lijeka trastuzumab emtanzin[91].

32)

„Djelotvornost i sigurnost valsartana i kombinacije valsartana i hidroklorotiazida u liječenju bolesnika s blagom do umjerenom arterijskom hipertenzijom (VICTORY)“ (KCT 02/2012; 2012-005129-57)

Valsartan je specifični antagonist angiotenzin II receptora. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT1, odgovornu za poznate učinke angiotenzina II. Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Način djelovanja tiazida uključuje inhibiciju $Na^{+}Cl^{-}$ kotransportera, čime se utječe na mehanizam reapsorpcije elektrolita: izravno se povećava izlučivanje natrija i klorida, a neizravno se smanjuje volumen plazme, nakon čega dolazi do porasta aktivnosti renina u plazmi, sekrecije aldosterona i gubitka kalija urinom te pada koncentracije kalija u serumu. Valsartan je odobren u RH pod raznim zaštićenim nazivima, a indiciran je kod hipertenzije, nedavnog infarkta miokarda i zatajivanja srca[92]. U kombinaciji s hidroklorotiazidom je indiciran za liječenje hipertenzije[93].

33)

„Djelotvornost i sigurnost liraglutida u kombinaciji s metforminom u odnosu na monoterapiju metforminom u kontroli glikemije u djece i adolescenata sa šećernom bolešću tipa 2. 26-tjedno, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina nakon kojeg slijedi 26-tjedno otvoreno produljenje“ (NN2211-3659; 2011-002605-29)

Liraglutid je GLP-1 analog sa podudarnošću sekvence od 97% s humanim GLP-1 koji se veže na GLP-1 receptor i aktivira ga. Djelovanje liraglutida posredovano je specifičnom interakcijom s GLP-1 receptorima, što dovodi do porasta cAMP. Liraglutid potiče lučenje inzulina u ovisnosti od glukoze. Istodobno snižava neprimjereno visoko lučenje glukagona, također u ovisnosti od glukoze. Tako, kad je glukoza u krvi visoka, potiče se lučenje inzulina i inhibira lučenje glukagona. Suprotno tome, za vrijeme hipoglikemije liraglutid smanjuje lučenje inzulina, ali ne remeti lučenje glukagona. Mehanizam snižavanja glukoze u krvi također uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca. Liraglutid snižava tjelesnu težinu i količinu masnog tkiva kroz mehanizme koji obuhvaćaju smanjenje gladi i sniženje unosa energije. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Victoza. Victoza je indicirana u odraslih za liječenje šećerne bolesti tipa 2 radi postizanja regulacije glikemije kao: monoterapija (kada samo dijeta i tjelovježba ne osiguravaju odgovarajuću regulaciju glikemije u bolesnika u kojih se primjena metformina ne smatra prikladnom zbog nepodnošenja ili kontraindikacija) i kombinirana terapija (u kombinaciji s oralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze i/ili bazalnim inzulinom kada oni, u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom, ne osiguravaju odgovarajuću regulaciju glikemije)[23]. Liraglutid je dodatno indiciran, pod zaštićenim nazivom Saxenda, kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u odraslih bolesnika s početnim indeksom tjelesne mase od: ≥ 30 kg/m² (pretili); ili ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m² (prekomjerna tjelesna težina) uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom kao što je disglikemija (predijabetes ili šećerna bolest tipa 2), hipertenzija, dislipidemija ili opstruktivna apneja u snu. Ispituje se i kod šećerne bolesti tipa 1[95].

34)

„Randomizirano, paralelno, dvostruko-slijepo ispitivanje usporedbe učinkovitosti doze dulaglutida jednom tjedno s placebom u bolesnika s dijabetesom tipa 2 na terapiji sulfonilureom (AWARD-8: procjena tjedne primjene LY2189265 u dijabetesu-8)“ (H9X-MC-GBDG; 2012-002911-24)

Dulaglutid je dugodjelujući GLP-1 agonist. Dio dulaglutida koji čini analog GLP-1 je približno 90% homologan nativnom humanom GLP-1. Dulaglutid iskazuje nekoliko antihiperglikemijskih učinaka karakterističnih za GLP-1. Kod povišenih koncentracija glukoze, dulaglutid povećava količinu unutarstaničnog cAMP-a u beta stanicama gušterače, što dovodi do otpuštanja inzulina. Dulaglutid potiskuje lučenje glukagona, čije su razine neprimjereno povišene u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Niže koncentracije glukagona dovode do smanjena lučenja glukoze u jetri. Dulaglutid također usporava pražnjenje želuca. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Trulicity. Indiciran je za poboljšanje regulacije glikemije u odraslih osoba sa šećernom bolešću tipa 2 kao: monoterapija (kada samo dijeta i tjelovježba ne omogućuju dovoljno dobru regulaciju glikemije u bolesnika u kojih se primjena metformina ne smatra prikladnom zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija) ili dodatna terapija (u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine glukoze, uključujući inzulin, kada ti lijekovi u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom ne omogućuju dovoljno dobru regulaciju glikemije)[24]. Trulicity je odobren u EU nakon odobravanja ispitivanja H9X-MC-GBDG. Prilikom odobravanja lijeka nije bilo dovoljno podataka o kombinaciji dulaglutida i sulfonilureje, a ovim ispitivanjem ti bi podaci mogli postati dostupni[96].

35)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje potkožne primjene CNTO 136 (sirukumab), humanog anti-IL-6 monoklonskog protutijela, na usporednim skupinama ispitanika s aktivnim reumatoidnim artritisom unatoč anti TNFα terapiji“ (CNTO136ARA3003; 2010-022243-38)

Vezano uz ispitivani lijek, sirukumab, vidjeti ispitivanje pod brojem 3) odobreno 2013. godine.

36)

„Multicentrično ispitivanje faze II radi procjene dugoročne sigurnosti i učinkovitosti lijeka MT-1303 u ispitanika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom koji su završili ispitivanje MT-1303-E04“ (MT-1303-E05; 2012-002639-27)

Vezano uz ispitivani lijek, amiselimod, vidjeti ispitivanje pod brojem 20) odobreno 2013. godine.

37)

„Djelotvornost i sigurnost FIAsp u usporedbi s aspart inzulinom u kombinaciji s glargin inzulinom i metforminom u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2“ (NN1218-3853; 2010-024051-93)

Aspart inzulin je inzulinski analog brzog djelovanja. Učinak aspart inzulina na snižavanje razine glukoze u krvi posljedica je olakšanog ulaska glukoze nakon vezanja inzulina na receptore na mišićnim i masnim stanicama te istovremene inhibicije otpuštanja glukoze iz jetre. Odobren je u EU CP-om, pod nazivom NovoRapid i NovoMix, za liječenje šećerne bolesti[27]. FIAsp je inzulin aspart bržeg djelovanja za kontrolu postprandijalne glukoze u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 i 2. FIAsp je inzulin aspart u novoj formulaciji s dva nova ekscipijensa koji osiguravaju ranu i brzu apsorpciju[28]. Trenutno nije odobren u nijednoj državi.

38)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, ispitivanje 3. faze za procjenu učinkovitosti i sigurnosti baricitiniba (LY3009104) kod bolesnika s umjereno do jako aktivnim reumatoidnim artritisom koji neadekvatno reagiraju na konvencionalne antireumatiodne lijekove koji modificiraju tijek bolesti (ENGL: DMARD –Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)“ (14V-MC-JADX(a); 2012-002339-27)

Baricitinib je selektivan i reverzibilan inhibitor JAK 1 i 2. Odobren je u EU CP-om, pod nazivom Olumiant, a indiciran je za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti ili koji ne podnose takve lijekove. Olumiant se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom[31]. Ispituje se kod sistemskog eritematoznog lupusa, reumatoidnog artritisa, atopijskog dermatitisa, psorijaze[98].

39)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom i aktivnim lijekom kontrolirano, ispitivanje 3. faze za procjenu učinkovitosti i sigurnosti baricitiniba kod bolesnika s umjereno do jako aktivnim reumatoidnim artritisom koji su neadekvatno reagirali na terapiju metotreksatom" (14V-MC-JADV(b); 2012-002322-73)

Vezano uz ispitivani lijek, baricitinib, vidjeti ispitivanje pod brojem 38) odobreno 2013. godine.

40)

„Randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti kariprazina, na paralelnim skupinama, u ispitanika s predominantno negativnim simptomima shizofrenije" (RGH-188-005; 2012-005485-36)

Kariprazin djeluje kao djelomični agonist na dopaminskim D_2 i serotoninskim 5-HT_{1A} receptorima, te antagonist na serotoninskim 5-HT_{2A} receptorima. Kariprazin ima dva glavna metabolita, desmetil kariprazin i didesmetil kariprazin, koji su farmakološki ekvipotentni kariprazinu. Kariprazin je odobren u SAD-u pod nazivom Vraylar, u indikaciji shizofrenije te manične ili miješane epizode povezane s bipolarnim poremećajem tipa 1, u odraslih bolesnika[9]. Ispituje se u shizofreniji, bipolarnom poremećaju i velikom depresivnom poremećaju[99].

41)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, ispitivanje 3. faze za procjenu učinkovitosti i sigurnosti baricitiniba (LY3009104) kod bolesnika s umjereno do jako aktivnim reumatoidnim artritisom koji neadekvatno reagiraju na inhibitore čimbenika nekroze tumora (engl. Tumor Necrosis Factor)" (14V-MC-JADW(a); 2012-002323-15)

Vezano uz ispitivani lijek, baricitinib, vidjeti ispitivanje pod brojem 38) odobreno 2013. godine.

42)

„Multicentrično, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje SBC-102 u pacijenata s deficijencijom lizosomske kisele lipaze“ (LAL-CL02; 2011-002750-31)

Sebelipaza alfa je rekombinantna ljudska lizosomska kisela lipaza. Veže se na površinske stanične receptore preko glikana eksprimiranih na proteinu te se zatim unosi u lizosome. Sebelipaza alfa katalizira lizosomsku hidrolizu kolesterolskih estera i triglicerida na slobodni kolesterol, glicerol i slobodne masne kiseline. Nadomještanje enzimske aktivnosti lizosomske kisele lipaze dovodi do smanjenja količine masti u jetri i transaminaza, omogućuje metabolizam kolesterolskih estera i triglicerida u lizosomima i tako uzrokuje smanjenje lipoproteina niske gustoće (LDL, od engl. *low density lipoproteins*) i kolesterola koji nije lipoprotein visoke gustoće (HDL, od engl. *high density lipoproteins*), triglicerida te povećanje HDL kolesterola. Do poboljšanja rasta dolazi zbog smanjenja supstrata u crijevu. Sebelipaza alfa je odobrena u EU CP-om pod nazivom Kanuma, a indicirana je za dugotrajnu enzimsku nadomjesnu terapiju u bolesnika svih dobnih skupina s nedostatkom lizosomske kisele lipaze[54]. Ovaj lijek je odobren ubrzanim postupkom što znači da su klinička ispitivanja i dalje u tijeku, no visoka je potreba za djelotvornim liječenjem u ovoj indikaciji[100]. U trenutku odobrenja lijeka Kanuma, ispitivanje LAL-CL02 je bilo u tijeku.

43)

„Faza 3 otvorenog, multicentričnog, 12-mjesečnog produljenog ispitivanja sigurnosti i podnošljivosti SPD489 u kombinaciji s antidepresivom u liječenju odraslih osoba koje boluju od velikog depresivnog poremećaja s rezidualnim simptomima ili neprimjerenim odgovorom nakon liječenja antidepresivom“ (SPD489-329; 2011-003019-47)

Vezano uz ispitivani lijek, lisdeksamfetamin dimesilat, vidjeti ispitivanje pod brojem 7) odobreno 2013. godine. Ispitivanje SPD489-329 je prijevremeno završeno jer se liječenje lisdeksamfetamin dimesilatom nije pokazalo korisnim kada se dodavalo antidepresivima[101].

44)

„Randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje treće faze za procjenu učinkovitosti i sigurnosti delafloksacina u usporedbi s vankomicinom i aztreonamom u ispitanika s akutnim bakterijskim infekcijama kože i kožnih struktura“ (RX-3341-302; 2012-001767-71)

Delafloksacin je anionski fluorokinolonski antibiotik koji se razvija za liječenje infekcija uzrokovanih gram-pozitivnim organizmima, uključujući multirezistentni *Staphylococcus aureus*, gram-negativnim organizmima i anaerobima[102]. Trenutno nije odobren u nijednoj državi, a razvija se za liječenje bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura te izvanbolničke pneumonije[103].

45)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebom kontrolirano ispitivanje skupina, za utvrđivanje učinkovitosti i neškodljivosti lijeka ADC3680 primijenjenog jednom dnevno kao dodatna terapija inhalirajućim kortikosteroidima, te primijenjenog sa montelukastom u ispitanika sa neadekvatno kontroliranom astmom“ (ADC3680-07; 2012-003966-42)

ADC3680 je antagonist prostaglandin D_2 receptora. Prostaglandin D_2 je glavni metabolički produkt ciklooksigenaznog puta koji se oslobađa nakon imunoglobulinom E posredovane aktivacije mastocita. Ima proinflamatorni učinak koji je relevantan u patofiziologiji alergijskih bolesti dišnih puteva. S obzirom na navedeno, ADC3680, kao antagonist prostaglandin D_2 receptora, bi mogao biti učinkovit kod alergijskih bolesti dišnih puteva[104]. Trenutno nije odobren u nijednoj državi, a ispituje se kod astme[105].

46)

„Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje radi ocjene sklonosti bolesnika prema potkožnoj primjeni rituksimaba u odnosu na intravensku primjenu u prethodno neliječenih bolesnika s CD20 pozitivnim difuznim limfomom velikih B stanica ili s CD20 pozitivnim

folikularnim ne-Hodgkinovim limfomom 1., 2. ili 3.a stupnja [Ispitivanje PrefMab]" (MO28457; 2012-003230-17)

Rituksimab je kimerno mišje/ljudsko monoklonsko protutijelo proizvedeno genetičkim inženjerstvom, koje predstavlja glikozilirani imunoglobulin s konstantnim regijama ljudskog imunoglobulin G1 i varijabilnim nizovima mišjih lakih i teških lanaca. Rituksimab se veže isključivo za transmembranski antigen CD20, neglikozilirani fosfoprotein smješten na pre-B i zrelim B-limfocitima. CD20 se može pronaći i na normalnim i na malignim B-stanicama, ali ne i na hematopoetskim matičnim stanicama, pro-B stanicama, normalnim plazma stanicama ili u drugom normalnom tkivu. Nakon vezanja antitijela ovaj se antigen ne internalizira i ne odvaja od stanične površine. Budući da ne cirkulira plazmom kao slobodni antigen, CD20 se ne natječe za vezanje antitijela. Fab domena rituksimaba veže se na antigen CD20 na B-limfocitima, a Fc domena može pokrenuti funkcije imunog efektora na posredovanje lize B-stanica. Mogući mehanizmi stanične lize posredovane efektorom uključuju citotoksičnost ovisnu o komplementu, nastalu kao rezultat vezanja C1q, i staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima, posredovanu jednim ili više Fcγ receptora na površini granulocita, makrofaga i NK-stanica. Također se pokazalo da vezanje rituksimaba na antigen CD20 na B-limfocitima može inducirati staničnu smrt putem apoptoze. Rituksimab je odobren u EU CP-om pod nazivom MabThera u sljedećim indikacijama: ne-Hodgkinov limfom, kronična limfocitna leukemija, reumatoidni artritis, granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis[106]. U ispitivanju MO28457 se procjenjivao postotak bolesnika koji daju prednost primjeni supkutane injekcije rituksimaba naspram intravenskoj primjeni istoga[107]. Rituksimab je prvo odobren za intravensku primjenu, a u 2014. mu je odobrenje prošireno i na supkutanu primjenu[108].

47)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano multicentrično ispitivanje u svrhu procjene kardiovaskularnih ishoda nakon primjene MK-3102 u ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2" (MK-3102-018; 2012-002414-39)

Vezano uz ispitivani lijek, omarigliptin, vidjeti ispitivanje pod brojem 12) odobreno 2013. godine.

48)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebom kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina za procjenu sigurnosti i djelotvornosti lijeka CP-690,550 kao uvodnog liječenja u ispitanika koji boluju od umjerene do teške Crohnove bolesti“ (A3921083; 2011-001733-16)

Tofacitinib je JAK inhibitor. JAK je intracelularni enzim koji prenosi signale koji nastaju uslijed interakcije citokina ili faktora rasta na staničnim membranama te utječu na stanične procese hematopoeze i funkcije imunoloških stanica. Unutar signalnog puta, JAK fosforilira i aktivira prijenosnike signala i aktivatore transkripcije (STAT, od engl. *Signal Transducers and Activators of Transcription*) što modulira intracelularnu aktivnost uključujući ekspresiju gena. Tofacitinib inhibicijom JAK sprečava fosforilaciju i aktivaciju STAT. Tofacitinib je u SAD-u odobren, pod nazivom Xeljanz, za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji su imali neodgovarajući odgovor na metotreksat ili ne podnose metotreksat. Primjenjuje se kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom ili drugim nebiološkim lijekom koji modificira tijek bolesti[10]. CHMP je 2013. dao negativno mišljenje za odobravanje tofacitiniba navodeći nepovoljni omjer koristi i rizika lijeka. Naveo je da postoje značajna nerazriješena pitanja vezana uz ozbiljne i oportunističke infekcije uočene u kliničkim ispitivanjima tofacitiniba koje ukazuju na oštećenu staničnu imunost. Osim infekcija postoji i rizik od malignosti, limfoma, gastrointestinalnih perforacija, povišenja jetrenih enzima/ozljede jetre uzrokovane lijekom te kardiovaskularni rizici[15].

49)

„Multicentrično, randomizirano ispitivanje faze III, otvorenog tipa učinaka injekcija leukocitnih interleukina (Multikine) uz standardnu terapiju (operacija + radioterapija ili operacija + istodobna kemoradioterapija) nasuprot samo standardne terapije u bolesnika s uznapredovalim primarnim karcinomom skvamoznih stanica usne šupljine/mekog nepca“ (CS001P3; 2010-019952-35)

Injekcija leukocitnih interleukina (Multikine) sadrži mješavinu citokina i kemokina te pokazuje imunomodulatornu aktivnost. Lokalno intra ili perilimfatički i/ili intratumoralno ili peritumoralno primijenjena niska doza citokina može imati terapijski učinak u bolesnika s karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata te predstavlja dodatni antitumorski mehanizam djelovanja različit od standardne terapije. Multikine nije odobren u nijednoj državi, a ispituje se kod karcinoma skvamoznih stanica usne šupljine/mekog nepca[51].

50)

„Otvoreno, produženo ispitivanje lijeka CP-690,550 u terapiji održavanja u ispitanika koji boluju od Crohnove bolesti“ (A3921086; 2011-003622-27)

Vezano uz ispitivani lijek, tofacitinib, vidjeti ispitivanje pod brojem 48) odobreno 2013. godine.

51)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebom kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina za procjenu sigurnosti i djelotvornosti lijeka CP-690,550 kao liječenja održavanja u ispitanika koji boluju od umjerene do teške Crohnove bolesti“(A3921084; 2011-001754-28)

Vezano uz ispitivani lijek, tofacitinib, vidjeti ispitivanje pod brojem 48) odobreno 2013. godine.

52)

„Učinkovitost, sigurnost i podnošljivost oralnog cebranopadola u usporedbi s morfin sulfatom PR kod ispitanika s kroničnom, umjerenom do jakom boli uzrokovanom rakom“ (KF6005/07“Coral“; 2012-001316-35)

Cebranopadol je opioidni analgetik, a djeluje kao potpuni agonist na nociceptivnim receptorima, μ-opioidnim receptorima i δ-opioidnim receptorima te djelomični agonist na κ-opioidnim receptorima. Pokazao je antinociceptivne i antihipersenzitivne učinke kod akutne i kronične boli, no potentniji je kod kronične neuropatske nego akutne nociceptivne boli[59]. Cebranopadol trenutno nije odobren u

nijednoj državi, a ispituje se u kroničnoj boli kod neoplazmi, dijabetičke neuropatije, osteoratritisa koljena i križobolje te kod postoperativne boli[109].

53)

„Produljeno multicentrično, otvoreno ispitivanje fleksibilne doze lurazidona pridruženog litiju ili divalproeksu u ispitanika koji boluju od bipolarnog poremećaja I“ (D1050308; 2011-004789-14)

Lurasidon je selektivni blokator učinaka dopamina i monoamina. Snažno se veže na dopaminske D_2 i serotoninske 5-HT_{2A} i 5-HT_7 receptore. Također blokira α_{2c} i α_{2a} adrenergičke receptore te pokazuje djelomični agonizam na 5-HT_{1A} receptor. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Latuda za liječenje shizofrenije u odraslih u dobi od 18 godina i starijih[58]. Ispituje se kod bipolarnog poremećaja, autizma, velikog depresivnog poremećaja[110].

54)

„Dvostruko slijepo, randomizirano, pacebom kontrolirano ispitivanje faze 3, u svrhu utvrđivanja sigurnosti primjene i učinkovitosti pregabalina s kontroliranim otpuštanjem, uzimanog jednom dnevno u liječenju pacijenata s postherpetičkom neuralgijom“ (A0081224; 2009-016766-86)

Pregabalin je analog γ-aminomaslačne kiseline (GABA, od engl. *γ-aminobutyric acid*), a veže se na pomoćnu podjedinicu (α2-δ protein) na električni napon osjetljivih kalcijevih kanala u središnjem živčanom sustavu. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Lyrica. Lyrica je indicirana za liječenje periferne i centralne neuropatske boli u odraslih osoba; za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja u odraslih osoba; te kao dodatna terapija u odraslih osoba s parcijalnim napadajima, sa ili bez sekundarne generalizacije[55]. U ispitivanju A0081224 se primjenjuje novi oblik lijeka s kontroliranim otpuštanjem za primjenu jednom dnevno. Inače se ukupna dnevna doza odobrenog lijeka primjenjuje podijeljena u dvije ili tri doze. Dodatno je pregabalin u RH registriran i pod

nazivima Brieka, Egzysta, Pragiola, Pregabalin Belupo, Pregabalin Genericon, Pregabalin Pliva, Rabakir, Siranalen[111].

55)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u paralelnim skupinama oralnog CP-690,550 kao terapije održavanja u ispitanika s ulceroznim kolitisom“ (A3921096; 2011-004580-79)

Vezano uz ispitivani lijek, tofacitinib, vidjeti ispitivanje pod brojem 48) odobreno 2013. godine.

56)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u paralelnim skupinama oralnog CP690,550 kao indukcijske terapije u ispitanika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom“ (A3921094; 2011-004578-27)

Vezano uz ispitivani lijek, tofacitinib, vidjeti ispitivanje pod brojem 48) odobreno 2013. godine.

57)

„Multicentrično, otvoreno ispitivanje CP-690,550 u ispitanika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom“ (A3921139; 2011-004581-14)

Vezano uz ispitivani lijek, tofacitinib, vidjeti ispitivanje pod brojem 48) odobreno 2013. godine.

58)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u paralelnim skupinama oralnog CP-690,550 kao indukcijske terapije u ispitanika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom“ (A3921095; 2011-004579-35)

Vezano uz ispitivani lijek, tofacitinib, vidjeti ispitivanje pod brojem 48) odobreno 2013. godine.

59)

„Randomizirano, kontrolirano, s paralelnim skupinama, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze IIb za procjenu sigurnosti i kliničke aktivnosti kontinuiranog cijepljenja AFFITOPE® AD02 cjepivom kod bolesnika koji su učestvovali u AFFITOPE® AD02 fazi II ispitivanja AFF006“ (AFF006A; 2012-005280-27)

AFFITOPE® AD02 je cjepivo koje ciljano djeluje na amiloid-beta (Aβ) kako bi potaklo stvaranje protu-Aβ protutijela[38]. Radi se o sintetičkom peptidu koji se sastoji od 6 aminokiselina koje oponašaju N-kraj Aβ[39]. Ispitivanje AFF006A je prekinuto nakon što se AFFITOPE® AD02 nije pokazao djelotvoran u ispitivanju AFF006. U ovom ispitivanju je bio bolji odgovor u kontrolnoj skupini koja je primala aluminij oksihidroksid[40].

60)

„Treća faza randomiziranog, dvostrulo slijepog, multicentričnog ispitivanja usporedbe učinkovitosti i sigurnosti mikafungina i amfotericin B deoksikolata u liječenju neonatalne kandidijaze“ (9463-CL-2303; 2012-000780-24)

Mikafungin je antimikotik koji nekompetitivno inhibira sintezu 1,3-β-D-glukana, osnovne sastavnice stanične stjenke gljivice. 1,3-β-D-glukan nije prisutan u stanicama sisavaca. Mikafungin pokazuje fungicidno djelovanje protiv većine vrsta *Candide* i izrazito inhibira aktivni rast hifa kod vrsta *Aspergillus*. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Mycamine. Indiciran je u odraslih, adolescenata u dobi ≥16 godina i starijih osoba: za liječenje invazivne kandidijaze; za liječenje ezofagealne kandidijaze u bolesnika u kojih je prikladna intravenska terapija; te kao profilaksa infekcije *Candidom* u bolesnika na alogenoj transplantaciji matičnih hematopoetskih stanica ili u bolesnika kod kojih se očekuje neutropenija (apsolutni broj neutrofila < 500 stanica / µl) tijekom 10 ili više dana. Također se primjenjuje u djece (uključujući novorođenčad) i adolescenata u dobi < 16 godina u liječenju invazivne kandidijaze, te kao profilaksa infekcije *Candidom* u bolesnika na alogenoj transplantaciji matičnih hematopoetskih stanica ili u bolesnika kod kojih se očekuje neutropenija (apsolutni broj

neutrofila < 500 stanica / µl) tijekom 10 ili više dana[112]. Ispitivanje 9463-CL-2303 je prekinuto radi nedovoljnog broja uključenih bolesnika[113].

61)

„Treća faza randomiziranog, multicentričnog, dvostruko slijepog, komparativnog ispitivanja u paralelnim skupinama s dva placeba radi utvrđivanja učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti ceftazidim-avibaktama (CAZ-AVI) u kombinaciji s metronidazolom, u usporedbi s meropenemom u liječenju hospitaliziranih odraslih bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom“ (D4280C00001; 2011-003893-97)

Vezano uz ispitivani lijek, ceftazidim-avibaktam, vidjeti ispitivanje pod brojem 10) odobreno 2013. godine. Nositelj odobrenja je kao popratnu dokumentaciju za odobrenje lijeka Zavicefta podnio i rezultate ispitivanja D4280C00001[18].

62)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, paralelno, slijepo za naručitelja, faze III ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene jednokratne 150-miligramske intravenske doze fosaprepitant dimeglumina za sprječavanje mučnine i povraćanja izazvanih umjereno emetogenom kemoterapijom (engl. chemotherapy-induced nausea and vomiting, krat. CINV) u odnosu na aktivni usporedni lijek“ (MK-0517-031; 2012-001718-41)

Fosaprepitant je prolijek aprepitanta koji vrlo brzo prelazi u aprepitant kada se daje intravenski. Nije još potpuno utvrđen doprinos fosaprepitanta ukupnom antiemetičkom djelovanju, ali se ne može isključiti privremeni doprinos u početnoj fazi. Aprepitant je u ljudi selektivan antagonist visokog afiniteta za ljudski receptor neurokinina 1 supstancije P. Farmakološki učinak fosaprepitanta pripisuje se aprepitantu. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Ivemend za sprječavanje akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s izrazito emetogenom kemoterapijom karcinoma zasnovanom na cisplatinu u odraslih, te za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom karcinoma u odraslih[53].

63)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje faze 3 u trajanju od 24 tjedna kojim se procjenjuje učinkovitost i sigurnost lijeka TAK-875 kada se uzima svakodnevno, oralnim putem u dozi od 50 mg u usporedbi sa sitagliptinom u dozi od 100 mg, u kombinaciji s metforminom u ispitanika koji boluju od dijabetesa tipa 2" (TAK-875_310; 2013-000542-19)

TAK-875 je kod za ispitivani lijek fasiglifam. Fasiglifam je FFA1 agonist, poznat i kao GPR40 agonist. GPR40 pripada porodici receptora spregnutih s G proteinom (GPCR, od engl. *G-protein coupled receptor*). Aktivacijom GPR40 se inducira glukozom stimulirana sekrecija inzulina iz beta-stanica gušterače kao i sekrecija inkretina iz intestinalnih endokrinih stanica. Smatralo se da su GPR40 agonisti obećavajući lijekovi za šećernu bolest tipa 2, no klinički razvojni program fasiglifama je prekinut u fazi III zbog hepatotoksičnosti. S obzirom na navedeno upitna je dugotrajna sigurnost ciljanog djelovanja na GPR40[29].

64)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina u svrhu utvrđivanja učinkovitosti i sigurnosti pregabalina (dvaput dnevno) u ispitanika s posttraumatskom perifernom neuropatskom boli" (A0081279; 2012-003304-12)

Vezano uz ispitivani lijek, pregabalin, vidjeti ispitivanje pod brojem 54) odobreno 2013. godine. U ispitivanju A0081279 se pregabalin ispituje kod liječenja neuropatske boli koja nastaje uslijed traume perifernih živaca, a nakon traumatskog ili kirurškog događaja, kao što je, na primjer, prometna nesreća, pad, sportska ozljeda, zamjena koljena ili kuka, torakotomija, mastektomija, opeklina ili nagnječenje[114]. Lyrica je odobrena u sljedećim oblicima neuropatske boli: dijabetička neuropatija, postherpetička neuralgija i ozljede leđne moždine[55].

65)

„Ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti degludek inzulina/aspart inzulina primjenjenog jednom dnevno u kombinaciji s aspart inzulinom uz preostale obroke, u odnosu na detemir inzulin primijenjen jednom ili dva puta dnevno u kombinaciji s aspart inzulinom uz obroke, u djece i adolescenata sa šećernom bolešću tipa 1.“ (NN5401-3816; 2012-003566-41)

Degludek inzulin je dugodjelujući inzulin, a aspart inzulin brzodjelujući. Degludek inzulin i aspart inzulin vežu se specifično na receptore humanog inzulina i imaju iste farmakološke učinke kao i humani inzulin. Učinak inzulina na snižavanje razine glukoze u krvi posljedica je olakšanog ulaska glukoze nakon vezanja inzulina za receptore na mišićnim i masnim stanicama te istovremene inhibicije otpuštanja glukoze iz jetre. Ova kombinacija degludek inzulina i aspart inzulina je odobrena u EU CP-om pod nazivom Ryzodeg, a indicirana je za liječenje šećerne bolesti[52]. U srpnju 2016. godine je indikacija lijeka Ryzodeg proširena kako bi se, osim odraslih bolesnika, uključila i pedijatrijska populacija u dobi od 2 do 18 godina, a nositelj odobrenja je za odobrenje ovog proširenja indikacije dostavio rezultate ispitivanja NN5401-3816[19].

66)

„Dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, randomizirano ispitivanje faze II radi procjene djelotvornosti i sigurnosti primjene liječenja lomustinom s kontinuiranim kroz više linija liječenjem bevacizumabom u drugoj liniji liječenja nakon čega standardna terapija u trećoj liniji liječenja i svim linijama nakon toga u usporedbi sa placebom nakon prve progresije bolesti (PD1) u bolesnika s glioblastomom nakon prve linije liječenja radioterapijom, temozolomidomi bevacizumabom“ (MO28347; 2012-003138-17)

Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo. Veže se na VEGF, ključni medijator vaskulogeneze i angiogeneze, i time inhibira vezivanje VEGF-a za receptore Flt1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na površini endotelnih stanica. Neutralizacijom biološke aktivnosti VEGF-a smanjuje se vaskularizacija tumora, normalizira preostala tumorska krvožilna mreža i smanjuje stvaranje novih krvnih žila tumora, a time i inhibira njegov rast. Odobren je u EU CP-om pod nazivom

Avastin kod sljedećih malignih oboljenja: karcinom kolona ili rektuma; karcinom dojke; karcinom pluća nemalih stanica; karcinom bubrežnih stanica; karcinomom jajnika, karcinom jajovoda i peritonealni karcinom; karcinom cerviksa[43].

67)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, na paralelnim skupinama, placebom kontrolirano ispitivanje pregabalina kao dodatnog liječenja kod pedijatrijskih i odraslih ispitanika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadima“ (A0081105; 2010-023263-18)

Vezano uz ispitivani lijek, pregabalin, vidjeti ispitivanje pod brojem 54) odobreno 2013. godine.

68)

„Multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje faze III radi procjene sigurnosti i učinkovitosti dodatne terapije s MK-3102 u usporedbi s dodatnom primjenom sitagliptina kod ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2 s neodgovarajućom kontrolom glikemije na metforminu“ (MK-3102-026; 2013-000059-42)

Vezano uz ispitivani lijek, omarigliptin, vidjeti ispitivanje pod brojem 12) odobreno 2013. godine.

69)

„Multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje s paralelnim skupinama u svrhu ispitivanja kardiovaskularne sigurnosti i mikrovaskularnih ishoda na bubrezima u bolesnika liječenih linagliptinom u dozi od 5 mg jednom dnevno, a koji boluju od dijabetesa melitusa tipa 2 s visokim rizikom od vaskularnih bolesti. CARMELINA“ (1218.22; 2011-004148-23)

Linagliptin je inhibitor enzima DPP-4, enzima koji je uključen u inaktivaciju inkretinskih hormona GLP-1 i GIP (inzulinotropični polipeptid ovisan o glukozi). Ovi hormoni se vrlo brzo razgrađuju putem enzima DPP-4. Oba inkretinska hormona uključena su u fiziološku regulaciju homeostaze

glukoze. Inkretini se izlučuju u niskoj bazalnoj razini tijekom dana, a vrijednosti se povisuju neposredno nakon unosa obroka. GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i sekreciju iz pankreatičnih beta-stanica u prisutnosti normalnih i povišenih razina glukoze u krvi. Nadalje, GLP-1 također smanjuje sekreciju glukagona iz pankreatičnih alfa-stanica, rezultirajući smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri. Linagliptin se veže vrlo učinkovito na DPP-4 na reverzibilan način, čime dolazi do održanog povećanja i produljenja vrijednosti aktivnih inkretina. Linagliptin povećava sekreciju inzulina ovisno o glukozi i snižava sekreciju glukagona, što rezultira ukupnim poboljšanjem homeostaze glukoze. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Trajenta. Trajenta je indicirana u liječenju šećerne bolesti tipa 2 za poboljšanje kontrole glikemije kod odraslih osoba: u obliku monoterapije (za bolesnike kod kojih se samom prehranom i fizičkom aktivnošću ne postiže odgovarajuća kontrola glikemije, a kod kojih je metformin neodgovarajuća terapija zbog nepodnošljivosti ili je kontraindiciran zbog oštećenja bubrega), te u obliku kombinirane terapije (u kombinaciji s metforminom, kada se prehranom i fizičkom aktivnošću uz monoterapiju metforminom ne postiže odgovarajuća kontrola glikemije; u kombinaciji sa sulfonilurejom i metforminom, kada se prehranom i fizičkom aktivnošću uz dvojnu terapiju ovim lijekovima ne postiže odgovarajuća kontrola glikemije; u kombinaciji s inzulinom, s ili bez metformina, kada se ovim režimom uz prehranu i fizičku aktivnost ne postiže odgovarajuća kontrola glikemije)[22].

70)

> *„Multicentrično otvoreno ispitivanje faze I, u tri razdoblja i u jednom slijedu za ispitivanje učinka rifampina na farmakokinetiku jednokratne oralne doze 960 mg vemurafeniba“* (GO28052; 2012-003142-33)

Vezano uz ispitivani lijek, vemurafenib, vidjeti ispitivanje pod brojem 15) odobreno 2013. godine. U ispitivanju GO28052 se ispituje učinak rifampicina, CYP3A4 induktora, na farmakokinetiku vemurafeniba[115]. Sukladno rezultatima ovog ispitivanja, istodobna primjena CYP3A4 induktora može dovesti do suboptimalne izloženosti vemurafenibu i treba ju izbjegavati[45].

71)

„12-mjesečno otvoreno ispitivanje za procjenu sigurnosti i podnošljivosti pregabalina kao dodatnog liječenja kod pedijatrijskih ispitanika u dobi od jednog mjeseca do 16 godina s napadima parcijalnog ishodišta te kod pedijatrijskih i odraslih ispitanika u dobi od 5 do 65 godina s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadima“ (A0081106; 2011-001412-65)

Vezano uz ispitivani lijek, pregabalin, vidjeti ispitivanje pod brojem 54) odobreno 2013. godine.

72)

„Djelotvornost i sigurnost semaglutida naspram 2,0 mg eksenatida s produljenim oslobađanjem, primijenjenih jednom tjedno kao dodatak terapiji sa 1-2 oralna antidijabetička lijeka u ispitanika s dijabetesom tipa 2“ (NN9535-3624; 2012-004826-92)

Semaglutid je GLP-1 analog. Trenutno nije odobren u nijednoj državi[25].

73)

„Multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje usporednih skupina radi procjene sigurnosti i podnošljivosti primjene 10 mg dnevno bilastina kod djece u dobi od 4 do < 12 godina s alergijskim rinokonjuktivitisom ili kroničnom urtikarijom“ (BILA-3312/PED; 2012-003506-27)

Bilastin je nesedirajući, dugodjelujući antagonist histamina sa selektivnim afinitetom za periferne H_1 receptore i bez afiniteta za muskarinske receptore. Odobren je u RH pod nazivom Nixar za simptomatsko liječenje alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog i cjelogodišnjeg) i urtikarije u bolesnika od 12 godina i starijih[116].

74)

„Multicentrično ispitivanje 3. faze za procjenu dugoročne sigurnosti i učinkovitosti baricitiniba kod bolesnika s reumatoidnim artritisom“ (14V-MC-JADY(c); 2012-003686-17)

Vezano uz ispitivani lijek, baricitinib, vidjeti ispitivanje pod brojem 39) odobreno 2013. godine.

75)

„Učinkovitost i sigurnost primjene trimetazidina u bolesnika s anginom pektoris liječenih perkutanom koronarnom intervencijom. Kliničko ispitivanje ATPCI. Međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u bolesnika liječenih 2 do 4 godine" (CL3-06790-010; 2010-022134-89)

Čuvanjem energetskog metabolizma unutar stanica izloženih hipoksiji ili ishemiji, trimetazidin sprječava smanjenje unutarstanične koncentracije ATP-a. Na taj način osigurava pravilno funkcioniranje ionskih pumpi i transmembranski protok natrija i kalija, održavajući staničnu homeostazu. Trimetazidin koči β-oksidaciju masnih kiselina putem inhibicije dugolančane 3-ketoacil-CoA tiolaze, što pojačava oksidaciju glukoze. U ishemičnoj stanici, energija koja se dobiva putem oksidacije glukoze zahtjeva manju potrošnju kisika nego ona koja se dobiva putem β-oksidacije. Pojačana oksidacija glukoze optimizira energetske procese i na taj način održava ispravni metabolizam tijekom ishemije. Trimetazidin je odobren u RH pod nazivima Preductal MR i Trimetazidin PharmaS. Primjenjuje se u odraslih bolesnika kao dodatna terapija u simptomatskom liječenju stabilne angine pektoris, u bolesnika koji su nedostatno kontrolirani antianginalnim lijekovima prvog izbora ili koji ne podnose takvu terapiju[117].

76)

„Randomizirano, multicentrično ispitivanje faze II u paralelnim skupinama, slijepo za ocjenjivače, kojim se procjenjuje učinkovitost, sigurnost i podnošljivost doza od 0.5 mg, 3 mg, 10 mg i 20 mg Plovamer acetata u usporedbi s lijekom Copaxone u pacijenata s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom" (EMR200575-001; 2013-002283-25)

Plovamer acetat je kopolimerna mješavina četiri amino kiseline. Kompetitivno se veže na glavni histokompatibilni kompleks II, te potiče odgovor sličan T-pomoćničkim stanicama[34]. Naručitelj je odlučio prekinuti razvojni program plovamer acetata u ovoj indikaciji[35].

3.2. Klinička ispitivanja odobrena u RH u 2014. godini

U 2014. godini je u RH odobreno ukupno 55 kliničkih ispitivanja. Od toga su tri klinička ispitivanja medicinskih proizvoda koja nisu prikazivana u ovom radu. Odobrena su 52 klinička ispitivanja lijekova koja su prikazana u Tablici 2[118].

Tablica 2. Klinička ispitivanja odobrena u RH u 2014. godini

	Oznaka plana ispitivanja	Ispitivani lijek	Indikacija ispitivanog lijeka	Faza kliničkog razvoja	Populacija u kojoj se lijek ispituje
1.	EX1250-4080	degludek inzulin	šećerna bolest tip 2	faza III	50 godina i stariji
2.	TLC177.6	doksorubicinklorid	karcinom jajnika	faza I	od 18 do 60 godina
3.	KF6005/09 CORAL XT	cebranopadol	tumorska bol	faza III	18 godina i stariji
4.	RGB-02-101	RGB-02	neutropenija kao posljedica liječenja kemoterapeuticima	faza III	18 godina i stariji
5.	GS-US312-0115	idelalisib	kronična limfocitna leukemija	faza III	18 godina i stariji
6.	CCD-1208-PR-0090	beklometazon dipropionat + formoterol fumarat + glikopirolat bromid	kronična opstruktivna plućna bolest	faza III	40 godina i stariji
7.	331-12-283	brekspiprazol	Alzheimerova bolest	faza III	od 55 do 90 godina
8.	GO28399	vemurafenib	maligne bolesti s pozitivnom mutacijom BRAF V600	faza IV	18 godina i stariji
9.	MabionCD20-001RA	Mabion CD20	reumatoidni artritis	faza III	od 18 do 80 godina
10.	TRx-237-005	leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat)	Alzheimerova bolest	faza III	odrasli do 89 godina
11.	CRAD001A2433	everolimus	transplantacija bubrega	faza IV	18 godina i stariji
12.	SP005	DCVAC/PCa	karcinom prostate	faza III	18 godina i stariji
13.	H9B-MC-BCDX	tabalumab	sistemni lupus eritematozus	faza III	18 godina i stariji
14.	MK-8835-004/B1521021	ertugliflozin	šećerna bolest tip 2	faza III	40 godina i stariji
15.	A7281009	PF-00547659	ulcerozni kolitis	faza II	od 18 do 65 godina
16.	CRFB002A2411	ranibizumab	senilna makularna degeneracija	faza III	50 godina i stariji
17.	TRx-237-007	leuko-metiltionin bis	bihevioralna	faza III	odrasli do

		(hidrometansulfonat)	varijanta frontotemporalne demencije		79 godina
18.	CAMN107AIC05	nilotinib	kronična mijeloična leukemija	faza III	18 godina i stariji
19.	1301.5	BI 695500	folikularni limfom male tumorske mase	faza I	18 godina i stariji
20.	CNTO136ARA3004	sirukumab	reumatoidni artritis	faza III	18 godina i stariji
21.	FENOPRA-III-12-1	fenofibrat+pravastatin	visoki rizik od koronarne bolesti srca i miješana dislipidemija	faza III	od 18 do 84 godina
22.	400/IBU/2014	ibuprofen	zdravi dobrovoljci	faza I	odrasli
23.	EFC11570	alirokumab	akutni koronarni sindrom	faza III	40 godina i stariji
24.	CRLX030A3301	serelaksin	akutno zatajenje srca	faza III	18 godina i stariji
25.	NVG09B113	ciklosporin	vernalni keratokonjunktivitis s teškim keratitisom	faza III	od 4 do 18 godina
26.	GreenGeneF_P3	beroktokog alfa	hemofilija A	faza III	12 godina i stariji
27.	NN9535-3625	semaglutid	šećerna bolest tip 2	faza III	18 godina i stariji
28.	SP0969	lakozamid	epilepsija - parcijalni epileptički napadaji	faza III	od 4 do 17 godina
29.	LAL-CL06	sebelipaza alfa	manjak lizosomske kisele lipaze	faza II	8 mjeseci i stariji
30.	1517-CL-0610	roksadustat	anemija u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti	faza III	18 godina i stariji
31.	GA28949	etrolizumab	ulcerozni kolitis	faza III	od 18 do 80 godina
32.	GA28951	etrolizumab	ulcerozni kolitis	faza III	18 godina i stariji
33.	GS-US-312-0123	idelalisib	kronična limfocitna leukemija	faza III	18 godina i stariji
34.	M11-089	veliparib	rak pluća nemalih stanica	faza III	od 18 do 99 godina
35.	MabionCD20-002NHL	Mabion CD20	difuzni limfom velikih B-stanica	faza III	18 godina i stariji
36.	CLCZ696D2301	sakubitril+valsartan	zatajenje srca s očuvanom istisnom frakcijom	faza III	50 godina i stariji
37.	14862A	idalopirdin	Alzheimerova bolest	faza III	50 godina i stariji
38.	1160.186	dabigatran eteksilat	fibrilacija atrija	faza III	18 godina i stariji
39.	NN304-4093	detemir inzulin	šećerna bolest tip 2	faza III	od 10 do 18 godina

40.	RPC01-201	ozanimod	multipla skleroza	faza II/III	od 18 do 55 godina
41.	EP0034	lakozamid	epilepsija - parcijalni epileptički napadaji	faza III	od 1 mjeseca do 17 godina
42.	DUR001-303	dalbavancin	akutna bakterijska infekcija kože i kožnih struktura	faza III	od 18 do 85 godina
43.	OPV116910	ofatumumab	pemfigus vulgaris	faza III	od 18 do 70 godina
44.	TR701-132	tedizolid	nozokomijalna upala pluća povezana s respiratorom	faza III	18 godina i stariji
45.	C3BS-C-11-01	mezenhimalne kardiopoetske stanice dobivene iz koštane srži (C3BS-CQR-1)	kronično uznapredovalo zatajenje srca	faza III	od 18 do 80 godina
46.	CT-P6 3.2	CT-P6	karcinom dojke	faza III	18 godina i stariji
47.	B3281006	PF-05280586	folikularni limfom male tumorske mase	faza III	18 godina i stariji
48.	MK-8835-017	ertugliflozin	šećerna bolest tip 2	faza III	18 godina i stariji
49.	GR-OG-279239-01	Osteogrow (rhBMP6 u nosaču dobivenim iz autolognog krvnog ugruška)	prijelom distalnog dijela radijusa	faza I/II	18 godina i stariji
50.	2819-MA-1002	fidaksomicin	proljev uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*	faza IV	60 godina i stariji
51.	54767414MMY3007	daratumumab	multipli mijelom	faza III	18 godina i stariji
52.	LPS13649/TOPAZ	nema (praćenje bolesnika iz ispitivanja alemtuzumaba)	multipla skleroza	faza IV	18 godina i stariji

U 52 odobrena klinička ispitivanja lijekova u 2014. godini se ispituje 46 različitih lijekova. Od toga je 25 potpuno novih djelatnih tvari ili kombinacija tvari. Ostala 21 djelatna tvar ili kombinacija tvari su već odobreni lijekovi, pri čemu je njih 20 dostupno i u RH. Jedan lijek, brekspiprazol, je odobren u SAD-u no nije u EU[119]. Lijekovi koji su prethodno odobreni se ispituju ili u novim indikacijama (npr. idelalisib, ciklosporin, sakubitril/valsartan, ofatumumab, tedizolid, daratumumab) ili u pedijatrijskoj populaciji nakon što su već odobreni u odraslih (npr. lakozamid, ciklosporin), a neka su ispitivanja odobrena prije odobrenja lijeka u EU (npr. EFC11570, DUR001-303).

3.2.1. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2014. godini, prema fazi kliničkog razvoja

Prema fazi kliničkog razvoja u 2014. godini su odobrena tri ispitivanja faze I, dva ispitivanja faze II, 41 ispitivanje faze III, četiri ispitivanja faze IV, te po jedno ispitivanje faze I/II i II/III.

3.2.2. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2014. godini, prema ispitivanoj populaciji

U 2014. godini je odobreno 46 kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika, te četiri u pedijatrijskih bolesnika. U pedijatrijskoj populaciji su dva ispitivanja s lakozamidom, antiepileptikom odobrenim u bolesnika starijih od 16 godina u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje[120]. Ciklosporin je odobren u odraslih bolesnika za liječenje teškog keratitisa sa sindromom suhog oka, a ispituje se u pedijatrijskih bolesnika s vernalnim keratokonjunktivitisom s teškim keratitisom[121]. Također se u pedijatrijskoj populaciji ispituje detemir inzulin. Dodatno se dva lijeka ispituju i u odraslih i u djece. U bolesnika s manjakom lizosomske kisele lipaze, a koji su stariji od 8 mjeseci, se ispituje sebelipaza alfa. Ovaj lijek je u bolesnika svih dobnih skupina odobren u EU ubrzanim postupkom, s obzirom da su klinička ispitivanja i dalje u tijeku, no postoji visoka potreba za djelotvornim liječenjem u ovoj indikaciji[54,100]. U bolesnika s hemofilijom A starijih od 12 godina se ispituje beroktokog alfa.

3.2.3. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2014. godini, prema ispitivačkom mjestu

U 2014. godini je najviše ispitivanja odobreno sa ispitivačkim mjestima u Zagrebu. Samo tri klinička ispitivanja odobrena u 2014. godini se ne provode u Zagrebu. Devetnaest kliničkih ispitivanja odobrenih u 2014. se odvija na ispitivačkim mjestima u Osijeku, 16 u Rijeci, 10 u Varaždinu, devet u Zadru, te šest u Slavonskom brodu.

3.2.4. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2014. godini, prema MKB-10

Prema MKB-10, u 2014. godini je najviše ispitivanja odobreno iz područja neoplazmi (n=12), bolesti živčanog sustava (n=8), endokrinih, nutricijskih i metaboličkih bolesti (n=7), te bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (n=5).

3.2.5. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2014. godini, prema indikacijama

U 2014. godini je pet ispitivanja odobreno u indikaciji šećerne bolesti tip 2, po tri su ispitivanja odobrena u indikacijama Alzheimerove bolesti i ulceroznog kolitisa, te po dva ispitivanja u indikacijama kronične limfocitne leukemije, folikularnog limfoma male tumorske mase, reumatoidnog artritisa, multiple skleroze i epilepsije.

U indikaciji šećerne bolesti tip 2 se ispituju degludek inzulin, detemir inzulin, semaglutid, te ertugliflozin u dva ispitivanja. Degludek inzulin[122] i detemir inzulin[123] imaju odobrenje za stavljanje u promet, a semaglutid, GLP-1 analog [25], i ertugliflozin, inhibitor kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT2, od engl. *sodium-glucose co-transporter 2*)[124], su tek u kliničkom razvoju. Ispitivanja s degludek inzulinom i ertugliflozinom su, prema smjernicama EMA-e, ispitivanja kardiovaskularne sigurnosti[21].

U indikaciji Alzheimerove bolesti se ispituju brekspiprazol, leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat) i idalopirdin. Brekspiprazol je djelomični agonist na 5-HT_{1A}, D_2 i D_3 receptorima, te antagonist na 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_7, α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} i α_{2C} receptorima[119], a idalopirdin je antagonist 5-HT_6 receptora[125]. Leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat) je inhibitor agregacije proteina tau[37]. Niti jedan od ovih lijekova još nije odobren u ovoj indikaciji.

U indikaciji ulceroznog kolitisa je jedno ispitivanje odobreno s PF-00547659 te dva s etrolizumabom. U oba slučaja se radi o novim monoklonskim protutijelima koja još nisu u prometu. PF-00547659 se veže na MAdCAM-1[32], a etrolizumab na β7 podjedinicu heterodimerskih integrina α4β7 i αEβ7[126].

U indikaciji kronične limfocitne leukemije su odobrena dva ispitivanja s idelalisibom, inhibitorom fosfatidil-inozitol-3-kinaze p110δ (PI3Kδ)[127]. Jedno od ovih ispitivanja (GS-US-312-0123) je

prijevremeno prekinuto zbog povećane stope ozbiljnih nuspojava, uključujući fatalne, do kojih je došlo uglavnom zbog infekcija. Iako je idelalisib odobren u indikaciji kronične limfocitne leukemije, u ovom prekinutom ispitivanju su ispitivane kombinacije lijekova koje trenutno nisu odobrene. Naime, idelalisib je odobren u kombinaciji s rituksimabom ili ofatumumabom, a u ovom ispitivanju je ispitivana kombinacija s bendamustinom i rituksimabom. S obzirom na ovaj nalaz u kliničkim ispitivanjima ažuriran je EU SPC lijeka Zydelig u dijelu 4.4 a po pitanju ozbiljnih infekcija[128].

U indikaciji folikularnog limfoma male tumorske mase se ispituju BI 695500[129] i PF-05280586[130], dva potencijalna biosimilara lijeka MabThera (rituksimab), anti CD20 monoklonskog protutijela[106].

U indikaciji reumatoidnog artritisa se ispituju Mabion CD20, još jedan potencijalni biosimilar lijeka MabThera (rituksimab)[131], te sirukumab. Sirukumab, monoklonsko protutijelo koje djeluje naspram proinflamatornog citokina interleukina 6[30], još nije odobren u nijednog državi.

U indikaciji multiple skleroze je odobreno jedno ispitivanje s novim agonistom S1P receptora -1 i -5, ozanimodom[132], te jedno ispitivanje faze IV s monoklonskim protutijelom naspram CD52, alemtuzumabom[133].

U indikaciji epilepsije je odobreno jedno ispitivanje s lakozamidom, te nastavak istoga, u djece s djelomičnim epileptičkim napadajima u dobi od navršene 4 do navršenih 17 godina. Ovaj lijek je inače odobren u populaciji bolesnika starijih od 16 godina[120].

3.2.6. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2014. godini, prema ATK klasifikaciji lijekova

Prema ATK klasifikaciji, najviše je ispitivanja u 2014. godini odobreno s lijekovima za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatorima. Ispituju se citostatski lijekovi, lijekovi s djelovanjem na imuni sustav, te lijekovi sa supresivnim djelovanjem na imuni sustav.

Od toga su ponajviše zastupljena ispitivanja sa citostatskim lijekovima. Ispituju se tri potencijalna biosimilara lijeka MabThera (rituksimab), antiCD20 monoklonskog protutijela. Radi se o lijekovima s kodovima BI 695500[129], PF-05280586[130] i Mabion CD20[131]. Ispituje se i jedan potencijalni biosimilar lijeka Herceptin (trastuzumab), monoklonskog protutijela koje se veže na HER2 receptor[134]. Radi se o lijeku s kodom CT-P6[135]. Od monoklonskih protutijela, su odobrena i ispitivanja s daratumumabom,

koji se veže na CD38[136], i ofatumumabom, koji se veže na CD20[137]. Ova dva lijeka su odobrena, no ispituju se u novim indikacijama. Od inhibitora protein-kinaza se ispituju vemurafenib i nilotinib, lijekovi s odobrenjem za stavljanje u promet. Vemurafenib je inhibitor BRAF serin-treonin kinaze[45], a nilotinib je inhibitor aktivnosti Abl tirozin kinaze Bcr-Abl onkoproteina[138]. Od drugih antineoplastičnih lijekova se ispituju idelalisib, PI3Kδ inhibitor[127], te veliparib, inhibitor poli(ADP-riboza) polimeraze[139]. Veliparib trenutno nema odobrenje za stavljanje u promet, a idelalisib se ispituje u novim indikacijama. Ispituje se i jedan lijek iz skupine antraciklina i sličnih pripravaka. Radi se o potencijalnom biosimilaru doksorubicinklorida.

Od lijekova sa supresivnim djelovanjem na imuni sustav su se ponajviše ispitivali selektivni imunosupresivi, poput tabalumaba (monoklonsko protutijelo koje neutralizira faktor aktivacije B-limfocita)[140], PF-00547659 (monoklonsko protutijelo koje se ciljno veže na MAdCAM-1)[32], alemtuzumaba (monoklonsko protutijelo koje se veže na CD52)[133], etrolizumaba (monoklonsko protutijelo koje se veže na β7 podjedinicu heterodimerskih integrina α4β7 i αEβ7)[126] i ozanimoda (agonist S1P receptora) [132]. Odobreno je i ispitivanje s kombinacijom imunosupresiva, everolimus, i reduciranog inhibitora kalcineurina. Iz skupine lijekova sa supresivnim djelovanjem na imuni sustav, se ispituje i jedan novi inhibitor interleukina 6, sirukumab[30].

Od lijekova s djelovanjem na imuni sustav se ispituje RGB-02, pegfilgrastim, pegilirani ljudski faktor stimulacije rasta granulocita, potencijalni biosimilar lijeka Neulasta[141].

U 2014. godini je odobreno pet ispitivanja s lijekovima za liječenje šećerne bolesti. Odobrena su dva ispitivanja s lijekovima iz skupine inzulina i analoga za injiciranje, dugodjelujući. To su degludek inzulin[122] i detemir inzulin[123]. Dva su ispitivanja s ertugliflozinom, novim SGLT2 inhibitorom[124], te jedno ispitivanje sa semaglutidom, GLP-1 analogom[25].

Odobreno je i pet ispitivanja s lijekovima iz skupine lijekova s djelovanjem na srce i krvožilje. S lijekovima koji umanjuju razinu masnoća u krvi je odobreno ispitivanje s alirokumabom (monoklonsko protutijelo koje se veže za proproteinsku konvertazu suptilizin keksin tipa 9)[142], te ispitivanje s kombinacijom fenofibrata i pravastatina (kombinacija derivata fibrične kiseline i inhibitora HMG-KoA reduktaze)[143]. U indikaciji zatajenja srca se ispituje vazodilatator serelaksin[144], te antagonist angiotenzina II, valsartan, u kombinaciji sa sakubitrilom (inhibitor neprilizina)[145]. U ovoj

indikaciji se ispituje i C3BS-CQR-1, odnosno mezenhimalne kardiopoetske stanice dobivene iz koštane srži[146].

3.2.7. Detaljan pregled kliničkih ispitivanja lijekova odobrenih u RH u 2014. godini

1)

„Ispitivanje kojim se uspoređuje kardiovaskularna sigurnost degludek inzulina u odnosu na glargin inzulin u ispitanika s dijabetesom tipa 2 koji imaju visoki rizik od kardiovaskularnih događaja“ (EX1250-4080; 2013-002371-17)

Degludek inzulin se veže specifično na receptore humanog inzulina i ima iste farmakološke učinke kao i humani inzulin. Učinak inzulina na snižavanje razine glukoze u krvi posljedica je olakšanog ulaska glukoze nakon vezanja inzulina za receptore na mišićnim i masnim stanicama te istovremene inhibicije otpuštanja glukoze iz jetre. Degludek inzulin je bazalni inzulin koji tvori topive multiheksamere nakon supkutane injekcije, što rezultira stvaranjem depoa iz kojega se degludek inzulin neprestano i sporo apsorbira u cirkulaciju, što dovodi do ravnomjernog i stabilnog učinka lijeka na snižavanje razine glukoze. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Tresiba, za liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 godine[122].

2)

„Randomizirano ukriženo ispitivanje otvorenog tipa bioekvivalencije i sigurnosti formulacije doksorubicinklorida u injekciji u bolesnica s uznapredovalim karcinomom ovarija“ (TLC177.6; 2013-004038-13)

U ovom ispitivanju se ispituje bioekvivalencija generičkog doksorubicinklorida u liposomalnoj formulaciji. Generički lijek proizvodi Dr. Reddy's Laboratories Ltd Indija, a referentni lijek Sun Pharmaceutical Ind. Ltd Indija (doksorubicinklorid ovog proizvođača je odobren u SAD-u, no nije u EU). Liposomalna formulacija znači da je doksorubicinklorid inkapsuliran u liposomima. Doksorubicinklorid je citotoksični antraciklinski antibiotik koji se dobiva iz gljivice *Streptomyces peucetius var. caesius*. Točan mehanizam antitumorskog djelovanja doksorubicina nije poznat. Općenito se vjeruje da je inhibicija sinteze DNK, ribonukleinske kiseline (RNK) i bjelančevina odgovorna za većinu citotoksičnih učinaka. To je vjerojatno rezultat interkalacije antraciklina između

susjednih parova baza u dvostrukoj uzvojnici DNK, čime se sprječava njihovo razdvajanje kod replikacije. Liposomalna formulacija zajedno s površinskom pegilacijom omogućava dulje zadržavanje lijeka u krvotoku. Ovakva formulacija doksorubicinklorida je registrirana u EU pod nazivom Caelyx i Myocet. Caelyx je indiciran kod karcinoma dojke, karcinoma jajnika, multiplog mijeloma i Kaposijevog sarkoma[147], a Myocet kod karcinoma dojke[148].

3)

„Otvoreno multicentrično ispitivanje koje opisuje sigurnost i podnošljivost oralno uzimanog cebranopadola primjenjivanog tijekom 26 tjedana u ispitanika s tumorskom boli koji su završili liječenje u ispitivanju KF6005/07“ (KF6005/09 CORAL XT; 2013-001877-26)

Vezano uz ispitivani lijek, cebranopadol, vidjeti ispitivanje pod brojem 52) odobreno 2013. godine.

4)

„Višestruko, usporedno ispitivanje s nepromjenjivom dozom za procjenu učinkovitosti i sigurnosti RGB-02 i Neulasta® kod bolesnika podvrgnutih liječenju kemoterapijom za koju se zna da izaziva neutropeniju“ (RGB-02-101; 2013-003166-14)

RGB-02 je pegfilgrastim, pegilirani ljudski faktor stimulacije rasta granulocita. Regulira stvaranje i otpuštanje neutrofila iz koštane srži. Pegfilgrastim je kovalentni konjugat rekombinantnog ljudskog faktora stimulacije rasta granulocita i polietilen-glikola. Pegfilgrastim je oblik filgrastima produljenog djelovanja uslijed smanjenog bubrežnog klirensa. Dokazano je da pegfilgrastim i filgrastim imaju jednak mehanizam djelovanja i dovode do znatnog porasta broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata te manjeg porasta broja monocita i/ili limfocita. RGB-02 je kod za potencijalni biosimilar lijeka Neulasta, odobrenog u EU CP-om za skraćenje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u odraslih bolesnika koji se liječe citotoksičnom kemoterapijom zbog maligne bolesti (izuzev kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičkih sindroma)[141,149].

5)

„Randomizirano ispitivanje faze 3, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, za procjenu djelotvornosti i sigurnosti idelalisiba (GS-1101) u kombinaciji s bendamustinom i

rituksimabom za prethodno liječenu kroničnu limfocitnu leukemiju" (GS-US312-0115; 2011-006292-20)

Idelalisib je antineoplastički lijek. Inhibira PI3Kδ, koja je pretjerano aktivna u zloćudnim tumorima B-stanica i ključna u brojnim signalnim putevima koji pokreću proliferaciju, preživljavanje, naseljavanje i zadržavanje zloćudnih stanica u limfnom tkivu i koštanoj srži. Idelalisib je selektivni inhibitor vezanja adenozin-5'-trifosfata na katalitičku domenu PI3Kδ, čime se inhibira fosforilacija fosfatidil-inozitola, ključnog lipidnog drugog glasnika, i sprečava fosforilacija kinaze Akt (protein kinaze B). Idelalisib inducira apoptozu i inhibira proliferaciju staničnih linija dobivenih iz zloćudnih B-stanica te primarnih tumorskih stanica. Inhibicijom signalizacije preko kemokinskog receptora (CXCR) 4 i CXCR5 koje induciraju kemokini CXCL12 odnosno CXCL13, idelalisib inhibira naseljavanje i zadržavanje zloćudnih B-stanica u mikrookolinu tumora, uključujući limfno tkivo i koštanu srž. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Zydelig, a indiciran je u kombinaciji s anti-CD20 monoklonskim protutijelom (rituksimabom ili ofatumumabom) za liječenje odraslih pacijenata s kroničnom limfocitnom leukemijom: koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju; ili kao prva linija liječenja u prisutnosti delecije 17p ili mutacije TP53 u pacijenata koji nisu pogodni za druge terapije. Zydelig je indiciran i kao monoterapija za liječenje odraslih pacijenata s folikularnim limfomom refrakternim na dvije prethodne linije liječenja[127].

6)

„Dvostruko slijepo, dvostruko prikriveno, randomizirano, multinacionalno, multicentrično, aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje u 3 usporedne skupine, fiksne kombinacije beklometazon dipropionata, formoterol fumarata i glikopirolat bromida uzetih stlačenim inhalatorom s odmjernim dozama (CHF 5993), u odnosu na tiotropij bromid, te u odnosu na fiksnu kombinaciju beklometazon dipropionata i formoterol fumarata uzetih stlačenim inhalatorom s odmjernim dozama i tiotropij bromid, u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, u trajanju od 52 tjedna" (CCD-1208-PR-0090; 2013-000063-91)

Beklometazon je sintetski glukokortikoid koji, primijenjen površinski, djeluje protuupalno na pluća i ima mnogo manje sistemnih učinaka od oralnih kortikosteroida. Formoterol je selektivni beta-2-adrenergički agonist koji izaziva relaksaciju glatkog mišićja bronha u bolesnika s reverzibilnom

opstrukcijom dišnih puteva. Ova kombinacija beklometazona i formoterola je odobrena za simptomatsko liječenje bolesnika s teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (FEV1 < 50% od predviđenog) i ponovljenim egzacerbacijama u anamnezi, koji imaju značajne simptome unatoč redovitoj terapiji dugodjelujućim bronhodilatatorima. Također je indicirana u redovitom liječenju astme kad je prikladno primijeniti kombinirani lijek: u bolesnika u kojih se primjerena kontrola bolesti ne postiže inhalacijskim kortikosteroidima i brzodjelujućim beta-2-agonistima koji se udišu "po potrebi"; ili u bolesnika u kojih se bolest već primjereno kontrolira inhalacijskim kortikosteroidima i dugodjelujućim beta-2-agonistima. U Hrvatskoj je odobrena pod nazivom Foster[150]. Glikopironijev bromid je inhalacijski dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora. Odobren je, u EU CP-om pod nazivom Enurev Breezhaler i Seebri Breezhaler, kao bronhodilatacijska terapija održavanja za ublažavanje simptoma u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću[151]. Kombinacija formoterola i glikopirolata (aktivna tvar, glikopironij, je pozitivno nabijen ion glikopirolata) je odobrena u SAD-u pod nazivom Bevespi Aerosphere u indikaciji kronične opstruktivne plućne bolesti[152]. Trostruka kombinacija beklometazon dipropionata plus formoterol fumarata plus glikopironij bromida još nije odobrena.

7)

„12-tjedno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III kojim se procjenjuje djelotvornost, sigurnost i podnošljivost dvije stalne doze brekspiprazola (OPC-34712) pri liječenju ispitanika koji boluju od agitacije povezane sa demencijom Alzheimerovog tipa" (331-12-283; 2013-000504-41)

Brekspiprazol ima afinitet za monoaminergičke receptore uključujući serotoninske receptore (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_7), dopaminske receptore (D_2, D_3) i noradrenergičke receptore (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2C}). Djeluje kao djelomični agonist na 5-HT_{1A}, D_2 i D_3 receptorima, te antagonist na 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_7, α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} i α_{2C} receptorima. Također pokazuje afinitet prema histaminskom H_1 i muskarinskom M_1 receptoru. Brekspiprazol je odobren u SAD-u pod nazivom Rexulti za liječenje shizofrenije te kao dodatna terapija u velikom depresivnom poremećaju[119].

8)

„Otvoreni nastavak kliničkog ispitivanja lijeka vemurafeniba u bolesnika s malignim bolestima pozitivnima na mutaciju BRAFv600 prethodno uključenih u prijašnji plan ispitivanja s lijekom vemurafenibom“ (GO28399; 2012-003144-80)

Vezano uz ispitivani lijek, vemurafenib, vidjeti ispitivanje pod brojem 15) odobreno 2013. godine.

9)

„Randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje usporedne bioekvivalencije u kojem se uspoređuju Mabion CD20 (Mabion SA) i MabThera® (rituksimab, Roche) na paralelnim skupinama ispitanika koji boluju od reumatoidnog artritisa“ (MabionCD20-001RA; 2012-003194-25)

Mabion CD20 je kod za potencijalni biosimilar lijeka MabThera (rituksimab)[131]. Vezano uz rituksimab, vidjeti ispitivanje pod brojem 46) odobreno 2013. godine.

10)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonata), na paralelnim skupinama u ispitanika s blagom Alzheimerovom bolesti, tijekom razdoblja od 18 mjeseci“ (TRx-237-005; 2012-002847-28)

Vezano uz ispitivani lijek, leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat), vidjeti ispitivanje pod brojem 17) odobreno 2013. godine.

11)

„24-mjesečno, multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti everolimusa kontrolirane koncentracije u kombinaciji s reduciranim inhibitorom kalcineurina u usporedbi s mikofenolatom u kombinaciji sa standardnim inhibitorom kalcineurina u „de

novo“ transplantaciji bubrega-Advancing renal TRANSplant eFficacy and safety Outcomes with an eveRolimus-based regiMen (TRANSFORM)“ (CRAD001A2433; 2013-000322-66)

Everolimus je selektivni imunosupresiv koji iskazuje svoj imunosupresivni učinak inhibirajući proliferaciju, a time i klonalnu ekspanziju antigenom aktiviranih T limfocita, potaknutu interleukinima specifičnim za T limfocite, npr. interleukin-2 i interleukin-15. Everolimus inhibira unutarstanični signalni put koji se pokreće vezanjem ovih faktora rasta T limfocita na njihove odgovarajuće receptore, što normalno dovodi do stanične proliferacije. Blokiranje ovog signala everolimusom rezultira zastojem stanica u G1 stadiju staničnog ciklusa. Na molekularnom nivou, everolimus stvara kompleks s citoplazmatskim proteinom FKBP-12. U prisutnosti everolimusa inhibirana je fosforilacija p70 S6 kinaze stimulirana faktorom rasta. Kako je fosforilacija p70 S6 kinaze pod kontrolom FRAP-a (naziva se i m-TOR), to upućuje da se kompleks everolimus-FKBP-12 veže na, odnosno interferira s funkcijom FRAP-a. FRAP je ključan regulacijski protein koji upravlja metabolizmom, rastom i proliferacijom stanica; onemogućavanje djelovanja FRAP-a objašnjava zastoj staničnog ciklusa koji izaziva everolimus. U RH je odobren pod nazivom Certican, a indiciran je kod presađivanja bubrega i srca te kod presađivanja jetre. Kod presađivanja bubrega i srca Certican se treba koristiti u kombinaciji s ciklosporinom, inhibitorom kalcineurina, u mikroemulziji i kortikosteroidima. Kod presađivanju jetre Certican se treba koristiti u kombinaciji s takrolimusom, inhibitorom kalcineurina, i kortikosteroidima[153].

12)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III na usporednim skupinama, radi procjene učinkovitosti i sigurnosti lijeka DCVAC/PCa u odnosu na placebo u muškaraca s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji su pogodni za 1. liniju kemoterapije“ (SP005;2012-002814-38)

DCVAC/PCa je imunoterapija autolognim zrelim dendritičkim stanicama koje su pulsirane mrtvim stanicama humanog adenokarcinoma prostate osjetljivog na androgen (LNCaP)[154]. DCVAC/Pca nije odobren u nijednoj državi.

13)

„Multicentrično, otvoreno ispitivanje 3b faze radi procjene dugoročne djelotvornosti i sigurnosti potkožne primjene LY2127399 u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) (ILLUMINATE-X)“ (H9B-MC-BCDX; 2010-022101-18)

LY2127399 je kod za ispitivani lijek tabalumab. Tabalumab je humano monoklonsko protutijelo koje neutralizira BAFF[140]. Tabalumab nije odobren u nijednoj državi. Klinički razvojni program tabalumaba je prekinut u indikacijama reumatoidnog artritisa i sistemskog eritematoznog lupusa zbog nedostatka djelotvornosti[155,156]. Ispitivao se i kod multiplog mijeloma, multiple skleroze i zatajenja bubrega[157].

14)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje na paralelnim skupinama za procjenu kardiovaskularnih ishoda nakon liječenja s ertugliflozinom (MK-8835/PF-04971729) u ispitanika s dijabetesom melitusom tipa 2 i utvrđenom vaskularnom bolešću“ (MK-8835-004/B1521021; 2013-002518-11)

Ertugliflozin je SGLT2 inhibitor. SGLT2 kotransporter, eksprimiran u proksimalnim bubrežnim tubulima, odgovoran je za većinu reapsorpcije filtrirane glukoze iz tubularnog lumena. Pokazalo se da bolesnici sa šećernom bolesti imaju povišenu reapsorpciju glukoze u bubrezima što može doprinijeti trajno povišenim koncentracijama šećera u krvi. Inhibirajući SGLT2, ertugliflozin smanjuje reapsorpciju filtrirane glukoze, te na taj način smanjuje povišene koncentracije glukoze u plazmi. Osim na poboljšanje glikemijske kontrole, ertugliflozin je u kliničkim ispitivanjima pokazao učinak i na sniženje tjelesne težine i krvnog tlaka[124]. Ertugliflozin trenutno nije odobren, a ispituje se kod šećerne bolesti tipa 2. U ovom ispitivanju se, prema smjernicama EMA-e, procjenjuje kardiovaskularna sigurnost ertugliflozina[21].

15)

„Dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje raspona doza u usporednim grupama za procjenu djelotvornosti i sigurnosti lijeka PF-00547659 kod pacijenata s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom (TURANDOT)“ (A7281009; 2012-00203-37)

Vezano uz ispitivani lijek, PF-00547659, vidjeti ispitivanje pod brojem 23) odobreno 2013. godine.

16)

„12-mjesečno, randomizirano, multicentrično ispitivanje faze IIIb, maskirano za procjenitelja vidne oštrine, kojim se ocjenjuje djelotvornost i sigurnost primjene ranibizumaba 0,5mg u režimu liječenja prilagođenom tijeku bolesti u usporedbi s mjesečnim režimom, u bolesnika s neovaskularnom senilnom makularnom degeneracijom“ (CRFB002A2411; 2013-002626-23)

Ranibizumab je fragment humaniziranog rekombinantnog monoklonskog antitijela na ljudski VEGF-A. Visokim se afinitetom veže na izoforme VEGF-A (npr. na $VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$ i $VEGF_{165}$), čime se sprječava vezanje VEGF-A na njegove receptore VEGFR-1 i VEGFR-2. Vezanjem VEGF-A na njegove receptore dolazi do proliferacije endotelnih stanica i neovaskularizacije, te se povećava vaskularna propusnost, a smatra se da to sve doprinosi razvoju neovaskularnog oblika senilne makularne degeneracije, patološke miopije ili nastanku poremećaja vida uzrokovanog bilo dijabetičkim makularnim edemom, bilo makularnim edemom nastalim kao posljedica okluzije retinalne vene. Ranibizumab je odobren u EU CP-om pod nazivom Lucentis. Indiciran je u odraslih bolesnika za: liječenje neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije; liječenje poremećaja vida uzrokovanog neovaskularizacijom žilnice; liječenje poremećaja vida uzrokovanog dijabetičkim makularnim edemom; liječenje poremećaja vida uzrokovanog makularnim edemom nastalim kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzije njezina ogranka ili okluzije centralne retinalne vene[158].

17)

„Dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, randomizirano ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonata) na paralelnim skupinama u ispitanika s bihevioralnom varijantom frontotemporalne demencije (bvFTD), tijekom razdoblja od 12 mjeseci“ (TRx-237-007; 2011-005529-34)

Vezano uz ispitivani lijek, leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat), vidjeti ispitivanje pod brojem 17) odobreno 2013. godine.

18)

„Prospektivno, randomizirano, otvoreno kliničko ispitivanje faze III u dva kraka, kojim se procjenjuje stopa remisije bolesti bez liječenja kod ispitanika koji boluju od kronične mijeloične leukemije s pozitivnim Philadelphia kromosomom, nakon dvije različite duljine trajanja konsolidacijskog liječenja nilotinibom od 300 mg dvaput dnevno“ (CAMN107AIC05; 2012-005124-15)

Nilotinib je snažan inhibitor aktivnosti Abl tirozin kinaze Bcr-Abl onkoproteina i u staničnim linijama i u primarnim Philadelphia-kromosom pozitivnim leukemijskim stanicama. Nilotinib se s visokim afinitetom veže na ATP-vezno mjesto i snažno inhibira Bcr-Abl divljeg tipa te zadržava djelovanje protiv 32/33 imatinib-rezistentnih mutiranih oblika Bcr-Abl. Posljedično ovoj biokemijskoj aktivnosti, nilotinib selektivno inhibira proliferaciju i inducira apoptozu u staničnim linijama i u primarnim Philadelphia-kromosom pozitivnim leukemijskim stanicama bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom. Nilotinib je odobren u EU CP-om pod nazivom Tasigna za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom kroničnom mijeloičnom leukemijom u kroničnoj fazi s pozitivnim Philadelphia kromosomom, te u kroničnoj i ubrzanoj fazi kronične mijeloične leukemije s pozitivnim Philadelphia kromosomom s rezistencijom ili intolerancijom na prethodno liječenje, uključujući imatinib[138].

19)

„Randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze I u usporednim skupinama, kojim seprocjenjuje farmakokinetika i farmakodinamika lijeka BI 695500 u usporedbi s lijekom rituksimab (MabThera) u indukcijskoj imunoterapiji kao prvoj liniji liječenja pacijenata oboljelih od folikularnog limfoma male tumorske mase“ (1301.5; 2013-001904-12)

BI 695500 je kod za potencijalni biosimilar lijeka MabThera (rituksimab)[129]. Vezano uz rituksimab, vidjeti ispitivanje pod brojem 46) odobreno 2013. godine.

20)

„Multicentrično ispitivanje na usporednim skupinama, u svrhu utvrđivanja dugoročne neškodljivosti i učinkovitosti lijeka CNTO 136 (sirukumab) na reumatoidni artritis u ispitanika koji su završili sudjelovanje u CNTO136ARA3002 (SIRROUND-D) i CNTO136ARA3003 (SIRROUND-T) kliničkim ispitivanjima“ (CNTO136ARA3004; 2012-001176-10)

Vezano uz ispitivani lijek, sirukumab, vidjeti ispitivanje pod brojem 3) odobreno 2013. godine.

21)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, paralelno ispitivanje treće faze sa dvije skupine ispitanika za usporedbu učinkovitosti i sigurnosti, kod pacijenata sa visokim rizikom od koronarne bolesti srca i miješanom dislipidemijom, pri 12 tjednoj primjeni fiksne doze kombinacije Fenofibrata 160 mg i Pravastatina 40 mg (PRAVAFENIX®) u odnosu na Atorvastatin 20 mg.“ (FENOPRA-III-12-1; 2012-000575-17)

U ovom ispitivanju se ispituje kombinacija fenofibrata i pravastatina, koji imaju različite načine djelovanja i pokazuju dodatne učinke u smislu snižavanja lipida u serumu. Fenofibrat je derivat fibrične kiseline čiji su modificirajući učinci na lipide u ljudi posredovani putem aktivacije peroksisom proliferator aktiviranog receptora tipa alfa (PPARα). Ispitivanja s fenofibratom na frakcije lipoproteina pokazuju snižavanje razina LDL-a i lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL, od engl. *very low density*

lipoproteins). Razine HDL kolesterola često su povišene. Pravastatin je kompetitivni inhibitor HMG-KoA reduktaze, enzima koji katalizira ranu sporu fazu biosinteze kolesterola, i time djeluje na snižavanje razine lipida na dva načina. Prvo, reverzibilnom i specifičnom kompetitivnom inhibicijom HMG-KoA reduktaze izaziva malo smanjenje sinteze intracelularnog kolesterola. Ovo rezultira povećanjem broja LDL-receptora na površini stanica i pojačanim katabolizmom i klirensom LDL kolesterola posredovanim aktivacijom receptora. Drugo, pravastatin inhibira stvaranje LDL-a inhibicijom sinteze VLDL kolesterola u jetri, prekursora LDL kolesterola. Pravastatin snižava ukupni kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B, VLDL kolesterol i trigliceride; dok su HDL kolesterol i apolipoprotein A povišeni. Učinci pravastatina i fenofibrata su komplementarni. Pravastatin je djelotvorniji u snižavanju LDL kolesterola i ukupnog kolesterola ali ima samo male učinke na trigliceride i HDL kolesterol, dok je fenofibrat vrlo djelotvoran na snižavanje triglicerida i povišenje HDL kolesterola, ali s niskim učincima na LDL kolesterol. Pokazalo se također da fibrati i statini u kombinaciji sinergistički povećavaju transkripcijske aktivnosti PPARα receptora. Ova kombinacija djelatnih tvari je u EU odobrena CP-om pod nazivom Pravafenix, a indicirana je kao dodatak prehrani i drugim nefarmakološkim mjerama (npr. vježbanje, smanjenje tjelesne težine), za liječenje mješovite hiperlipidemije u odraslih bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom s ciljem smanjenja triglicerida i povećanja kolesterola visoke gustoće kod kojih se razine kolesterola niske gustoće odgovarajuće kontroliraju liječenjem monoterapijom pravastatinom u dozi od 40 mg[143].

22)

> *„Usporedno ispitivanje bioraspoloživosti dviju formulacija ibuprofena filmom obloženih tableta od 400 mg primijenjenih u jednoj dozi kod zdravih dobrovoljaca natašte“* (400/IBU/2014, EudraCT broj: nije primjenjivo)

Ibuprofen je nesteroidni antireumatski lijek, derivat propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim učincima. Za terapijske se učinke ibuprofena vjeruje da su rezultat njegovog inhibitornog učinka na enzim ciklooksigenazu, što rezultira značajnim smanjenjem sinteze prostaglandina. Ta svojstva omogućuju simptomatsko ublažavanje upale, boli i vrućice. U RH je

odobren pod različitim zaštićenim nazivima za liječenje bolnih stanja i snižavanje povišene temperature. U RH se provodi na zdravim dobrovoljcima ispitivanje faze I bioekvivalencije dviju formulacija ibuprofena filmom obloženih tableta od 400 mg[159].

23)

> *„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u paralelnim skupinama za procjenu učinaka alirokumaba (SAR236553/REGN727) na pojavu kardiovaskularnih događaja u bolesnika koji su nedavno doživjeli akutni koronarni sindrom; Skraćeni naziv ispitivanja: ODYSSEY Outcomes.“* (EFC11570; 2011-005698-21)

Alirokumab je humano imunoglobulin G1 monoklonsko protutijelo koje se veže s visokim afinitetom i specifičnošću za proproteinsku konvertazu suptilizin keksin tipa 9 (PCSK9, od engl. *proprotein convertase 6 subtilisin kexin type 9*). PCSK9 se veže za LDL receptore na površini hepatocita kako bi potaknuo razgradnju LDL receptora unutar jetre. LDL receptor je primarni receptor koji odstranjuje cirkulirajući LDL i stoga pad vrijednosti LDL receptora uzrokovan djelovanjem PCSK9 dovodi do viših vrijednosti LDL kolesterola u krvi. Inhibiranjem vezanja PCSK9 za LDL receptor, alirokumab povećava broj LDL receptora dostupnih za odstranjivanje LDL-a i na taj način snizuje vrijednosti LDL kolesterola. LDL receptor veže i trigliceridima bogate ostatne VLDL te lipoproteine srednje gustoće (IDL od engl. *intermediate-density lipoprotein*). Dakle, liječenje alirokumabom može dovesti do sniženja vrijednosti tih ostatnih lipoproteina, što dokazuje sniženje vrijednosti apolipoproteina B, kolesterola koji isključuje kolesterol sadržan u HDL-u i triglicerida. Alirokumab dovodi i do snižavanja vrijednosti lipoproteina (a), no točan mehanizam nije razjašnjen. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Praluent, a indiciran je u odraslih osoba s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotna obiteljska i stečena) ili miješanom dislipidemijom kao dodatak dijeti: u kombinaciji sa statinom ili sa statinom i drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL kolesterola uz maksimalno podnošljive doze statina; ili samostalno ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne podnose statine ili u kojih je primjena statina kontraindicirana. Učinak lijeka Praluent na kardiovaskularni pobol i smrtnost još nije

utvrđen[142]. Ispitivanje EFC11570 ispituje dugoročnu djelotvornost i sigurnost po pitanju kardiovaskularnih ishoda. Cilj ovog ispitivanja je procijeniti učinak alirokumaba (75 mg/mL ili 150 mg/mL, svaka dva tjedna) naspram placeba na pojavljivanje kardiovaskularnih događaja u bolesnika koji su nedavno doživjeli akutni koronarni sindrom (do 64 mjeseci trajanja)[160]. Alirokumab se trenutno ispituje kod infarkta miokarda, periferne arterijske bolesti, ateroskleroze i akutnog koronarnog sindroma[161].

24)

„Multicentrično, prospektivno, randomizirano, otvoreno ispitivanje procjene učinka serelaksina u usporedbi sa standardnim liječenjem bolesnika s akutnim zatajivanjem srca (AZS)“ (CRLX030A3301; 2013-002513-35)

Serelaksin je protein identičan humanom relaksinu 2 sintetiziran u *Escherichia coli*. Relaksin je prirodno prisutan protein s pleiotropičnim učincima u kardiovaskularnom sustavu. Najraširenija mu je uloga u posredovanju vazodilatacije kao cirkulatorne adaptacije trudnoći. Vazodilatatorno svojstvo relaksina se sastoji u smanjenju sistemskog vaskulatornog otpora i povećanju srčanog minutnog volumena. To je ponajviše radi njegovog učinka na renalnu vaskulaturu. Djelovanje relaksina započinje vezanjem na relaksin/inzulin sličnu porodicu peptidnog receptora 1 (RXFP1, od engl. *relaxin/insulin-like family peptide receptor 1*), koji je prisutan u renalnoj i sistemskoj vaskulaturi. Vjeruje se da dušikov oksid i endotelinski receptor tip B djeluju kao medijatori kod vazodilatacijskog učinka relaksina. Ostali potencijalni medijatori vazodilatacijskog učinka relaksina su lokalne metaloproteinaze matriksa i VEGF. Serelaksin, pod zaštićenim nazivom Reasanz, je u svibnju 2014. dobio negativno mišljenje CHMP-a za odobrenjem u indikaciji akutnog zatajenja srca i smanjenja mortaliteta u bolesnika s akutnim zatajenjem srca. Naime, CHMP je naveo da naručitelj nije povezao srednje poboljšanje dispneje na vizualno analognoj skali s relevantnim smanjenjem dispneje prema osjećaju bolesnika. Također je naveo da procjena veličine učinka nije robustna. Velika je razlika u rezultatima događaja pogoršanja zatajenja srca u analizi po planiranom protokolu i analizi po realiziranom protokolu. Pogoršanje zatajenja srca se ne može robustno kombinirati s površinom ispod

krivulje vizualno analogne skale te je potrebno pojasniti njezinu primjenu kao ishoda ispitivanja. CHMP je dodatno naveo da je primjena nitrata u skupini koja je primala placebo niža nego što je očekivano prema smjernicama, te da navedeno može utjecati na mjereni ishod. S obzirom da dokazi nisu dostatni za potvrđivanje učinkovitosti liječenja serelaksinom, CHMP je zaključio da nije moguće dati procjenu omjera koristi i rizika lijeka[144].

25)

> *„Multicentrično, randomizirano, dvostruko prikriveno, u tri usporedne skupine, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti primjene NOVA22007 1 mg/ml (Ciclosporin/Cyclosporine) kapi za oči u obliku emulzije, u pedijatrijskih bolesnika s teškim aktivnim vernalnim keratokonjunktivitisom s teškim keratitisom"* (NVG09B113; 2012-005060-10)

Ciklosporin (također poznat i kao ciklosporin A) je ciklički polipeptidni imunomodulator s imunosupresivnim svojstvima. Također je dokazano da ciklosporin ima protuupalno djelovanje. Ciklosporin inhibira proizvodnju i/ili otpuštanje proupalnih citokina, uključujući interleukin 2 ili faktor rasta T stanica. Također je poznato da povećava otpuštanje protuupalnih citokina. Čini se da ciklosporin blokira limfocite u mirovanju u G_0 ili G_1 fazi staničnog ciklusa. Svi dostupni podaci pokazuju da ciklosporin djeluje specifično i reverzibilno na limfocite te da ne potiskuje hematopoezu i nema nikakav učinak na funkciju fagocita. U bolesnika sa sindromom suhog oka, stanjem za koje se smatra da nastaje imunološkim upalnim mehanizmom, ciklosporin se, nakon primjene u oko, pasivno apsorbira u T-limfocitne infiltrate u rožnici i konjunktivi i inaktivira kalcineurin fosfatazu. Ciklosporinom inducirana inaktivacija kalcineurina inhibira defosforilaciju transkripcijskog faktora NFAT i sprječava njegovu translokaciju u jezgru te na taj način blokira otpuštanje proupalnih citokina kao što je interleukin 2. Ciklosporin emulzija je u EU odobrena CP-om pod nazivom Ikervis, za liječenje teškog keratitisa u odraslih bolesnika sa sindromom suhog oka koji se ne poboljšava unatoč liječenju umjetnim suzama[121].

26)

„Utvrđivanje sigurnosti, učinkovitosti i farmakokinetike GreenGene™ F kod prethodno liječenih bolesnika u dobi od 12 ili više godina, kojima je dijagnosticirana teška hemofilija A“ (GreenGeneF_P3; 2012-001445-40)

GreenGene™ F je kod za ispitivani lijek beroktokog alfa. Pripada drugoj generaciji rekombinantnog faktora VIII, a proizveden je uklanjanjem B-domene iz faktora VIII. Beroktokog alfa nije odobren u nijednoj državi[162].

27)

„Djelotvornost i sigurnost semaglutida primijenjenog jednom tjedno u odnosu na inzulin glargin primijenjen jednom dnevno, oba kao dodatak liječenju metforminom sa ili bez sulfonilureje u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 koji prethodno nisu bili liječeni inzulinom“ (NN9535-3625; 2013-004392-12)

Vezano uz ispitivani lijek, semaglutid, vidjeti ispitivanje pod brojem 72) odobreno 2013. godine.

28)

„Multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje na paralelnim skupinama za procjenu učinkovitosti i sigurnosti lakozamida kao pomoćne terapije kod ispitanika s epilepsijom u dobi od navršene 4 do navršenih 17 godina s djelomičnim epileptičkim napadajima.“ (SP0969; 2012-004996-38)

Lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid) je funkcionalna aminokiselina. Točan mehanizam kojim lakozamid iskazuje svoj antiepileptički učinak kod ljudi još uvijek nije potpuno pojašnjen. Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* pokazala su da lakozamid selektivno poboljšava sporu inaktivaciju natrijskih kanala reguliranih naponom, rezultat čega je stabilizacija hiperekscitabilnih membrana neurona. Lakozamid je odobren u EU CP-om pod nazivom Vimpat, a indiciran je kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih i adolescentnih (16-18 godina) bolesnika s epilepsijom[120].

29)

„Otvoreno, multicentrično ispitivanje sebelipaze alfa u ispitanika s pomanjkanjem lizosomske kisele lipaze“ (LAL-CL06; 2011-004287-30)

Vezano uz ispitivani lijek, sebelipaza alfa, vidjeti ispitivanje pod brojem 42) odobreno 2013. godine. Ispitivanje LAL-CL06 je u široj populaciji djece i odraslih s nedostatkom lizosomske kisele lipaze koji ne ispunjavaju uvjete za uključenje u druga ispitivanja koja trenutno uključuju ispitanike[100]. Cilj ovog ispitivanja je procijeniti sigurnost i djelotvornost u pedijatrijskoj populaciji od 2 do 4 godine, te razvitak protutijela na lijek koja utječu na odgovor na liječenje[163].

30)

„Randomizirano, otvoreno, aktivno kontrolirano ispitivanje faze 3 radi procjene djelotvornosti i sigurnosti lijeka FG-4592 u liječenju anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji ne primaju dijalizu“ (1517-CL-0610; 2013-000951-42)

Roksadustat djeluje na transkripcijske putove čimbenika induciranog hipoksijom (HIF, od engl. *hypoxia-inducible factor*), a pripada skupini lijekova HIF prolil hidroksilaze inhibitora. Roksadustat se primjenjuje oralno, a mehanizam djelovanja mu je stimulacija eritropoeze, regulacija metabolizma željeza te redukcija hepcidina[164]. Ispituje se kod anemije u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega na dijalizi ili onih koji nisu na dijalizi, odnosno u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na stalnom liječenju dijalizom[165]. Lijek trenutno nije odobren u nijednoj državi.

31)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze 3 kojim se procjenjuje učinkovitost (za indukciju remisije) i sigurnost etrolizumaba u usporedbi s adalimumabom i placebom u ispitanika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom koji nisu liječeni inhibitorima TNF-a“ (GA28949; 2013-004277-27)

Etrolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na β7 podjedinicu heterodimerskih integrina α4β7 i αEβ7[126]. Razvija se za liječenje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa[166]. Trenutno nije odobren u nijednoj državi.

32)

„Otvoreni nastavak ispitivanja i praćenje sigurnosti bolesnika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom prethodno uključenih u ispitivanje etrolizumaba faze II/III“ (GA28951; 2013-004435-72)

Vezano uz ispitivani lijek, etrolizumab, vidjeti ispitivanje pod brojem 31) odobreno 2014. godine.

33)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 s ciljem procjene djelotvornosti i sigurnosti primjene idelalisiba u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom u liječenju prethodno neliječene kronične limfocitne leukemije“ (GS-US-312-0123; 2013-003313-17)

Vezano uz ispitivani lijek, idelalisib, vidjeti ispitivanje pod brojem 5) odobreno 2014. godine. U ožujku 2016. EMA je započela ocjenu idelalisiba zbog povećane stope ozbiljnih nuspojava, uključujući fatalne, do kojih je došlo uglavnom zbog infekcija, a koje su uočene u tri klinička ispitivanja u kojima se lijek ispitivao u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka. U klinička ispitivanja su bili uključeni bolesnici s kroničnom limfocitnom leukemijom i indolentnim non-Hodgkinovim limfomom. Međutim, u ispitivanju u kojem je ispitivana kronična limfocitna leukemija ispitivane su kombinacije lijekova koje trenutno nisu odobrene, dok su u ispitivanje u kojem je ispitivan non-Hodgkin limfom bili uključeni bolesnici čija bolest ima drugačije karakteristike od onih obuhvaćenih trenutno odobrenom indikacijom. Ova tri klinička ispitivanja, a među njima i ispitivanje GS-US-312-0123, su prijevremeno prekinuta. Nakon procjene, u srpnju 2016., EMA je potvrdila da korist primjene idelalisiba u liječenju kronične limfocitne leukemije i folikularnog limfoma,

nadmašuju rizike njegove primjene. Međutim, nakon ocjene lijeka Zydelig, usvojene su ažurirane preporuke za minimizaciju rizika od ozbiljnih infekcija[128].

34)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3, u kojem se Veliparib u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom uspoređuje s placebom u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom u prethodno neliječenog uznapredovalog ili metastatskog planocelularnog karcinoma pluća nemalih stanica" (M11-089; 2013-005020-42)

Veliparib je inhibitor poli(ADP-riboza) polimeraze (PARP, od engl. *poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor*). Inhibira PARP 1 i PARP2, te na taj način sprečava popravak DNK u tumorskim stanicama i čini ih podložnijima antitumorskim lijekovima. PARP je neophodan za učinkovit popravak jednolančanih lomova DNK, a važan aspekt popravka potaknutog djelovanjem PARP-a iziskuje da se nakon modifikacije kromatina PARP samostalno modificira i odvoji od DNK kako bi olakšao pristup enzimima koji popravljaju DNK izrezivanjem oštećene baze. Inhibiranjem PARP-a veliparib ga drži pričvršćenim za DNK te tako onemogućuje popravak[139]. Veliparib nije odobren u nijednoj državi, a ispituje se kod karcinoma pluća nemalih stanica, karcinoma dojke, karcinoma jajnika, solidnih tumora, akutne monocitne leukemije, karcinoma testisa, karcinoma kolona i drugih neoplazmi[167].

35)

„Randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje kojim se ispituje bioekvivalencija Mabion-a CD20 (Mabion SA) i MabThera®-e (rituksimab, koji proizvodi tvrtka Hoffman-L Roche) na paralelnim grupama ispitanika koji boluju od difuznog limfoma velikih B-stanica" (MabionCD20-002NHL; 2013-005506-56)

Mabion CD20 je kod za potencijalni biosimilar lijeka MabThera (rituksimab)[131]. Vezano uz rituksimab, vidjeti ispitivanje pod brojem 46) odobreno 2013. godine.

36)

„Multicenterično, randomizirano, dvostruko slijepo aktivno kontrolirano ispitivanje s usporednim skupinama radi procjene djelotvornosti i sigurnosti LCZ696 u usporedbi s valsartanom na pobol i smrtnost u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA funkcijskog razreda II-IV s očuvanom istisnom frakcijom“ (CLCZ696D2301; 2013-001747-31)

LCZ696 je kod za ispitivanu kombinaciju sakubitrila i valsartana. Ova kombinacija pokazuje mehanizam djelovanja inhibitora angiotenzinskog receptora i neprilizina tako što istodobno inhibira neprilizin (neutralna endopeptidaza) putem aktivnog metabolita prolijeka sakubitrila, te blokira receptor angiotenzina II tip 1 putem valsartana. Komplementarne kardiovaskularne koristi u bolesnika sa zatajenjem srca pripisuju se povećanju količine peptida koje neprilizin razgrađuje, kao što su natriuretski peptidi, pomoću aktivnog metabolita prolijeka sakubitrila, te istodobnoj inhibiciji učinaka angiotenzina II od strane valsartana. Natriuretski peptidi ostvaruju svoje učinke aktiviranjem za membranu vezanih receptora sparenih s gvanilil ciklazom, što rezultira povišenim koncentracijama drugog glasnika cikličkog gvanozin monofosfata, što bi moglo rezultirati vazodilatacijom, natriurezom i diurezom, povećanjem glomerularne filtracije i protoka krvi kroz bubrege, inhibicijom otpuštanja renina i aldosterona, smanjenjem simpatičke aktivnosti te antihipertrofičnim i antifibrotičkim učincima. Valsartan inhibira štetne kardiovaskularne i renalne učinke angiotenzina II tako što selektivno blokira receptor angiotenzina II tip 1 te također inhibira otpuštanje aldosterona ovisno o angiotenzinu II. To sprječava održanu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava koja bi rezultirala vazokonstrikcijom, zadržavanjem natrija i tekućine putem bubrega, aktivacijom staničnog rasta i proliferacije te naknadnim maladaptivnim kardiovaskularnim remodeliranjem. Kombinacija sakubitrila i valsartana je odobrena u EU CP-om pod nazivom Entresto, a indicirana je u odraslih bolesnika za liječenje simptomatskog kroničnog zatajenja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom[145]. Važan potencijalni rizik ove kombinacije je kognitivno oštećenje, te se stoga i kognitivna funkcija procjenjuje u ispitivanju CLCZ696D2301[168, 169].

37)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje fiksne doze lijeka Lu AE58054 s paralelnim skupinama u pacijenata s blagim do umjerenim oblikom Alzheimerove bolesti koji su liječeni donepezilom; ispitivanje 2“ (14862A; 2012-004764-22)

Lu AE58054 je kod za ispitivani lijek idalopirdin. Radi se o antagonistu serotoninskih 5-HT_6 receptora. Blokada 5-HT_6 receptora inducira otpuštanje acetilkolina, te stoga 5-HT_6 antagonizam može biti obećavajući pristup za obnavljanje razine acetilkolina u narušenom kolinergičkom sustavu[125]. Idalopirdin trenutno nije odobren u nijednoj državi a ispituje se u liječenju Alzheimerove bolesti i schizofrenije[170].

38)

„Prospektivno, randomizirano, otvoreno ispitivanje s maskiranim ishodom (PROBE) za procjenu dvostrukog antitrombotskog režima liječenja dabigatran eteksilatom (110 mg i 150 mg b.i.d.) i klopidogrelom ili tikagrelorom u usporedbi s trostrukim režimom liječenja varfarinom (INR 2.0 –3.0) i klopidogrelom ili tikagrelorom i aspirinom u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (NVAF) u kojih je učinjena perkutana koronarna intervencija (PCI) s postavljanjem stenta (RE-DUAL PCI)“ (1160.186; 2013-003201-26)

Dabigatraneteksilat je mala molekula, predlijek, koji ne pokazuje nikakvu farmakološku aktivnost. Nakon oralne primjene, dabigatraneteksilat se brzo apsorbira i pretvara u dabigatran putem hidrolize katalizirane esterazom u plazmi i u jetri. Dabigatran, glavni aktivni sastojak u plazmi, je snažan, kompetitivan, reverzibilan direktni inhibitor trombina. S obzirom da trombin (serin proteaza) omogućava konverziju fibrinogena u fibrin tijekom koagulacijske kaskade, njegova inhibicija sprječava razvoj tromba. Dabigatran također inhibira slobodni trombin, trombin vezan na fibrin i agregaciju trombocita induciranu trombinom. Lijek je odobren u EU CP-om pod nazivom Pradaxa. Indiciran je: za primarnu prevenciju venskih tromboembolijskih događaja u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena; za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih osoba s nevalvularnom fibrilacijom atrija, s jednim ili

više čimbenika rizika kao što je prethodni moždani udar ili tranzitorna ishemična ataka, dob ≥ 75 godina, zatajenje srca (NYHA–stupanj ≥ II), šećerna bolest, hipertenzija; za liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije te prevenciju istih kod odraslih osoba[171].

39)

„26-tjedno, otvoreno, randomizirano, multicentrično ispitivanje s dvije paralelne skupine, u kojem se ispituje djelotvornost i sigurnost detemir inzulina u odnosu na NPH inzulin u kombinaciji s najvišom podnošljivom dozom metformina i prehranom/vježbanjem u kontroli glikemije u djece i adolescenata sa šećernom bolešću tipa 2 koji nisu dobro regulirani najvišom podnošljivom dozom metformina ± drugim oralnim lijekom/lijekovima za šećernu bolest ± bazalnim inzulinom" (NN304-4093; 2013-005500-33)

Detemir inzulin je topivi, dugodjelujući inzulinski analog s produljenim djelovanjem koji se primjenjuje kao bazalni inzulin. Učinak lijeka na snižavanje razine glukoze u krvi posljedica je olakšanog ulaska glukoze nakon vezanja inzulina na receptore na mišićnim i masnim stanicama te istovremene inhibicije otpuštanja glukoze iz jetre. Detemir inzulin je odobren u EU CP-om pod nazivom Levemir, a indiciran je za liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 ili više godina[123].

40)

„Faza 2/3 multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog (dio A) te dvostruko slijepog, dvostrukim placebom kontroliranog i aktivno kontroliranog (dio B) ispitivanja paralelnih skupina u svrhu procjene učinkovitosti i sigurnosti lijeka RPC1063 oralno primijenjenog u bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom" (RPC01-201; 2012-002714-40)

RPC1063 je kod za ispitivani lijek ozanimod. Ozanimod je potentni agonist S1P receptora -1 i -5[132]. Trenutno se ispituje kod multiple skleroze, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa[172]. Ozanimod nije odobren u nijednoj državi.

41)

„Multicentrični, otvoreni, dugoročni produžetak kliničkog ispitivanja za procjenu učinkovitosti i sigurnosti lakozamida kao pomoćne terapije kod djece oboljele od epilepsije s djelomičnim epileptičkim napadajima“ (EP0034; 2012-005012-26)

Vezano uz ispitivani lijek, lakozamid, vidjeti ispitivanje pod brojem 28) odobreno 2014. godine.

42)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3b za usporedbu učinkovitosti i sigurnosti jednokratne doze dalbavancina u odnosu na režim dviju doza dalbavancina za liječenje akutne bakterijske kožne infekcije i infekcije kožnih struktura“ (DUR001-303; 2014-000419-15)

Dalbavancin je baktericidni lipoglikopeptid. Njegov mehanizam djelovanja na osjetljive gram-pozitivne bakterije podrazumijeva prekid sinteze stanične stjenke vezanjem na terminalni D-alanil-D-alanin osnovnog peptida u nastajućem peptidoglikanu stanične stijenke, sprječavajući unakrsno povezivanje (transpeptidaciju i transglikozilaciju) podjedinica disaharida što rezultira smrću bakterijske stanice. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Xydalba, a indiciran je za liječenje akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura u odraslih osoba. Lijek je odobren nakon odobrenja ispitivanja DUR001-303 u RH. Preporučena doza lijeka Xydalba u odraslih bolesnika s akutnom bakterijskom infekcijom kože i kožnih struktura je ili 1500 mg u obliku jednokratne infuzije ili 1000 mg u infuziji nakon koje tjedan dana kasnije slijedi druga infuzija u dozi od 500 mg[173]. Radi se o režimu doziranja koje je uspoređivano u ispitivanju DUR001-303[174]. Dalbavancin se trenutno ispituje kod različitih bakterijskih infekcija, uključujući peritonitis, absces, infekciju rana, osteomijelitis, celulitis, izvanbolničku pneumoniju i bakterijemiju[175].

43)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u paralelnim skupinama za usporedbu učinkovitosti i sigurnosti injekcije ofatumumaba za potkožnu primjenu u ispitanika s vulgarnim pemfigusom“ (OPV116910; 2013-001370-20)

Ofatumumab je ljudsko monoklonsko imunoglobulin G1 protutijelo koje se specifično veže za određeni epitop, obuhvaćajući i male i velike izvanstanične petlje molekule CD20. Vezivanje ofatumumaba na proksimalni membranski epitop CD20 molekule uzrokuje regrutaciju i aktivaciju puta komplementa na staničnoj površini što dovodi do citotoksičnosti ovisne o komplementu i rezultira lizom tumorskih stanica. Za ofatumumab je pokazano da inducira značajnu lizu stanica koje imaju visoku razinu ekspresije molekula za obranu od komplementa. Za ofatumumab je također pokazano da inducira lizu stanica i s visokom i s niskom ekspresijom CD20, kao i stanica otpornih na rituksimab. Dodatno, vezanje ofatumumaba omogućuje regrutiranje NK-stanica što dovodi do poticanja smrti stanica putem citotoksičnosti ovisne o protutijelima posredovane stanicama. Ofatumumab je u EU odobren CP-om pod nazivom Arzerra. Arzerra je u kombinaciji s klorambucilom ili bendamustinom indicirana za liječenje bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom koji prethodno nisu bili liječeni i koji nisu podobni za terapiju utemeljenu na fludarabinu. Arzerra je također indicirana za liječenje kronične limfocitne leukemije u bolesnika koji ne reagiraju na fludarabin i alemtuzumab[137]. Ispitivanje OPV116910 je prijevremeno završeno. Naručitelj navodi da isto nije iz sigurnosnih razloga, već radi odluke o fokusiranju razvoja ofatumumaba u indikaciji relapsne multiple skleroze[176,177].

44)

„Treća faza randomiziranog, dvostruko slijepog ispitivanja za usporedbu lijeka TR-701 FA s linezolidom u liječenju gram-pozitivne bolničke upale pluća u bolesnika priključenih na respirator“ (TR701-132; 2013-004154-22)

TR-701 FA je kod za ispitivani lijek tedizolidfosfat. Tedizolidfosfat je oksazolidinonski fosfatni predlijek. Antibakterijska aktivnost tedizolida posredovana je vezivanjem za podjedinicu 50S

bakterijskog ribosoma što rezultira inhibicijom sinteze proteina. Tedizolid je primarno aktivan protiv gram-pozitivnih bakterija. Tedizolid ima bakteriostatsko djelovanje na enterokoke, stafilokoke i streptokoke *in vitro*. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Sivextro, a indiciran je za liječenje akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura u odraslih[178]. Ispituje se kod gram-pozitivne bolničke upale pluća u bolesnika priključenih na respirator, infekcija rana u bolesnika sa šećernom bolesti tip 1 i 2, te cistične fibroze[179].

45)

> *„Kliničko ispitivanje kojim se procjenjuje djelotvornost i sigurnost primjene mezenhimalnih kardiopoetskih stanica dobivenih iz koštane srži (C3BS-CQR-1), u liječenju kroničnog uznapredovalog zatajenja srca ishemijskog porijekla"* (C3BS-C-11-01; 2011-001117-13)

C3BS-CQR-1 se dobiva na način da se sakuplja koštana srž ispitanika te izoliraju mezenhimalne matične stanice koje se nakon toga izlažu kardiogenim sredstvima. Izvedene kardiopoetske matične stanice se injiciraju u endomiokard te se smatra da na ovaj način može doći do regeneracije srčanog mišića[146]. Trenutno nije odobren u nijednoj državi, a ispituje se kod zatajenja srca.

46)

> *„Treća faza dvostruko slijepog, randomiziranog, aktivno kontroliranog ispitivanja u paralelnim skupinama radi uspoređivanja učinkovitosti i sigurnosti lijeka CT-P6 i Herceptina u neoadjuvantnom i adjuvantnom liječenju ispitanica s HER2-pozitivnim ranim karcinomom dojke"* (CT-P6 3.2; 2013-004525-84)

CT-P6 se ispituje kao potencijalni biosimilar lijeka Herceptin (trastuzumab)[135]. Trastuzumab je rekombinantno humanizirano imunoglobulin G1 monoklonsko protutijelo za HER2. Visokim afinitetom i specifičnošću se veže za poddomenu IV jukstamembranske regije ekstracelularne domene HER2. Vezanje trastuzumaba za HER2 inhibira HER2 signalni put neovisan od liganda i sprječava proteolitičko cijepanje njegove ekstracelularne domene, koje predstavlja aktivacijski mehanizam HER2. Kao rezultat toga, trastuzumab je i u pokusima *in vitro* i na životinjama inhibirao proliferaciju

ljudskih tumorskih stanica koje imaju povećanu ekspresiju HER2. Osim toga, trastuzumab je snažan posrednik stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. *In vitro* je pokazano da se trastuzumabom posredovana stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima odvija s većim afinitetom na tumorskim stanicama koje imaju povećanu ekspresiju HER2 u usporedbi s tumorskim stanicama koje nemaju povećanu ekspresiju HER2. Herceptin je odobren u EU CP-om za liječenje ranog i metastatskog raka dojke, te metastatskog raka želuca[134].

47)

„Faza 3 randomiziranog, dvostruko slijepog ispitivanja PF-05280586 naspram rituksimaba za prvu liniju liječenja bolesnika s CD20-pozitivnim folikularnim limfomom male tumorske mase“ (B3281006; 2014-000132-41)

PF-05280586 je kod za potencijalni biosimilar lijeka MabThera (rituksimab)[130]. Vezano uz rituksimab, vidjeti ispitivanje pod brojem 46) odobreno 2013. godine.

48)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje 3. Faze s usporednim skupinama radi ocjene učinkovitosti i sigurnosti početne kombinacije ertugliflozina (MK-8835/PF-04971729) i sitagliptina u liječenju ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 (T2DM) i neadekvatnom kontrolom glikemije prehranom i vježbanjem“ (MK-8835-017; 2014-001049-25)

Vezano uz ispitivani lijek, ertugliflozin, vidjeti ispitivanje pod brojem 14) odobreno 2014. godine.

49)

„Sigurnost, podnošljivost, farmakokinetika rhBMP6 i učinkovitosti Osteogrow-a (rhBMP6 u nosaču dobivenim iz autolognog krvnog ugruška) nakon jednokratne lokalne primjene na mjesto prijeloma kosti u odraslih bolesnika sa zatvorenim prijelomom distalnog dijela radijusa“ (GR-OG-279239-01; 2014-005101-21)

Osteogrow se sastoji od autolognog nosača i biološki aktivnog rekombinantnog humanog proteina. Autologni nosač je krvi ugrušak izveden iz periferne krvi bolesnika. S obzirom da se radi o endogenom biokompatibilnom materijalu smatra se da će uzrokovati manje upalnih reakcija od drugih trenutno dostupnih uređaja. Molekula koja potiče regeneraciju kosti, inkorporirana u autologni nosač, je rekombinantni humani koštani morfogenetski protein 6 (rhBMP6)[180]. Koštani morfogenetski protein 6 spada u superporodicu transformirajućih čimbenika rasta β (TGF-β, od engl. *transforming growth factor beta*), a ima visoki potencijal induciranja formacije nove kosti[181]. TGF-β je glavni induktor diferencijacije mezenhimalnih matičnih stanica u hrskavicu[182]. Trenutno nije odobren u nijednoj državi.

50)

> *„Randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje faze IIIB/IV s paralelnim skupinama, u kojem se uspoređuje djelotvornost terapije vankomicinom u odnosu na produljenu terapiju fidaksomicinom za postizanje održanog kliničkog izlječenja infekcije uzrokovane bakterijom Clostridium difficile u starijoj populaciji (EXTEND studija)"* (2819-MA-1002; 2013-004619-31)

Fidaksomicin je antibiotik koji pripada klasi makrocikličkih antibakterijskih lijekova. Djeluje baktericidno i inhibira sintezu RNK bakterijskom RNK-polimerazom. Ometa RNK-polimerazu na različitom mjestu od rifamicina. Pokazalo se da fidaksomicin *in vitro* inhibira stvaranje spora *C. difficile*. Fidaksomicin je odobren u EU CP-om pod nazivom Diflicir, a indiciran je u odraslih za liječenje infekcije izazvane bakterijom *Clostridium difficile*, također poznate pod nazivom proljev uzrokovan *C. Difficile*[183].

51)

> *„Randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje 3. faze u kojem se VELCADE (bortezomib), melfalan i prednizon (VMP) uspoređuje s daratumumabom u kombinaciji s VMP-om (D-VMP) u ispitanika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za terapiju visokim dozama"* (54767414MMY3007; 2014-002272-88)

Daratumumab je imunoglobulin G1κ humano monoklonsko protutijelo koje se veže za protein CD38, koji se u velikoj mjeri eksprimira na površini tumorskih stanica multiplog mijeloma, a u različitoj mjeri i na drugim vrstama stanica i tkiva. Protein CD38 ima više funkcija, kao što su receptorom posredovana adhezija, signalizacija i enzimska aktivnost. Pokazalo se da daratumumab *in vivo* snažno inhibira rast tumorskih stanica koje eksprimiraju CD38. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da kod zloćudnih tumora koji eksprimiraju CD38 daratumumab može inducirati lizu tumorske stanice putem citotoksičnosti ovisne o komplementu, stanično posredovane citotoksičnosti ovisne o protutijelima i stanične fagocitoze ovisne o protutijelima. Podskupina supresorskih stanica mijeloidnog porijekla (CD38+MDSCs), regulatornih T stanica (CD38+Tregs) i B stanica (CD38+Bregs) osjetljive su na daratumumabom posredovanu lizu stanica. Daratumumab je odobren u EU CP-om pod nazivom Darzalex, a indiciran je kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteasoma i imunomodulator i kojima je bolest progredirala tijekom posljednje terapije. Lijek je odobren u svibnju 2016. ubrzanim postupkom ocjene, te je dobio uvjetno odobrenje. Naime, CHMP navodi da nedostatak kontrolne skupine i mali broj bolesnika liječenih daratumumabom u ispitivanjima dostavljenima za odobrenje lijeka, MMY2002 i GEN501, utječu na interpretaciju kliničke koristi daratumumaba u odobrenoj indikaciji. Kako bi riješio dvojbe vezane uz dizajn pivotalne studije s jednom skupinom bolesnika koja podupire odobrenje lijeka Darzalex, nositelj odobrenja treba podnijeti rezultate ispitivanja MMY3003 (randomizirano ispitivanje faze III koje istražuje lenalidomid i deksametazon s ili bez daratumumaba u bolesnika s prethodno liječenim multiplim mijelomom) i ispitivanja MMY3004 (randomizirano ispitivanje faze III koja istražuje bortezomib i deksametazon s ili bez daratumumaba u bolesnika s prethodno liječenim multiplim mijelomom)[136]. Što se tiče ispitivanja 54767414MMY3007 koje se odvija u RH, *in vitro* ispitivanja su pokazala da dodatak daratumumaba kombinaciji bortezomiba, melfalana i prednizona značajno povećava lizu tumorskih stanica u usporedbi sa samom primjenom ove kombinacije[184].

52)

„Dugoročno praćenje bolesnika s multiplom sklerozom koji su završili sudjelovanje u produženom planu ispitivanja alemtuzumaba (CAMMS03409)“ (LPS13649/TOPAZ; 2013-003884-71)

Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo dobiveno tehnologijom rekombinantne DNK, usmjereno na glikoprotein CD52 na staničnoj površini. Alemtuzumab se veže na CD52, antigen na površini stanice prisutan u visokim koncentracijama na T (CD3+) i B limfocitima (CD19+) i u nižim koncentracijama na NK stanicama, monocitima i makrofagima. CD52 nije uopće prisutan ili je prisutan u vrlo maloj mjeri na neutrofilima, stanicama plazme ili matičnim stanicama u koštanoj srži. Alemtuzumab djeluje putem stanične citolize ovisne o protutijelima i lize posredovane komplementom, nakon vezivanja na T i B limfocite na površini stanice. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Lemtrada, a indiciran je u liječenju odraslih bolesnika s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom kada je bolest aktivna, što je određeno kliničkim ili radiološkim značajkama[133]. Ispitivanje koje se odvija u RH je dugoročno praćenje bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanjima dostavljenima prilikom odobravanja lijeka[185].

3.3. Klinička ispitivanja odobrena u RH u 2015. godini

U 2015. godini je u RH odobreno ukupno 59 kliničkih ispitivanja. Od toga su tri klinička ispitivanja medicinskih proizvoda koja nisu prikazivana u ovom radu. Odobreno je 56 kliničkih ispitivanja lijekova koja su prikazana u Tablici 3[186].

Tablica 3. Klinička ispitivanja odobrena u RH u 2015. godini

	Oznaka plana ispitivanja	Ispitivani lijek	Indikacija ispitivanog lijeka	Faza kliničkog razvoja	Populacija u kojoj se lijek ispituje
1.	1517-CL-0613	roksadustat	anemija u bolesnika na dijalizi	faza III	18 godina i stariji
2.	OPH1004B	Fovista (pegilirani anti PDGF-B aptamer)	senilna makularna degeneracija	faza III	50 godina i stariji
3.	1160.189	dabigatraneteksilat	moždani udar	faza III	18 godina i stariji
4.	MK0822-083	nema (praćenje bolesnica iz ispitivanja odanakatiba)	osteoporoza	faza III	65 godina i stariji
5.	TRx-237-020	leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat)	Alzheimerova bolest ili bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije	faza III	odrasli bolesnici
6.	BO25323	venetoklaks	kronična limfocitna leukemija	faza III	18 godina i stariji
7.	1409R2121	cefiderokol	komplicirane infekcije urinarnog trakta	faza II	18 godina i stariji
8.	B1801359	etanercept	reumatoidni artritis	faza III	18 godina i stariji
9.	KF5503-66	tapentadol	liječenje boli	faza II	od 6 do 18 godina
10.	1237.19	tiotropij + olodaterol	kronična opstruktivna plućna bolest	faza III	40 godina i stariji
11.	FCD-LOR-1402	lorediplon	poremećaj spavanja	faza II	od 18 do 64 godina
12.	POL6326-POL-006	baliksafortid	infarkt miokarda	faza II	od 18 do 80 godina
13.	XM02-ONC-201	tbo-filgrastim	solidni tumori	faza II	od 1 mjeseca do 16 godina

14.	C16021	iksazomib	multipli mijelom	faza III	18 godina i stariji
15.	CRFB002H2301	ranibizumab	retinopatija nedonoščadi	faza III	nedonoščad
16.	A3921187	tofacitinib	reumatoidni artritis	faza III	18 godina i stariji
17.	GENA-05	simoktokog alfa	hemofilija A	faza III	sve dobne skupine
18.	BDB-AS-302	beklometazon dipropionat	astma	faza III	od 4 do 11 godina
19.	GA29144	etrolizumab	Crohnova bolest	faza III	od 18 do 80 godina
20.	GA29145	etrolizumab	Crohnova bolest	faza III	18 godina i stariji
21.	CCD-05993AA1-08	beklometazon dipropionat + formoterol fumarat + glikopironij bromid	kronična opstruktivna plućna bolest	faza III	40 godina i stariji
22.	EMR100070-004	avelumab	rak pluća nemalih stanica	faza III	odrasli bolesnici
23.	CXA-NP-11-04	ceftolozan/tazobatam	nozokomijalna upala pluća povezana s respiratorom	faza III	18 godina i stariji
24.	RPC01-301	ozanimod	multipla skleroza	faza III	od 18 do 55 godina
25.	RTH258-C002	brolucizumab	senilna makularna degeneracija	faza III	50 godina i stariji
26.	CAIN457A3302	sekukinumab	plak psorijaza	faza III	odrasli bolesnici
27.	B7391003	PF-06439535	rak pluća nemalih stanica	faza III	18 godina i stariji
28.	14861B	idalopirdin	Alzheimerova bolest	faza III	50 godina i stariji
29.	1302.5	BI 695502	rak pluća nemalih stanica	faza III	18 godina i stariji
30.	331-13-211	nema (praćenje bolesnika iz ispitivanja brekspiprazola)	Alzheimerova bolest	faza III	18 godina i stariji
31.	KF 5503/65/ R331333PAI3037	tapentadol	liječenje postoperativne boli	faza III	do 18 godina
32.	PTK0796-ABSI-1108	omadaciklin	akutna bakterijska infekcija kože i kožnih struktura	faza III	18 godina i stariji
33.	PTK0796-CABP-1200	omadaciklin	bakterijska izvanbolnička	faza III	18 godina i stariji

			upala pluća		
34.	EORTC 20113	brentuksimab vedotin	Hodgkinov limfom	faza II	odrasli bolesnici
35.	CTT116855	flutikazon furoat + umeklidinij + vilanterol	kronična opstruktivna plućna bolest	faza III	40 godina i stariji
36.	AC-058B301	ponesimod	multipla skleroza	faza III	od 18 do 55 godina
37.	AC-061A302	kadazolid	proljev uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*	faza III	18 godina i stariji
38.	A1481324	sildenafil	plućna arterijska hipertenzija	faza IV	od 18 do 74 godina
39.	IFN-K-002	IFN α-kinoid	sistemni lupus eritematozus	faza II	od 18 do 65 godina
40.	RVX222-CS-015	apabetalon	šećerna bolest tip 2 + bolest koronarnih arterija	faza III	18 godina i stariji
41.	C25006	brentuksimab vedotin	anaplastični limfom velikih stanica	faza IV	18 godina i stariji
42.	CHS-1420-02	CHS-1420	psorijaza	faza III	18 godina i stariji
43.	MK3641-008	ekstrakt alergena iz polena ambrozije	rinokonjunktivitis uzrokovan ambrozijom	faza III	od 4 do 17 godina
44.	CQVM149B2301	indakaterol maleat + mometazon furoat	astma	faza III	od 12 do 75 godina
45.	CQVA149A2316	indakaterol maleat + glikopironij bromid	kronična opstruktivna plućna bolest	faza IV	40 godina i stariji
46.	CFTY720D2311	fingolimod	multipla skleroza	faza III	od 10 do 17 godina
47.	TV1106-IMM-30021	albutropin	nedostatak hormona rasta	faza III	18 godina i stariji
48.	ECU-NMO-301	ekulizumab	optički neuromijelitis	faza III	18 godina i stariji
49.	ECU-NMO-302	ekulizumab	optički neuromijelitis	faza III	18 godina i stariji
50.	TV1106-IMM-30022	albutropin	nedostatak hormona rasta	faza III	18 godina i stariji
51.	NEPA-15-18	pro-netupitant + palonozetron	prevencija mučnine i povraćanja u pacijenata koji primaju emetogenu kemoterapiju	faza III	18 godina i stariji
52.	TV44400-CNS-40083	glatirameracetat	multipla skleroza	faza IV	18 godina i stariji
53.	WA29767	tocilizumab	sistemska	faza III	18 godina i

			skleroza		stariji
54.	B5381002	PF-06410293	reumatoidni artritis	faza III	18 godina i stariji
55.	NN9535-4216	semaglutid	šećerna bolest tip 2	faza III	18 godina i stariji
56.	EORTC-1301-LG	decitabin	akutna mijeloična leukemija	faza III	60 godina i stariji

U 56 odobrenih kliničkih ispitivanja lijekova u 2015. godini se ispituje 50 različitih lijekova. Od toga je 27 potpuno novih djelatnih tvari ili kombinacija tvari. Ostale 23 djelatne tvari ili kombinacije tvari su već odobreni lijekovi, pri čemu je njih 19 dostupno i u RH. Ostala četiri lijeka (tbo-filgrastim, tofacitinib, brekspiprazol i ekstrakt alergena iz polena ambrozije) je odobreno u SAD-u no nije u EU. Za lijek tofacitinib je nositelj odobrenja zatražio odobrenje i u EU, no CHMP je dao negativno mišljenje[15]. Lijekovi koji su prethodno odobreni se ispituju ili u novim indikacijama (npr. ceftolozan/tazobaktam, ekulizumab, tocilizumab, ranibizumab) ili u pedijatrijskoj populaciji nakon što su već odobreni u odraslih (npr. tapentadol, fingolimod, ranibizumab) ili se ispituje novo doziranje (npr. sekukinumab) ili novi postupak proizvodnje (npr. etanercept). Neka ispitivanja su obveza nositelja odobrenja nakon što je lijek već stavljen u promet, kao npr. ispitivanje C25006 s brentuksimab vedotinom. Brentuksimab vedotin je odobren u EU CP-om pod nazivom Adcetris. Radi se o uvjetnom odobrenju, te među mjerama koje nositelj odobrenja treba ispuniti je i ispitivanje C25006. Nositelj odobrenja treba provesti ispitivanje s jednim krakom u populaciji bolesnika sličnoj populaciji bolesnika sa sistemskim anaplastičnim velikostaničnim limfomom ispitujući stopu odgovora, trajanje odgovora, brzinu (druge) transplantacije autolognih matičnih stanica i podatke u podpopulacijama (što uključuje, ali nije nužno ograničeno na status kinaze anaplastičnog limfoma i dob) na temelju plana ispitivanja dogovorenog s CHMP-om[187].

3.3.1. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2015. godini, prema fazi kliničkog razvoja

Prema fazi kliničkog razvoja, u 2015. godini je odobreno sedam ispitivanja faze II, 45 ispitivanja faze III te četiri ispitivanja faze IV.

3.3.2. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2015. godini, prema ispitivanoj populaciji

U 2015. godini je odobreno 47 kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika, te sedam u pedijatrijskih bolesnika. U ispitanika mlađih od 18 godina su dva ispitivanja s tapentadolom, lijekom odobrenim za liječenje boli u odraslih bolesnika[188,189]. U pedijatrijskih bolesnika starijih od 10 godina se ispituje fingolimod, lijek odobren u EU u odraslih bolesnika s multiplom sklerozom[190]. Tbo-filgrastim[191] i ekstrakt alergena iz polena ambrozije[192] nisu odobreni u EU, no odobreni su u SAD-u kod odraslih bolesnika. Tbo-filgrastim se ispituje u djece starije od jednog mjeseca a mlađe od 16 godina, a koja boluju od solidnih tumora. Ekstrakt alergena iz polena ambrozije se ispituje kod rinokonjunktivitisa uzrokovanog ambrozijom u djece od 4 do 17 godina. Beklometazon je u indikaciji astme odobren u bolesnika starijih od 12 godina, a ispituje se u mlađih bolesnika[193]. Ranibizumab se ispituje kod retinopatije nedonoščadi, a odobren je u drugim indikacijama kod odraslih[158]. Dodatno se dva lijeka ispituju i u odraslih i u djece. Simoktokog alfa se ispituje u bolesnika svih dobnih skupina s hemofilijom A. Kombinacija indakaterol maleata i mometazon furoata se ispituje u bolesnika s astmom koji su stariji od 12 godina.

3.3.3. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2015. godini, prema ispitivačkom mjestu

U 2015. godini je najviše ispitivanja odobreno sa ispitivačkim mjestima u Zagrebu. Samo pet kliničkih ispitivanja odobrenih u 2015. godini se ne provodi u Zagrebu. Sedamnaest kliničkih ispitivanja odobrenih u 2015. godini se odvija na ispitivačkim mjestima u Rijeci, 12 u Osijeku, a 10 u Slavonskom brodu. Nakon toga slijedi Zadar sa sedam, Varaždin sa šest, te Pula s pet kliničkih ispitivanja.

3.3.4. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2015. godini, prema MKB-10

Prema MKB-10, u 2015. godini je najviše ispitivanja odobreno iz područja bolesti živčanog sustava (n=10), neoplazmi (n=9), bolesti dišnog (respiracijskog) sustava (n=9), te bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (n=6).

3.3.5. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2015. godini, prema indikacijama

U 2015. godini je odobreno po četiri ispitivanja u indikacijama kronične opstruktivne plućne bolesti i multiple skleroze, po tri u indikacijama Alzheimerove bolesti, reumatoidnog artritisa i raka pluća nemalih stanica, te po dva u indikacijama makularne degeneracije, astme, Crohnove bolesti, psorijaze, nedostatka hormona rasta, recidivirajućeg optičkog neuromijelitisa i šećerne bolesti tipa 2.

U indikaciji kronične opstruktivne plućne bolesti se ispituje dvostruka kombinacija antagonista muskarinskih receptora i agonista beta-2-adrenergičkih receptora (tiotropij + olodaterol, indakaterol + glikopironij) ili trostruka kombinacija u kojoj je dodatno prisutan kortikosteroid (flutikazon + umeklidinij + vilanterol, beklometazon + formoterol + glikopironij). Ovakve dvostruke kombinacije imaju odobrenje za stavljanje u promet[194,87], dok su trostruke kombinacije još u kliničkom razvoju.

U indikaciji multiple skleroze se ispituju modulatori S1P receptora (ozanimod[132], ponesimod[195], fingolimod[190]), te glatirameracetat. Ozanimod i ponesimod još nemaju odobrenje za stavljanje promet, te se ispituju u odrasloj populaciji. Fingolimod je odobren za primjenu u odraslih[190], te se trenutno ispituje u pedijatrijskoj populaciji. Glatirameracetat je u ispitivanju faze IV.

U indikaciji Alzeimerove bolesti se ispituju lijekovi koji djeluju na jedan ili više monoaminergičkih receptora (brekspiprazol[119], idalopirdin[125]), te jedan inhibitor agregacije proteina tau (leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat)[37]). Idalopirdin i leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat) trenutno nemaju odobrenje za stavljanje u promet. Brekspiprazol nije odobren u EU, no odobren je u SAD-u u indikaciji shizofrenije i velikog depresivnog poremećaja.[119]

U indikaciji reumatoidnog artritisa se ispituju dva inhibitora čimbenika nekroze tumora (TNF, od engl. *tumor necrosis factor*) alfa (etanercept[196], PF-06410293[197,198]), te jedan JAK inhibitor (tofacitinib[10]). Etanercept je u ovoj indikaciji odobren u EU, no trenutno se ispituje lijek proizveden postupkom visokog kapaciteta. PF-06410293 je kod za potencijalni biosimilar lijeka Humira (adalimumab)[197]. Tofacitinib je odobren u SAD-u za, među ostalim, i liječenje reumatoidnog artritsa[10].

U indikaciji raka pluća nemalih stanica se ispituju monoklonska protutijela: avelumab[199] i dva potencijalna biosimilara lijeka Avastin (bevacizumab), BI 695502[200] i PF-06439535[201]. Bevacizumab se veže na VEGF te inhibira vezivanje VEGF-a za receptore[43]. Avelumab je monoklonsko protutijelo,

koje trenutno nije odobreno u nijednoj državi, a veže se na receptor programirane stanične smrti-1 (PD-1, od engl. *programmed death-1*) te blokiran njegovu interakciju s ligandom PD-L1[199].

U indikaciji makularne degeneracije se ispituje Fovista, antagonist trombocitnog čimbenika rasta (PDGF, od engl. *platelet-derived growth factor*) koji se primjenjuje u kombinaciji s inhibitorom VEGF[202], te brolucizumab, inhibitor VEGF[203]. Ovi lijekovi još nemaju odobrenje za stavljanje u promet.

U indikaciji astme se ispituju beklometazon te kombinacija indakaterol maleata i mometazon furoata. Beklometazon je u ovoj indikaciji odobren u bolesnika starijih od 12 godina, a ispituje se u mlađih bolesnika[193]. Kombinacija indakaterol maleata, agonista beta-2-adrenergičkih receptora, i mometazon furoata, kortikosteroida, još nije odobrena, a ispituje se u bolesnika starijih od 12 godina.

U indikaciju Crohnove bolesti je ispitivanje etrolizumaba, te otvoreni nastavak istoga. Etrolizumab je monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na β7 podjedinicu heterodimerskih integrina α4β7 i αEβ7[126], a nije odobreno u nijednoj državi.

Kod psorijaze se ispituje novo doziranje sekukinumaba, inače odobrenog monoklonskog protutijela koje se selektivno veže za proinflamatorni citokin interleukin-17A i neutralizira ga[204]. Dodatno se kod psorijaze ispituje CHS-1420[205], potencijalni biosimilar lijeka Humira (adalimumab), monoklonskog protutijela koje djeluje kao TNF inhibitor[198].

U indikaciji nedostatka hormona rasta su bila dva ispitivanja s rekombinantnim proteinom albutropinom [206].

U indikaciji recidivirajućeg optičkog neuromijelitisa su dva ispitivanja s ekulizumabom, monoklonskim protutijelom koje se veže za C5 proteinsku komponentu ljudskog komplementa, a inače je odobreno u drugim indikacijama[207].

U indikaciji šećerne bolesti je odobreno ispitivanje sa semaglutidom. U bolesnika koji uz šećernu bolest tipa 2 imaju i bolest koronarnih arterija je odobreno ispitivanje s apabetalonom.

3.3.6. Pregled kliničkih ispitivanja lijekova, odobrenih u 2015. godini, prema ATK klasifikaciji lijekova

Prema ATK klasifikaciji, najviše je ispitivanja u 2015. godini odobreno s lijekovima za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatorima. Ispituju se citostatski lijekovi, lijekovi s djelovanjem na imuni sustav, te lijekovi sa supresivnim djelovanjem na imuni sustav.

Od toga su ponajviše zastupljena ispitivanja s lijekovima sa supresivnim djelovanjem na imuni sustav. Ispituju se selektivni imunusupresivi, poput modulatora S1P receptora (ozanimod[132], ponesimod[195] i fingolimod[190]), JAK inhibitora tofacitiniba[10], te monoklonskih protutijela etrolizumaba i ekulizumaba. Etrolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na β7 podjedinicu heterodimerskih integrina α4β7 i αEβ7[126], a ekulizumab humanizirano monoklonsko imunoglobulin G2/4k protutijelo koje se veže za C5 proteinsku komponentu ljudskog komplementa[207]. Etrolizumab nema odobrenje za stavljanje u promet, a ekulizumab se ispituje u novoj indikaciji. Zatim se ispituju TNF inhibitori, poput monoklonskih protutijela CHS-1420[205] i PF-0641029[197] koja su potencijalni biosimilari lijeka Humira (adalimumab)[198], te etanercepta[196] u novom proizvodnom postupku. Ispituju se i inhibitori interleukina poput sekukinumaba[204] i tocilizumaba[208], lijekovi koji trenutno imaju odobrenje za stavljanje u promet no ispituje se novo doziranje ili indikacija.

Od citostatskih lijekova, ispituju se monoklonska protutijela, poput brentuksimab vedotina koji se veže na CD30[187], potencijalnih biosimilara lijeka Avastin (bevacizumab) (BI 695502[200] i PF-06439535[201]) s vezanjem na VEGF, te avelumaba koji se veže na PD-1[199]. Brentuksimab vedotin ima odobrenje za stavljanje u promet, a avelumab nema. U skupinu citostatskih lijekova spadaju i inhibitor antiapoptotskog proteina B-staničnog limfoma 2 (BCL-2, od engl. *B-cell lymphoma 2*), venetoklaks[209], te inhibitor beta 5 podjedinice proteasoma 20S, iksazomib[210]. Venetoklaks i iksazomib su odobreni u EU krajem 2016. godine. Od antimetabolita se ispituje decitabin[211].

Od lijekova s djelovanjem na imuni sustav se ispituju glatiramer acetat[212] i tbo-filgrastim[191].

Nakon lijekova za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatora, najviše ispitivanja je u 2015. godini odobreno s lijekovima za opstruktivne bolesti dišnih puteva. Ispituje se glukokortikoid beklometazon, zatim adrenergici u kombinaciji s antikolinergicima (tiotropij + olodaterol, indakaterol + glikopironij) i adrenergici u kombinaciji s kortikosteroidima (indakaterol + mometazon). Dodatno se ispituju i

trostruke kombinacije adrenergika, antikolinergika i kortikosteroida (beklometazon + formoterol + glikopironij, flutikazon + umeklidinij + vilanterol).

Osim prethodno navedenih skupina lijekova, ispituju se i lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu. Ispituje se cefalosporinski antibiotik cefiderokol[213], te kombinacija cefalosporina i penema ceftolozan/tazobaktam[214]. Dodatno se ispituje novi antibiotik iz skupine oksazolidinona, kadazolid[215] te novi tetraciklinski antibiotik, omadaciklin[216].

3.3.7. Detaljan pregled kliničkih ispitivanja lijekova odobrenih u RH u 2015. godini

1)

„Randomizirano, otvoreno, aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje faze 3 radi u svrhu procjene djelotvornosti i sigurnosti lijeka roksadustata u liječenju anemije u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na stalnom liječenju dijalizom“ (1517-CL-0613; 2013-000951-42)

Vezano uz ispitivani lijek, roksadustat, vidjeti ispitivanje pod brojem 30) odobreno 2014. godine.

2)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje faze 3 za uspoređivanje sigurnosti i učinkovitosti intravitrealne primjene lijeka Fovista™ (pegilirani anti PDGF-B aptamer) danog u kombinaciji bilo s lijekom Avastin® ili Eylea® u usporedbi s Avastin® ili Eylea® monoterapijom u ispitanika sa subfoveolarnom neovaskularnom senilnom makularnom degeneracijom“ (OPH1004B; 2013-003018-42)

Fovista je pegilirani aptamer koji djeluje kao PDGF antagonist. Primjenjuje se intravitrealno, a ispituje se u kombinaciji s VEGF inhibitorom, bevacizumabom, ranibizumabom ili afliberceptom, kod bolesnika sa subfoveolarnom neovaskularnom senilnom makularnom degeneracijom. Lijek trenutno nije odobren u nijednoj državi[202,217].

3)

„Randomizirana, dvostruko slijepa procjena u sekundarnoj prevenciji moždanog udara, usporedbom djelotvornosti i sigurnosti primjene inhibitora trombina dabigatran eteksilata 110 ili 150 mg (dva puta dnevno) i acetilsalicilne kiseline (100 mg jednom dnevno) u bolesnika s embolijskim moždanim udarom neodređenog uzroka (RE-SPECT ESUS)" (1160.189; 2013-003444-24)

Vezano uz ispitivani lijek, dabigatraneteksilat, vidjeti ispitivanje pod brojem 38) odobreno 2014. godine.

4)

„Opažajno praćenje bolesnika iz ispitivanja MK-0822-018: Faza III, randomizirano, placebom kontrolirano, kliničko ispitivanje za procjenu neškodljivosti i učinkovitosti odanakatiba (MK-0822) u smanjenju rizika od prijeloma u žena u postmenopauzi s osteoporozom koje se liječe vitminom D i kalcijem" (MK0822-083; 2013-001526-26)

U ovom ispitivanju se ne primjenjuje ispitivani lijek, već se prate bolesnice koje su u kliničkom ispitivanju primale odanakatib. Odanakatib je selektivni inhibitor kathepsina K. Liječenje odanakatibom tijekom 5 godina je povećalo mineralnu gustoću kosti te smanjilo markere resorpcije kosti u postmenopauzalnih ispitanica s niskom mineralnom gustoćom kosti[218]. Naručitelj je u rujnu 2016. godine odlučio prekinuti razvojni program odanakatiba zbog uočenog povećanog rizika od moždanog udara u ispitanica koje su primale odanakatib naspram ispitanica koje su primale placebo[219].

5)

„Otvoreni nastavak ispitivanja učinaka leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonata) u ispitanika s Alzheimerovom bolesti ili bihevioralnom varijantom frontotemporalne demencije" (TRx-237-020; 2014-002013-37)

Vezano uz ispitivani lijek, leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat), vidjeti ispitivanje pod brojem 17) odobreno 2013. godine.

6)

„Prospektivno, otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje 3. faze za usporedbu učinkovitosti i sigurnosti kombiniranog režima obinutuzumaba i lijeka GDC-0199 naspram obinutuzumaba i klorambucila u prethodno neliječenih bolesnika sa CLL-om (kroničnom limfocitnom leukemijom) koji istodobno imaju i druge bolesti.“ (BO25323; 2014-001810-24)

Kod ispitivanog lijeka GDC-0199 odgovara venetoklaksu. Venetoklaks je snažan, selektivan inhibitor antiapoptotskog proteina BCL-2. Dokazana je prekomjerna ekspresija BCL-2 u stanicama kronične limfocitne leukemije, u kojima posreduje u preživljenju tumorskih stanica, i povezuje se s rezistencijom na kemoterapeutike. Venetoklaks se vezuje izravno na utor koji veže BH3 proteina BCL-2 te tako istiskuje proapoptotske proteine koji sadrže motiv BH3, kao što je BIM, kako bi započeo permeabilizaciju vanjske membrane mitohondrija, aktivaciju kaspaze i programiranu staničnu smrt. U nekliničkim je ispitivanjima venetoklaks pokazao citotoksičnu aktivnost u tumorskim stanicama koje prekomjerno eksprimiraju BCL-2. Venetoklaks je odobren u EU CP-om pod nazivom Venclyxto. Indiciran je kao monoterapija za liječenje kronične limfocitne leukemije u prisutnosti delecije 17p ili mutacije gena TP53 u odraslih bolesnika koji nisu pogodni za liječenje inhibitorom signalnih puteva B-staničnih receptora ili nisu na njega odgovorili. Također je indiciran kao monoterapija za liječenje kronične limfocitne leukemije u odsustvu delecije 17p ili mutacije gena TP53 u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili ni na kemoimunoterapiju ni na liječenje inhibitorom signalnih puteva B -staničnih receptora[209]. Ispituje se kod ne- Hodgkinova limfoma, multiplom mijeloma, mijelodisplastičnog sindroma, akutne mijeloične leukemije, folikularnog limfoma, difuznog limfoma velikih B stanica, Waldenströmove makroglobulinemije[220].

7)

„Multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano kliničko ispitivanje za procjenu učinkovitosti i sigurnosti lijeka S-649266 za intravensku primjenu u liječenju kompliciranih infekcija urinarnog trakta s ili bez pijelonefritisa ili akutnog nekompliciranog pijelonefritisa

izazvanog gram-negativnim patogenima u odraslih hospitaliziranih bolesnika u usporedbi s imipenem/cilastatinom za intravensku primjenu" (1409R2121;2014-000914-76)

S-649266 je kod za ispitivani lijek cefiderokol. Cefiderokol je parenteralni cefalosporinski antibiotik s kateholnom skupinom na postraničnom lancu. Pokazao je *in vitro* aktivnost naspram sljedećim nefermentirajućim gram-negativnim bakterijama: *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* i *Stenotrophomonas maltophilia*, uključujući višestruko rezistentne sojeve poput *A. baumannii* rezistentnog na karbapenem i *P. aeruginosa* koja proizvodi metalo-β-laktamaze[213]. Cefiderokol se ispituje kod teških infekcija uzrokovanih gram negativnim patogenima rezistentnim na karbapenem: bolnička pneumonija, pneumonija povezana s respiratorom, komplicirana infekcija urinarnog trakta, sepsa, infekcije krvotoka[221]. Lijek trenutno nije odobren u nijednoj državi.

8)

„Otvoreno kliničko ispitivanje u jednoj skupini za procjenu imunogenosti sigurnosti i djelotvornosti etanercepta proizvedenog postupkom visokog kapaciteta te primijenjenog u ispitanika sa reumatoidnim artritisom" (B1801359; 2013-004569-16)

U ovom ispitivanju se ispituje etanercept proizveden postupkom visokog kapaciteta. Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor humanog TNF-a koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka. Djeluje kao TNF-α inhibitor. U znatnom dijelu patologije zgloba u reumatoidnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proupalne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za receptore na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept je odobren u EU CP-om pod nazivom Enbrel u sljedećim indikacijama: reumatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza, plak psorijaza, plak psorijaza dječje dobi[196]. Dodatno je odobren i biosimilar Enbrela pod nazivom Benepali[222].

9)

„Kliničko ispitivanje otvorenog tipa u kojem sudjeluju ispitanici dobi između 6 i 18 godina starosti koji pate od bolova za čije su liječenje potrebni opioidi s produljenim oslobađanjem, a kojim se procjenjuje sigurnost i djelotvornost tapentadola s produljenim oslobađanjem naspram morfina s produljenim oslobađanjem, nakon čega slijedi otvoreni nastavak ispitivanja" (KF5503-66; 2012-004360-22)

Tapentadol je jaki analgetik sa osobinama μ-agonističkog opioida i dodatnim inhibicijskim svojstvima ponovne pohrane noradrenalina. Tapentadol je u RH odobren pod nazivom Palexia. Filmom obložene tablete su indicirane za ublažavanje umjerene do jake akutne boli u odraslih, koja se samo sa opioidnim analgeticima može odgovarajuće ublažiti[188]. Tapentadol retard tablete s produljenim oslobađanjem indicirane su za ublažavanje teške kronične boli u odraslih koja se samo sa opioidnim analgeticima može odgovarajuće ublažiti[189]. Tapentadol se trenutno ispituje u pedijatrijskoj populaciji za liječenje akutne boli te umjerene do teške akutne postoperativne boli. Dodatno se ispituje depo oblik u odraslih bolesnika kod pre i postoperative boli nakon primarne artroplastike koljena[223].

10)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje u paralelnim skupinama za ocjenu učinka 52 tjednog liječenja jednom dnevno oralno inhaliranog tiotropija + olodaterola u fiksnoj dozi u usporedbi s tiotropijem na egzacerbaciju kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) u bolesnika s teškim do vrlo teškim oblikom KOPB-a. [DYNAGITO]" (1237.19; 2014-002275-28)

Ispitivani lijek je fiksna kombinacija koja sadrži antagonist muskarinskih receptora dugog djelovanja, tiotropij i agonist beta-2-adrenergičkih receptora dugog djelovanja, olodaterol. Dvije djelatne tvari pružaju dodatnu bronhodilaciju zahvaljujući svom različitom načinu djelovanja. S obzirom da su muskarinski receptori zastupljeniji u središnjim dišnim putevima, dok su ß2 adrenergički receptori zastupljeniji u perifernim dišnim putevima, kombinacija tiotropija i olodaterola pruža optimalnu bronhodilataciju u svim područjima pluća. Tiotropijev bromid je specifičan antagonist muskarinskih

receptora dugog djelovanja. Ima sličan afinitet prema različitim podtipovima muskarinskih receptora, M_1 do M_5. U dišnom sustavu se tiotropijev bromid kompetitivno i reverzibilno veže na M_3 receptore u glatkim mišićima bronha antagonizirajući kolinergičke (bronhokonstrikcijske) učinke acetilkolina, što dovodi do opuštanja glatkih mišića bronha. Olodaterol ima visok afinitet i visok stupanj selektivnosti za beta-2-adrenergičke receptore u ljudi. Tvar farmakološki djeluje putem vezanja i aktivacije beta-2-adrenergičkih receptora nakon topikalne inhalacijske primjene. Aktivacija ovih receptora u dišnim putevima rezultira stimulacijom intracelularne adenil ciklaze, enzima koji posreduje sintezu cAMP. Povišena razina cAMP inducira bronhodilataciju opuštanjem stanica glatkih mišića dišnih puteva. Ova kombinacija je odobrena u RH pod nazivima Spiolto Respimat i Yanimo Respimat, a indicirana je u terapiji održavanja za ublažavanje simptoma u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću[194]. Ispitivanje Dynagito spada pod klinički razvojni program ToviTO. Ovaj klinički program uključuje više od 15 000 bolesnika a cilj mu je pokazati klinički značajna poboljšanja prilikom primjene lijeka Spiolto Respimat naspram Spiriva. U ovaj program spada i ispitivanje TONADO, na čijim ishodima se temelji davanje odobrenja za lijek Spiolto Respimat[224,225].

11)

„Dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano unakrsno ispitivanje određivanja doze lorediplona u odraslih bolesnika s poremećajem spavanja“ (FCD-LOR-1402; 2014-001966-87)

Lorediplon je dugodjelujući ne-benzodiazepinski hipnotik koji modulira $GABA_A$ receptore. U dozi od 5 mg i 10 mg značajno smanjuje buđenje nakon nastanka sna i povećava ukupno vrijeme spavanja. Pokazuje učinak ovisan o dozi[226]. Lijek trenutno nije odobren u nijednoj državi.

12)

„Dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, randomizirano, multicentrično ispitivanje faze IIa kojim se ispituje POL6326, antagonist CXCR4, u bolesnika kod kojih se razvio opsežan reperfundirani infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta“ (POL6326-POL-006; 2012-003229-91)

POL6326 je kod za ispitivani lijek baliksafortid. Baliksafortid je potentni i selektivni antagonist CXCR4. Reverzibilni i kompetitivni antagonizam CXCR4 blokira interakciju s ligandom za čimbenik 1 deriviran iz stromalne stanice (SDF-1, od engl. *stromal cell-derived factor 1*) što dovodi do mobilizacije matičnih stanica iz koštane srži u krvotok. Smatra se da baliksafortid može oporaviti tkivo nakon akutnog infarkta miokarda na način da, kao što je prethodno spomenuto, mobilizira matične stanice[227,228]. Lijek trenutno nije odobren u nijednoj državi, a dodatno se ispituje kod hematoloških malignosti i metastatskog karcinoma dojke[229].

13)

> *„Multicentrično, otvoreno ispitivanje za procjenu sigurnosti, podnošljivosti, farmakokinetike, farmakodinamike, učinkovitosti i imunogeničnosti dnevne supkutane primjene 5 µg/kg tbo filgrastima kod dojenčadi, djece i adolescenata sa solidnim tumorima bez zahvaćenosti koštane srži“* (XM02-ONC-201; 2014-001772-55)

Tbo-filgrastim je humani čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija (G-CSF, od engl. *granulocyte colony-stimulating factor*), proizveden rekombinantnom DNK tehnologijom. Veže se na G-CSF receptore i stimulira proliferaciju neutrofila. Poznato je da G-CSF stimulira diferencijaciju i aktivaciju, što dovodi do povećanja broja i aktivnosti neutrofila. Tbo-filgrastim nije odobren u EU no odobren je u SAD-u, pod nazivom Granix, za primjenu u odraslih bolesnika. Indiciran je za smanjenje trajanja teške neutropenije u bolesnika s ne-mijeloičnim malignostima koji primaju mijelosupresivne kemoterapeutike s klinički značajnom incidencijom febrilne neutropenije[191].

14)

> *„Treća faza randomiziranog, placebom kontroliranog, dvostruko slijepog ispitivanja održavanja liječenja iksazomibom za oralnu primjenu nakon početnog liječenja ispitanika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom neliječenim presađivanjem matičnih stanica“* (C16021; 2014-001394-13)

Iksazomibcitrat je predlijek koji se u fiziološkim uvjetima brzo hidrolizira u svoj biološki aktivni oblik, iksazomib. Iksazomib je oralni, visoko selektivni i reverzibilni inhibitor proteasoma, koji se preferencijalno veže i inhibira kimotripsinu nalik aktivnost beta 5 podjedinice proteasoma 20S. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Ninlaro. Indiciran je u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju[210]. Iksazomib se ispituje kod glioblastoma, difuznog ne-Hodgkinova limfoma malih segmentiranih stanica, HIV-a, leukemije, folikularnog limfoma, lupus nefritisa, karcinoma mokraćnog mjehura, akutne mijeloične leukemije, Waldenströmove makroglobulinemije[230].

15)

„RAINBOW ispitivanje: Randomizirano, kontrolirano ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti primjene ranibizumaba u usporedbi s terapijom laserom za liječenje nedonoščadi s retinopatijom uzrokovanom prijevremenim porodom“ (CRFB002H2301; 2014-003041-10)

Vezano uz ispitivani lijek, ranibizumab, vidjeti ispitivanje pod brojem 16) odobreno 2014. godine.

16)

„Faza 3b/4 randomiziranog dvostruko slijepog ispitivanja 5 mg tofacitiniba sa i bez metotreksata u usporedbi s adalimumabom s metotreksatom kod ispitanika s umjerenim do ozbiljno aktivnim reumatoidnim artritisom“ (A3921187; 2014-000358-13)

Vezano uz ispitivani lijek, tofacitinib, vidjeti ispitivanje pod brojem 48) odobreno 2013. godine.

17)

„Imunogenost, učinkovitost i sigurnost liječenja lijekom Human-cl rhFVIII kod prethodno neliječenih pacijenata s teškom hemofilijom A“ (GENA-05; 2012-002554-23)

Ljudski kolagulacijski faktor VIII (Human-cl rhFVIII), simoktokog alfa, je registriran u EU CP-om pod nazivom Nuwiq za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika svih dobnih skupina s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). Spoj faktor VIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije

molekule (faktor VIII i von Willebrandov faktor) s različitim fiziološkim funkcijama. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom, faktor VIII veže se na von Willebrandov faktor u bolesnikovoj cirkulaciji. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor aktiviranom faktoru IX te ubrzava pretvorbu faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin tada pretvara fibrinogen u fibrin i omogućuje stvaranje ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi koji nastaje zbog smanjene razine faktora VIII:C i rezultira obilnim krvarenjem u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, bilo spontano ili kao rezultat slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u plazmi, a time se omogućuje privremeno ispravljanje nedostatka faktora VIII i liječenje povećane sklonosti krvarenju[231]. Ispitivanje GENA-05 je obveza nositelja odobrenja nakon odobravanja lijeka Nuwiq. Nositelj odobrenja se obvezao pratiti 100 prethodno neliječenih bolesnika (50 iz ispitivanja djelotvornost/sigurnosti te 50 novih) tijekom minimalno 100 dana izloženosti. Cilj ovog ispitivanja je praćenje nastanka inhibitora na faktor VIII, indukcije imunološke tolerancije te sigurnosti u prethodno neliječenih bolesnika uključujući i djecu mlađu od dvije godine[232].

18)

> *„Randomizirano, dvostruko slijepo i s dva placeba kontrolirano ispitivanje od 12 tjedana u paralelnim skupinama za procjenu učinkovitosti i sigurnosti 80 ili 160 mcg beklometazon dipropionata na dan davanog putem dahom aktiviranog inhalatora ili inhalatora s mjerenim dozama u ispitanika pedijatrijske dobi između 4 i 11 godina s trajnom astmom“* (BDB-AS-302; 2013-004632-30)

Beklometazon je sintetski glukokortikoid koji, primijenjen površinski, djeluje protuupalno na pluća i ima mnogo manje sistemnih učinaka od oralnih kortikosteroida. Odobren je u RH pod nazivom Qvar Autohaler, za profilaktičko liječenje blage, umjerene i teške astme u bolesnika starijih od 12 godina[193].

19)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze III za procjenu učinkovitosti i sigurnosti etrolizumaba kao indukcijske i terapije održavanja za pacijente sa srednje do teško aktivnom Chronovom bolesti“ (GA29144; 2014-003824-36)

Vezano uz ispitivani lijek, etrolizumab, vidjeti ispitivanje pod brojem 31) odobreno 2014. godine.

20)

„Otvoreni nastavak ispitivanja i praćenje sigurnosti pacijenata sa srednje do teško aktivnom Chronovom bolesti prethodno uključenih u kliničko ispitivanje etrolizumaba, faze III s brojem plana ispitivanja GA29144“ (GA29145; 2014-003855-76)

Vezano uz ispitivani lijek, etrolizumab, vidjeti ispitivanje pod brojem 31) odobreno 2014. godine.

21)

„Dvostruko slijepo, s dvostrukim placebom, randomizirano, multinacionalno, multicentrično, u dvije paralelne skupine, aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje fiksne kombinacije beklometazon dipropionata plus formoterol fumarata plus glikopironij bromida koji se primjenjuju putem pMDI (CHF 5993) naspram indakaterola/glikoprionija (Ultibro®) putem DPI-a u ispitanika s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća tijekom 52 tjedana“ (CCD-05993AA1-08; 2014-001704-22)

Vezano uz ispitivane lijekove, beklometazon dipropionat plus formoterol fumarat plus glikopironij bromid, vidjeti ispitivanje pod brojem 6) odobreno 2014. godine.

22)

„Otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III avelumaba (MSB0010718C) u usporedbi s docetakselom u ispitanika s rakom pluća nemalih stanica koji je uznapredovao nakon dvostruke terapije koja sadrži platinu“ (EMR100070-004; 2014-005060-15)

Avelumab je potpuno ljudsko imunoglobulin G1 monoklonsko protutijelo koje posreduje staničnoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima[199].Mehanizam djelovanja mu je vezanje na PD-1 receptor na imunološkim stanicama i blokiranje njegove interakcije s ligandom PD-L1 na tumorskim stanicama. Na taj način avelumab omogućuje aktivaciju T-stanica[233]. Lijek trenutno nije odobren u nijednoj državi, a ispituje se kod nazofaringealnog karcinoma, adenokarcinoma tankog crijeva, metastatskog karcinoma endometrija, karcinoma Merkelovih stanica, akutne mijeloične leukemije, epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma skvamoznih stanica glave i vrata, glioblastoma, karcinoma bubrežnih stanica, Hodgkina limfoma[234].

23)

„Prospektivno randomizirano dvostruko slijepo multicentrično ispitivanje 3 faze za procjenu sigurnosti i učinkovitosti intravenskog ceftolozana/tazobaktama u usporedbi s meropenemom u odraslih ispitanika s nozokomijalnom upalom pluća povezanom s respiratorom" (CXA-NP-11-04; 2012-002862-11)

Ceftolozan pripada cefalosporinskoj klasi antibiotika. Ostvaruje svoje baktericidno djelovanje vezanjem za važne proteine koji vežu penicilin (PBP, od engl. *penicillin-binding proteins*), što rezultira inhibicijom sinteze bakterijske stanične stijenke i posljedičnom smrću stanice. Tazobaktam je beta-laktam. Ceftolozan/tazobaktam je odobren u EU CP-om, pod nazivom Zerbaxa, za liječenje sljedećih infekcija u odraslih: komplicirane intraabdominalne infekcije; akutni pijelonefritis; komplicirane infekcije mokraćnog sustava[214].

24)

„Faza 3 multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, dvostrukim placebom kontroliranog i aktivno kontroliranog ispitivanja paralelnih skupina u svrhu procjene učinkovitosti i sigurnosti lijeka RPC1063 oralno primijenjenog u bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom" (RPC01-301; 2014-002320-27)

Vezano uz ispitivani lijek, ozanimod, vidjeti ispitivanje pod brojem 40) odobreno 2014. godine.

25)

„Dvogodišnje, randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje s dvije skupine za ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti RTH258 6 mg u odnosu na aflibercept u ispitanika s neovaskularnom senilnom makularnom degeneracijom“ (RTH258-C002; 2014-004886-26)

RTH258 je kod za ispitivani lijek brolucizumab. Brolucizumab je humanizirano protutijelo koje se sastoji od varijabilnog pojedinačnog lanca, a djeluje kao VEGF inhibitor[203]. Brolucizumab je značajno manja molekula, 26 kDa, te ima potencijal za bolju penetraciju u ciljna tkiva, s većom lokaliziranom koncentracijom lijeka i manjom sistemskom izloženošću[235]. Trenutno nije odobren u nijednoj državi.

26)

„Optimizacija dugoročnog održavanja kože bez promjena u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom: randomizirano, multicentrično, komparativno, 52-tjedno otvoreno ispitivanje uz maskiranu procjenu za ocjenjivanje djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti potkožno primjenjenog sekukinumaba 300 mg “ (CAIN457A3302; 2014-005339-15)

Sekukinumab je potpuno humano imunoglobulin G1/κ monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže za proinflamatorni citokin interleukin-17A i neutralizira ga. Sekukinumab djeluje tako da se usmjerava na interleukin-17A i inhibira njegovu interakciju s interleukin-17 receptorom, koji je prisutan na raznim vrstama stanica, uključujući keratinocite. Kao rezultat toga, sekukinumab inhibira otpuštanje proinflamatornih citokina, kemokina i medijatora oštećenja tkiva te smanjuje doprinose autoimunim i upalnim bolestima kojima posreduje interleukin-17A. Lijek je odobren u EU CP-om pod nazivom Cosentyx. Indiciran je za liječenje plak psorijaze, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa u odraslih bolesnika. Sekukinumab se primjenjuje u indikaciji plak psorijaze u dozi od 300 mg supkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2. i 3. tjednu, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja počevši od 4. tjedna[204]. U ispitivanju CAIN457A3302 je cilj prikazati da sekukinumab u dozi od 300 mg primijenjen s duljim intervalom između dvije primjene nije neinferioran sekukinumabu u dozi od 300 mg primijenjenom svaka 4 tjedna u bolesnika koji imaju zadovoljavajući

odgovor u 24. tjednu[236]. Sekukinumab se dodatno ispituje kod atopijskog dermatitisa, alopecije areate, pyoderme gangrenosum, alergijskog konraktnog dermatitisa[237].

27)

„Randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III lijeka PF-06439535 u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom te bevacizumaba u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom kao prve linije liječenja bolesnika s uzanpredovalim neskvamoznim karcinomom nemalih stanica pluća“ (B7391003; 2014-003878-16)

PF-06439535 je kod za potencijalni biosimilar lijeka Avastin (bevacizumab)[201]. Vezano uz bevacizumab, vidjeti ispitivanje pod brojem 66) odobreno 2013. godine.

28)

„Otvoreni nastavak kliničkog ispitivanja za procjenu dugoročne sigurnosti i učinkovitosti lijeka Lu AE58054 kao dodatak liječenju donepezilom u pacijenata s blagim do umjerenim oblikom Alzheimerove bolesti“ (14861B;2013-000001-23)

Vezano uz ispitivani lijek, idalopirdin, vidjeti ispitivanje pod brojem 37) odobreno 2014. godine.

29)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje faze III za procjenu učinkovitosti i sigurnosti lijeka BI 695502 uz dodatak kemoterapije u odnosu na lijek Avastin® uz dodatak kemoterapije u ispitanika s uznapredovalim rakom pluća neskvamoznih nemalih stanica“ (1302.5; 2014-002161-30)

BI 695502 je kod za potencijalni biosimilar lijeka Avastin (bevacizumab)[200]. Vezano uz bevacizumab, vidjeti ispitivanje pod brojem 66) odobreno 2013. godine.

30)

„Dvomjesečno, opservacijsko, prijelazno ispitivanje za procjenu sigurnosti ispitanika s agitacijom povezanom s demencijom Alzheimerova tipa koji su prethodno liječeni brekspiprazolom (OPC-34712) ili placebom u fazi 3, dvostruko slijepog ispitivanja" (331-13-211; 2014-000424-23)

U ovom ispitivanju nema ispitivanog lijeka. Radi se o opservacijskom ispitivanju nakon prethodnog liječenja brekspiprazolom. Vezano uz brekspiprazol, vidjeti ispitivanje pod brojem 7) odobreno 2014. godine.

31)

„Procjena učinkovitosti i sigurnosti oralne otopine tapentadola u terapiji postoperativne akutne boli koja zahtjeva terapiju opioidom u pedijatrijskih ispitanika od rođenja i mlađih od 18 godina starosti" (KF 5503/65/R331333PAI3037; 2012-004359-35)

Vezano uz ispitivani lijek, tapentadol, vidjeti ispitivanje pod brojem 9) odobreno 2015. godine.

32)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje 3. faze za usporedbu sigurnosti i učinkovitosti intravenskog i/ili oralnog omadaciklina s intravenskim i/ili oralnim linezolidom u liječenju odraslih ispitanika s akutnom bakterijskom infekcijom kože i kožnih struktura" (PTK0796-ABSI-1108; 2013-003644-23)

Omadaciklin je antibiotik širokog sprektra koji pripada aminometilciklinskoj subklasi tetraciklinskih antibiotika[216]. Trenutno nije odobren u nijednoj državi, a ispituje se za liječenje izvanbolničke bakterijske upale pluća te bakterijske infekcije kože i kožnih struktura[238].

33)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje 3. faze za usporedbu sigurnosti i učinkovitosti intravenskog i/ili oralnog omadaciklina s intravenskim i/ili oralnim

moksifloksacinom u liječenju odraslih ispitanika s bakterijskom izvanbolničkom upalom pluća" (PTK0796-CABP-1200; 201-004071-13)

Vezano uz ispitivani lijek, omadaciklin, vidjeti ispitivanje pod brojem 32) odobreno 2015. godine.

34)

„BREACH istraživanje Brentuksimab vedotin u kombinaciji s kemoterapijom u nelječenih bolesnika s nepovoljnim stadijem I/II Hodgkinovog limfoma. Randomizirana intergrupna studija faze II LYSA-FIL-EORTC" (EORTC 20113, EudraCT broj: 2013-000182-37)

Brentuksimab vedotin je konjugat protutijela i lijeka (ADC, od engl *antibody drug conjugate*) kojeg čini monoklonsko protutijelo protiv CD30 (rekombinantni kimerni imunoglobulin G1 proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama jajnika kineskog hrčka) koje je kovalentno vezano za antimikrotubularnu tvar monometil auristatin E (MMAE). Ovaj antineoplastički lijek se selektivno dostavlja u tumorske stanice s izraženim CD30 biljegom i dovodi do apoptoze tih stanica. Neklinički podaci pokazuju da biološko djelovanje brentuksimab vedotina uključuje nekoliko koraka. Vezanjem ADC za CD30 na površini stanice započinje internalizacija ADC-CD30 kompleksa, koji se zatim prenosi u lizosomski odjeljak. Unutar stanice proteolitičkim cijepanjem se iz kompleksa oslobađa jedina definirana djelatna tvar, MMAE. Vezanje MMAE za tubulin narušava mrežu mikrotubula unutar stanice, izaziva zastoj staničnog ciklusa i dovodi do apoptoze tumorskih stanica koje izražavaju CD30. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Adcetris. Adcetris je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom CD30+ Hodgkinovog limfoma: nakon transplantacije autolognih matičnih stanica; ili nakon najmanje dva prethodna ciklusa liječenja kad transplantacija autolognih matičnih stanica ili kombinirana kemoterapija nije terapijska opcija. Adcetris je indiciran i za liječenje odraslih bolesnika s CD30 Hodgkinovim limfomom s povećanim rizikom od relapsa ili progresije nakon transplantacije autolognih matičnih stanica, te za liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma[187]. Brentuksimab vedotin se ispituje kod bolesti transplantata protiv domaćina, anaplastičkog limfoma velikih stanica, akutne mijeloične leukemije, sistemnog lupusa eritematozusa[239].

35)

„Randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje faze III u trajanju od 52 tjedna s 3 paralelne ispitivane skupine, koje uspoređuje učinkovitost, sigurnost i podnošljivost fiksne doze trostruke kombinacije FF/UMEC/VI s fiksnom dozom dvostrukih kombinacija FF/VI i UMEC/VI, primijenjenih jednom dnevno ujutro pomoću inhalatora za udisanje suhog praška u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća" (CTT116855; 2013-003075-35)

Flutikazonfuroat je sintetički trifluorirani kortikosteroid s jakim protuupalnim djelovanjem. Točan mehanizam djelovanja putem kojega flutikazonfuroat utječe na simptome astme i kronične opstruktivne plućnom bolesti nije poznat. Pokazalo se da kortikosteroidi imaju širok spektar djelovanja na više tipova stanica (npr. na eozinofile, makrofage, limfocite) i posrednika (npr. na citokine i kemokine koji sudjeluju u upali). Umeklidinij je dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora. To je kinuklidinski derivat koji djeluje na niz različitih podvrsta muskarinskih receptora. Umeklidinij ostvaruje bronhodilatacijsku aktivnost kompetitivnim inhibiranjem vezanja acetilkolina za muskarinske receptore na glatkim mišićima dišnih putova. Pokazuje polaganu reverzibilnost za podvrstu humanog M_3 muskarinskog receptora *in vitro* te dugotrajno djelovanje *in vivo* kada se primijeni izravno u pluća u pretkliničkim modelima. Vilanterol je dugodjelujući selektivni agonist beta-2-adrenergičkih receptora. Farmakološki učinci agonista beta-2-adrenergičkih agonista, uključujući vilanterol, barem se djelomično mogu pripisati stimulaciji unutarstanične adenilat ciklaze, enzima koji katalizira pretvorbu ATP-a u cAMP. Povećane razine cAMP-a uzrokuju opuštanje glatkih mišića bronha te inhibiraju otpuštanje medijatora reakcija neposredne preosjetljivosti iz stanica, osobito iz mastocita. Trostruka kombinacija flutikazon furoat + umeklidinij + vilanterol još nije odobrena u nijednoj državi. Dvostruka kombinacija flutikazon furoat + umeklidinij je odobrena u EU CP-om pod nazivima Relvar Ellipta i Revinty Ellipta, za liječenje astme u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 i više godina te za liječenje odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti[240]. Dvostruka kombinacija umeklidinij + vilanterol je odobrena u EU CP-om, pod nazivima Anoro i Laventair, u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti[241].

36)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje superiornosti s paralelnim skupinama, u kojem se uspoređuje djelotvornost i neškodljivost ponesimoda u odnosu na teriflunomid u ispitanika s relapsnom multiplom sklerozom“ (AC-058B301; 2012-000540-10)

Ponesimod je selektivni modulator S1P receptora 1. Smanjuje ukupni broj limfocita u krvi na način da blokira izlazak limfocita iz limfoidnih organa[195]. Ponesimod nije odobren u nijednoj državi, a trenutno se ispituje kod multiple skleroze, psorijaze i kroničnog odbacivanja transplantata koštane srži[242].

37)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje za usporedbu učinkovitosti i sigurnosti kadazolida i vankomicina u ispitanika s proljevom uzrokovanim bakterijom Clostridium difficile“ (AC-061A302; 2013-002508-15)

Kadazolid je antibiotik iz skupine oksazolidinona koji pokazuje potentnu antimikrobnu aktivnost naspram *Clostridium difficile*[215]. Trenutno nije odobren u nijednoj državi.

38)

„Multinacionalno, multicentrično ispitivanje za procjenu učinaka oralno primijenjenog sildenafila na smrtnost u odraslih osoba s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH)“ (A1481324; 2013-004362-34)

Sildenafil je snažan i selektivan inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) specifične za ciklički gvanozin monofosfat (cGMP). PDE5 je enzim odgovoran za razgradnju cGMP-a. Enzim PDE5 se nalazi i u plućnim krvnim žilama. Sildenafil, stoga, povećava cGMP-a u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila u plućima, što dovodi do njihova opuštanja. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom to može dovesti do vazodilatacije plućnih krvnih žila te, u manjoj mjeri, do vazodilatacije u sistemskom krvotoku. Lijek je odobren u EU CP-om pod nazivom Revatio za liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom WHO funkcionalnog stupnja II i III. Dokazana je djelotvornost u

primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s bolešću vezivnog tkiva. Također je odobren za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom. Djelotvornost u smislu poboljšanja tjelesne sposobnosti ili plućne hemodinamike dokazana je u primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s prirođenom srčanom bolešću[243].

39)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze IIb, za procjenu neutralizacije interferonskog genskog potpisa i kliničke djelotvornosti IFNα-kinoida u odraslih ispitanika oboljelih od sistemskog eritematoznog lupusa“ (IFN-K-002; 2015-001341-86)

Interferon-α-kinoid je anti interferon α cjepivo koje se sastoji od inaktiviranog interferona α i proteina hemocijanina. Inducira poliklonalna protutijela koja neutraliziraju svih 13 podtipova humanog interferona α[244,245]. Trenutno nije odobren u nijednoj državi.

40)

„Multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje 3. faze u paralelnim skupinama s najviše 104 tjedna primjene lijeka u ispitanika oboljelih od visokorizične šećerne bolesti tipa 2 i bolesti koronarnih arterija radi utvrđivanja da li liječenje inhibicijom bromodomene i ekstraterminalne domene lijekom RVX000222 produljuje vrijeme do ozbiljnog štetnog kardiovaskularnog događaja“ (RVX222-CS-015; 2015-002040-14)

RVX000222 je kod za ispitivani lijek apabetalon. Povećava transkripciju apolipoproteina A-I kroz epigenetski mehanizam koji je posredovan bromodomenom i ekstraterminalnom domenom proteina 4. Ovaj protein sadrže dvije bromodomene koje stupaju u interakciju s acetiliranim lizinima na histonskim repovima. Apabetalon remeti ovu interakciju selektivnim vezanjem na drugu

bromodomenu[246]. Lijek trenutno nije odobren u nijednoj državi, a ispituje se kod dislipidemije, ateroskleroze i šećerne bolesti tipa 2 u kombinaciji s bolesti koronarnih arterija[247].

41)

„Otvoreno ispitivanje faze 4, s jednom skupinom, lijeka Brentuximab Vedotin kod pacijenata s refraktornim oblikom sistemskog anaplastičnog limfoma velikih stanica ili sistemskim anaplastičnim limfomom velikih stanica koji je u relapsu“ (C25006; 2012-004128-39)

Vezano uz ispitivani lijek, brentuksimab vedotin, vidjeti ispitivanje pod brojem 34) odobreno 2015. godine. Na ispitivanje C25006 se nositelj odobrenja obvezao prilikom uvjetnog odobrenja lijeka Adcetris. Od nositelja odobrenja je zatraženo da provede ispitivanje s jednim krakom u populaciji bolesnika sličnoj populaciji bolesnika sa sistemskim anaplastičnim velikostaničnim limfomom ispitujući stopu odgovora, trajanje odgovora, brzinu (druge) transplantacije autolognih matičnih stanica i podatke u podpopulacijama (što uključuje, ali nije nužno ograničeno na status kinaze anaplastičnog limfoma i dob) na temelju plana ispitivanja dogovorenog s CHMP-om[187,248].

42)

„Dvostruko slijepo, randomizirano, aktivno kontrolirano ispitivanje na paralelnim skupinama u kojem se uspoređuju učinkovitost i sigurnost CHS-1420 i Humira® u ispitanika s kroničnom plak psorijazom (PsOsim)“ (CHS-1420-02; 2015-000632-15)

CHS-1420 je kod za potencijalni biosimilar lijeka Humira (adalimumab)[205]. Adalimumab, rekombinantno humano monoklonsko protutijelo, je inhibitor TNF alfa. Specifično se veže za TNF i neutralizira biološku funkciju TNF-a blokirajući njegovu interakciju s površinskim staničnim TNF-receptorima p55 i p75. Adalimumab je odobren u EU CP-om pod nazivom Humira u sljedećim indikacijama: juvenilni idiopatski artritis (poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, artritis povezan s entezitisom); plak psorijaza u djece i odraslih; Crohnova bolest u djece i odraslih; ulcerozni kolitis u odraslih; reumatoidni artritis u odraslih; aksijalni spondiloartritis u odraslih (ankilozantni spondilitis,

aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa); psorijatični artritis u odraslih; gnojni hidradenitis u odraslih[198].

43)

„Randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III u kojem se ispituje djelotvornost i sigurnost primjene sublingvalnih tableta imunološkog lijeka MK-3641 u astmatične i neastmatične djece s povijesti rinokonjunktivitisa uzrokovanog ambrozijom (Ambrosia artemisiifolia)" (MK3641-008; 2014-004341-27)

MK3641 je sublingvalna formulacija ekstrakta alergena iz polena ambrozije (*Ambrosia artemisiifolia*). Pokazuje specifični imunološki učinak na alergijski imunosni odgovor, na način da povećava za alegren specifične imunoglobuline E i G_4. MK3641 je odobren u SAD-u pod nazivom Ragwitek, a indiciran je kao imunoterapija za liječenje alergijskog rinitisa uzrokovanog polenom ambrozije, s ili bez rinokonjunktivitisa, u odraslih bolesnika[192].

44)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, trostruko maskirano ispitivanje s paralelnim skupinama, u trajanju od 52 tjedna, za procjenu djelotvornosti i sigurnosti lijeka QMF149 u usporedbi s mometazon furoatom (MF) u bolesnika s astmom." (CQVM149B2301; 2015-002529-21)

QMF149 je kombinacija indakaterol maleata i mometazon furoata. Indakaterol maleat je selektivni agonist beta-2-adrenergičkih receptora indiciran za terapiju održavanja bronhodilatacije kod opstrukcije dišnih puteva u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti[249], a mometazon furoat glukokortikosteroid indiciran za liječenje simptoma sezonskog alergijskog rinitisa ili cjelogodišnjeg rinitisa te nosnih polipa[250]. Kombinacija ovih djelatnih tvari nije odobrena u nijednoj državi, a ispituje se kod astme i kronične opstruktivne plućne bolesti[251].

45)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje s paralelnim skupinama u trajanju od 26 tjedana, za procjenu učinkovitosti i neškodljivosti lijeka QVA149 (110/50 mcg jednom dnevno) u usporedbi s tiotropijem (18 mcg jednom dnevno) + fiksnom dozom kombinacije salmeterola/flutikazon propionata (50/500 mcg dva puta dnevno) u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB).“ (CQVA149A2316; 2015-000114-22)

Vezano uz ispitivane lijekove, indakaterol maleat plus glikopironij bromid, vidjeti ispitivanje pod brojem 25) odobreno 2013. godine.

46)

„Dvogodišnje, dvostruko slijepo, randomizirano, multicentrično ispitivanje s aktivnom kontrolom, u cilju procjene sigurnosti i učinkovitosti oralno primijenjenog fingolimoda jednom dnevno u odnosu na interferon beta-1a primijenjen intramuskularno jednom tjedno u pedijatrijskih bolesnika oboljelih od multiple skleroze“ (CFTY720D2311; 2011-005677-23)

Fingolimod je modulator S1P receptora. Metabolizira se pomoću sfingozin kinaze u aktivni metabolit fingolimodfosfat. Fingolimodfosfat se pri niskim nanomolarnim koncentracijama veže za S1P receptor 1 smješten na limfocitima te lako prelazi krvno-moždanu barijeru da bi se vezao za S1P receptor 1 smješten na živčanim stanicama u središnjem živčanom sustavu. Djelujući kao funkcionalni antagonist S1P receptora na limfocitima, fingolimodfosfat blokira sposobnost limfocita da napuste limfne čvorove te tako dovodi do preraspodjele, a ne do deplecije limfocita. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Gilenya, a indiciran je kao monoterapija koja modificira tijek bolesti u visoko aktivne relapsno-remitirajuće multiple skleroze u odraslih bolesnika[190]. Trenutno se ispituje kod multiple skleroze u pedijatrijskoj populaciji, te Rettovog sindroma, akutnog ishemijskog udara, glioblastoma[252].

47)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje 3.faze u svrhu utvrđivanja djelotvornosti, sigurnosti primjene i podnošljivosti ispitivanog lijeka TV-1106, u odraslih osoba s manjkom hormona rasta, koji se trenutačno ne liječe rekombinantnim ljudskim hormonom rasta (rhGH)" (TV1106-IMM-30021; 2014-003796-32)

TV-1106 je kod za ispitivani lijek albutropin. Albutropin je rekombinantni protein koji se sastoji od ljudskog hormona rasta i ljudskog serumskog albumina, a ispitivao se u djece i odraslih s manjkom hormona rasta. Očekivalo se da će albutropin imati produljeno trajanje djelovanja u usporedbi s hormonima rasta koji se primjenjuju jednom dnevno, te će se na taj način smanjiti učestalost primjene injekcija[206]. Trenutno nije odobren u nijednoj državi. Kliničko ispitivanje TV1106-IMM-30021 je prijevremeno završeno odlukom naručitelja ispitivanja iz poslovnih razloga[253].

48)

„Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje kojim se procjenjuje sigurnost i učinkovitost ekulizumaba u pacijenata s recidivirajućim optičkim neuromijelitisom" (ECU-NMO-301; 2013-001150-10)

Ekulizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko imunoglobulin G2/4k protutijelo koje se veže za C5 proteinsku komponentu ljudskog komplementa i inhibira aktivaciju terminalne komponente komplementa. Odobren je u EU CP-om pod nazivom Soliris, a indiciran je za liječenje djece i odraslih bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom te za liječenje djece i odraslih bolesnika s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom[207]. Ekulizumab se ispituje kod antifosfolipidnog sindroma, membranoproliferativnog glomerulonefritisa, miastenije gravis, Gullain Barreovog sindroma[254].

49)

„Otvoreni produžetak ispitivanja ECU-NMO-301 faze III kojim se procjenjuje sigurnost i učinkovitost ekulizumaba u pacijenata s recidivirajućim optičkim neuromijelitisom“ (ECU-NMO-302; 2013-001151-12)

Vezano uz ispitivani lijek, ekulizumab, vidjeti ispitivanje pod brojem 48) odobreno 2015. godine.

50)

„Multicentrično, randomizirano, otvoreno, usporednim lijekom kontrolirano kliničko ispitivanje 3. faze za procjenu sigurnosti primjene i podnošljivosti tjednog doziranja ispitivanog lijeka TV-1106 u usporedbi s dnevnom dozom rekombinantnim ljudskim hormonom rasta rhGH-om (Genotropin®) u odraslih smanjkom hormona rasta“ (TV1106-IMM-30022; 2014-002736-13)

Vezano uz ispitivani lijek, albutropin, vidjeti ispitivanje pod brojem 47) odobreno 2015. godine.

51)

„Faza III multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, aktivno kontroliranog ispitivanja u svrhu procjene sigurnosti i učinkovitosti kombinacije lijekova pro-netupitant / palonosetron (260 mg / 0,25 mg) intravenozno primijenjenih za prevenciju mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom u ponavljanim ciklusima kemoterapije kod pacijenata koji primaju visoko emetogenu kemoterapiju“ (NEPA-15-18; 2015-001800-74)

Netupitant je selektivni antagonist receptora tvari P/neurokinina 1 (NK1) u ljudi. Palonozetron je antagonist receptora 5-HT_3, koji ima veliki afinitet vezanja za taj receptor, a mali ili nikakav afinitet za druge receptore. Kemoterapijske tvari uzrokuju mučninu i povraćanje stimulacijom otpuštanja serotonina iz enterokromafinih stanica tankog crijeva. Serotonin zatim aktivira receptore 5-HT_3 smještene na vagusnim aferentnim vlaknima, čime se pobuđuje refleks povraćanja. Odgođena emeza povezana je s djelovanjem tvari P koja aktivira receptore NK1 iz obitelji tahikinina (široko rasprostranjeni u središnjem i perifernom živčanom sustavu). U EU je kombinacija netupitanta i

palonozetrona odobrena CP-om pod nazivom Akynzeo, a indicirana je u odraslih za sprječavanje akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom protiv raka na bazi cisplatina, te za sprječavanje akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom protiv raka[255]. Pro-netupitant, koji se ispituje u ovom ispitivanju, je predlijek netupitanta, a u dosadanjim ispitivanjima se pokazao kao selektivniji antagonist na NK1 receptorima od netupitanta[256]. Ova kombinacija s predlijekom nije odobrena u nijednoj državi.

52)

„POVJERENJE: Međunarodno, multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje u paralelnim skupinama za procjenu zadovoljstva lijekom u ispitanika oboljelih od relapsno-remitentne multiple skleroze (RRMS) liječenih supkutanim injekcijama lijeka Copaxone® (glatiramer acetat) u dozi od 40mg/ml na tjedan u usporedbi s dozom od 20mg/ml na dan“ (TV44400-CNS-40083; 2015-000922-12)

Mehanizam kojim glatirameracetat djeluje na bolesnike s multiplom sklerozom nije potpuno rasvijetljen. Ipak, misli se da svojim djelovanjem modificira imunološke procese za koje se vjeruje da su odgovorni za patogenezu multiple skleroze. Studije na životinjama i bolesnicima s multiplom sklerozom ukazuju da se nakon primjene, glatirameracetat-specifične supresorske T stanice induciraju i aktiviraju na periferiji. Odobren je u RH pod nazivima Copaxone i Remurel za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze[212].

53)

„Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III u paralelnim skupinama za procjenu učinkovitosti i sigurnosti tocilizumaba u usporedbi s placebom u bolesnika sa sistemskom sklerozom“ (WA29767; 2015-000424-28)

Tocilizumab je humanizirano imunoglobulin G1 monoklonsko protutijelo, inhibitor interleukina, a specifično se veže i za topive i za membranske interleukin 6 receptore (sIL-6R i mIL-6R). Pokazalo se da inhibira prijenos signala posredovan sIL-6R i mIL-6R. U EU je odobren CP-om pod nazivom

RoActemra, za liječenje reumatoidnog artritisa, sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa i juvenilnog idiopatskog poliartritisa[208]. Ispituje se kod sistemske skleroze, šećerne bolesti tipa 1 i 2, Castlemanove bolesti, dermatomiozitisa i polimiozitisa, shizofrenije, velikog depresivnog poremećaja, hemofagocitičke limfohistiocitoze, amiotrofične lateralne skleroze, infarkta miokarda, dijabetičkog makularnog edema, neoperabilnog karcinoma gušterače, primarnog Sjögrenovog sindroma, kronične limfocitne leukemije, plućne arterijske hipertenzije, multiplog mijeloma itd[257].

54)

„Randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 kojim se procjenjuje učinkovitost i sigurnost PF-06410293 i adalimumaba u kombinaciji s metotreksatom u ispitanika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa koji nisu na odgovarajući način reagirali na metoreksat“ (B5381002; 2014-000352-29)

PF-06410293 je kod za potencijalni biosimilar lijeka Humira (adalimumab)[197]. Vezano uz adalimumab, vidjeti ispitivanje pod brojem 42) odobreno 2015. godine.

55)

„Djelotvornost i sigurnost semaglutida u odnosu na dulaglutid, oba kao dodatak liječenju metforminom u ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2“ (NN9535-4216; 2014-005375-91)

Vezano uz ispitivani lijek, semaglutid, vidjeti ispitivanje pod brojem 72) odobreno 2013. godine.

56)

„10-dnevni decitabin u usporedbi s klasičnom kemoterapijom ("3+7") prije alotransplantacije bolesnika s AML starih ≥ 60 godina: randomizirano ispitivanje faze III Leukemijske grupe EORTC-a, CELG-a, GIMEMA-e i Njemačke grupe za istraživanje MDS-a,EORTC 1301-LG“ (EORTC-1301-LG; 2014-001486-27)

Decitabin je analog citidin deoksinukleozida koji selektivno inhibira DNK metiltransferaze u niskim dozama, rezultirajući hipometilacijom gena promotora koja za posljedicu može imati reaktivaciju gena supresora tumora, indukciju stanične diferencijacije ili starenje stanica nakon čega slijedi programirana smrt stanica. Decitabin je odobren u EU CP-om pod nazivom Dacogen, a indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom *de novo* ili sekundarnom akutnom mijeloičnom leukemijom prema WHO klasifikaciji, koji nisu kandidati za standardnu indukcijsku kemoterapiju[211]. Decitabin se ispituje kod kronične mijelomonocitne leukemije, mijelodisplastičnog sindroma, trombocitopenije, metastatskog melanoma, metastatskog adenokarcinoma gušterače, karcinoma kolona, bolesti srpastih stanica, raka pluća nemalih stanica[258].

4. RASPRAVA

Broj odobrenih kliničkih ispitivanja u RH posljednjih godina je u opadanju. 2014. i 2015. godine je odobreno 55, odnosno 59 kliničkih ispitivanja. Ovaj broj je značajno manji od 77 kliničkih ispitivanja odobrenih 2013. godine. Sličan broj kliničkih ispitivanja je odobren u razdoblju od 2010. do 2012. godine, odnosno 55[259], 74[260] i 57[261] kliničkih ispitivanja. Za usporedbu, Središnje etičko povjerenstvo je u 2005. i 2006. godini pregledalo po 92 klinička ispitivanja, te 96 u 2007. i 99 u 2008. godini[262].

U razdoblju koje analizira ovaj rad, odobreno je najviše kliničkih ispitivanja faze III. Odobrava se mali broj kliničkih ispitivanja faze I, II i IV. Isti obrazac je zabilježen i u 2008. godini. U razdoblju od sredine 2004. do 2008. godine Središnje etičko povjerenstvo nije pregledalo niti jedno ispitivanje bioekvivalencije[262]. Za usporedbu, 2014. je odobreno jedno kliničko ispitivanje bioekvivalencije doksorubicinklorida novog proizvođača. Također je odobreno i jedno kliničko ispitivanje bioraspoloživosti dviju formulacija ibuprofena u koje su uključeni zdravi dobrovoljci. U razdoblju od 2013. do 2015. godine su se ispitivali i potencijalni biosimilari lijeka MabThera (rituksimab): Mabion CD20, BI 695500 i PF-05280586; lijeka Humira (adalimumab): CHS-1420 i PF-06410293; lijeka Avastin (bevacizumab): BI 695502 i PF-06439535; lijeka Herceptin (trastuzumab): CT-P6; te lijeka Neulasta (pegfilgrastim): RGB-02.

U 2013. godini je odobreno 66 kliničkih ispitivanja u koja su uključeni odrasli bolesnici, šest ispitivanja u koja je uključena samo pedijatrijska populacija, te četiri ispitivanja koja su uključivala i odraslu i pedijatrijsku populaciju. U 2014. godini je odobreno 46 kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika, četiri u pedijatrijskih bolesnika, te dva koja su uključivala i odrasle i pedijatrijske bolesnike. U 2015. godini je odobreno 47 kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika, sedam u pedijatrijskih bolesnika, te dva ispitivanja koja su uključivala i odraslu i pedijatrijsku populaciju. Odnosno u razdoblju od 2013. do 2015. godine je bilo odobreno 17 kliničkih ispitivanja u koja se uključuju samo pedijatrijski ispitanici, te osam kliničkih ispitivanja u koja se uključuju i odrasli i pedijatrijski ispitanici. Za usporedbu, 2008. godine je Središnje etičko povjerenstvo pregledalo pet kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji[262]. S obzirom na EU Pedijatrijsku regulativu koja je stupila na

snagu 2007. godine[263,264], očekivao bi se veći porast broja kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji.

Najviše kliničkih ispitivanja se odobrava u područjima u kojima medicina ubrzano napreduje. Radi se o lijekovima koji se najčešće, s obzirom na svoj komplicirani mehanizam djelovanja i indikaciju, kasnije odobravaju CP-om. To su lijekovi za liječenje raka, šećerne bolesti, neurodegenerativnih bolesti, autoimunih bolesti, te lijekovi dobiveni biotehnološkim postupcima. U razdoblju od 2013. do 2015. godine je odobreno najviše ispitivanja iz područja neoplazmi (n=31), bolesti živčanog sustava (n=29), endokrinih, nutricijskih i metaboličkih bolesti (n=28), bolesti probavnog sustava (n=16), bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (n=15), bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (n=14), te bolesti dišnog (respiracijskog) sustava (n=13). Za usporedbu, od sredine 2004. do 2008. godine je Središnje etičko povjerenstvo pregledalo najviše ispitivanja iz područja neoplazmi (n=69), mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (n=52), endokrinih, nutricijskih i metaboličkih bolesti (n=50), bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (n=41), bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (n=40), bolesti dišnog (respiracijskog) sustava (n=32), te bolesti probavnog sustava (n=30)[262]. Prema MKB klasifikaciji, od sedam najzastupljenijih područja u dva promatrana razdoblja čak se šest područja podudara.

U razdoblju od 2013. do 2015. godine najviše je ispitivanja odobreno u indikaciji šećerne bolesti tipa 2. U 19 ispitivanja u koja su uključeni ispitanici sa šećernom bolesti tipa 2 se ispituje 13 različitih lijekova: semaglutid, degludek inzulin, ertugliflozin, detemir inzulin, omarigliptin, sitagliptin+simvastatin, eksenatid u DUROS uređaju, liraglutid, dulaglutid, FIAsp, fasiglifam, linagliptin, te apabetalon (u bolesnika koji imaju i bolest koronarnih arterija). GLP-1 analog semaglutid, SGLT2 inhibitor ertugliflozin i DPP-4 inhibitor omarigliptin trenutno nemaju odobrenje za stavljanje u promet u EU te su u fazi III kliničkog razvoja. Ispitivao se i fasiglifam, FFA1 agonist, no klinički razvojni program je prekinut u fazi III zbog hepatotoksičnosti.

U promatranom razdoblju je odobreno 11 kliničkih ispitivanja u indikaciji reumatoidnog artritisa sa šest različitih lijekova: etanercept, tofacitinib, PF-06410293, Mabion CD20, sirukumab, baricitinib.

Tofacitinib, JAK inhibitor, je u ovoj indikaciji odobren u SAD-u, no dobio je negativno mišljenje za ovu indikaciju od strane CHMP-a[15]. PF-06410293 je potencijalni biosimilar lijeka Humira, a Mabion CD20 lijeka MabThera, koji su u ovoj indikaciji odobreni u EU. Sirukumab je humano monoklonsko protutijelo koje djeluje naspram proinflamatornog citokina interleukina 6. Trenutno nema odobrenje za stavljanje u promet, no u fazi III je kliničkog razvoja.

U indikaciji multiple skleroze je odobreno 10 kliničkih ispitivanja s osam različitih lijekova: ozanimod, ponesimod, fingolimod, glatiramer acetat, alemtuzumab, lakvinimod, amiselimod, plovamer acetat. Ozanimod i ponesimod su trenutno neodobreni modulatori S1P receptora, koji su u fazi III kliničkog razvoja. Naručitelji su odlučili prekinuti razvojni program amiselimoda, također modulatora S1P receptora, te plovamer acetata. Lakvinimod je dobio negativno mišljenje CHMP-a za ovu indikaciju[16].

U razdoblju od 2013. do 2015. godine je odobreno 8 kliničkih ispitivanja u bolesnika s Alzheimerovom bolesti, u kojima se ispituju četiri različita lijeka: leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat), idalopirdin, brekspiprazol, AFFITOPE® AD02. Leuko-metiltionin bis (hidrometansulfonat), idalopirdin i brekspiprazol su u fazi III kliničkog razvoja, a razvojni program cjepiva AFFITOPE® AD02 u ovoj indikaciji je prekinut.

U indikacijama Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa je odobreno po sedam kliničkih ispitivanja s tri lijeka: PF-00547659, tofactinib, etrolizumab. PF-00547659 je potpuno humano imunoglobulin G2 monoklonsko protutijelo koje se ciljno veže na MAdCAM-1 na gastrointestinalnom endotelu, te je trenutno u fazi II kliničkog razvoja. Tofacitinib, JAK inhibitor, je u fazi II razvoja u indikaciji Crohnove bolesti te fazi III u indikaciji ulceroznog kolitisa. Etrolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže na β7 podjedinicu heterodimerskih integrina α4β7 i αEβ7, te je trenutno u fazi III kliničkog razvoja u ove dvije indikacije.

U razdoblju koje je obuhvaćeno ovim radom najviše su se ispitivali lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori. Iz ove skupine lijekova je odobreno najviše ispitivanja sa citostatskim lijekovima i lijekovima sa supresivnim djelovanjem na imuni sustav.

U skupini citostatskih lijekova se ispituje po jedan lijek iz skupine analoga pirimidina, decitabin, te po jedan lijek iz skupine antraciklina i sličnih pripravaka, doksorubicin. Zatim se od citostatskih lijekova ispituju monoklonska protutijela: inotuzumab ozogamicin, pertuzumab, trastuzumab emtanzin, bevacizumab, daratumumab, ofatumumab, avelumab, brentuksimab vedotin, Mabion CD20, PF-05280586, BI 695500, CT-P6, BI 695502 i PF-06439535. Inotuzumab ozogamicin i avelumab još nemaju odobrenje za stavljanje u promet, no u fazi III su kliničkog razvoja u indikaciji akutne limfoblastične leukemije odnosno raka pluća nemalih stanica. BI 695500, PF-05280586 i Mabion CD20 se ispituju kao potencijalni biosimilari lijeka MabThera (rituksimab), PF-06439535 i BI 695502 kao potencijalni biosimilari lijeka Avastin (bevacizumab), a CT-P6 kao potencijalni biosimilar lijeka Herceptin (trastuzumab). Od inhibitora protein kinaza su klinička ispitivanja odobrena s vemurafenibom i nilotinibom. Od ostalih antineoplastičnih lijekova se ispituju vismodegib, idelalisib, veliparib, venetoklaks, iksazomib i ganetespib. Veliparib i ganetespib trenutno nemaju odobrenje za stavljanje u promet, a u ispitivanju su faze III u RH u indikaciji raka pluća nemalih stanica.

Od lijekova sa supresivnim djelovanjem na imuni sustav se ispituju selektivni imunosupresivi poput tofacitiniba, baricitiniba, ozanimoda, ponesimoda, fingolimoda, amiselimoda, etrolizumaba, ekulizumaba, tabalumaba, alemtuzumaba, belimumaba i PF-00547659. Neki od ovih lijekova su trenutno samo u kliničkom razvojnom programu, odnosno nemaju odobrenje za stavljanje u promet. Tofacitinib nema odobrenje u EU. Ozanimod i ponesimod nemaju odobrenje za stavljanje u promet, a u ispitivanju faze III su u indikaciji multiple skleroze. Amiselimod se također ispitivao u indikaciji multiple skleroze, no razvojni program je prekinut. PF-00547659 je u ispitivanju faze II u indikacijama Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, a etrolizumab je u ispitivanju faze III u istim indikacijama. Tabalumab se ispitivao u indikaciji sistemnog lupusa eritematozusa, no razvojni program je prekinut u ovoj indikaciji. Od inhibitora TNF α su odobrena ispitivanja s etanerceptom, CHS-1420 i PF-0641029. Ova dva posljednja su potencijalni biosimilari lijeka Humira (adalimumab). Od inhibitora interleukina su odobrena ispitivanja s tocilizumabom, sekukinumabom, sirukumabom i kanakinumabom. Sirukumab nema odobrenje za stavljanje u promet, a u ispitivanju faze III je u

indikaciji reumatoidnog artritisa. Odobreno je i jedno ispitivanje s kombinacijom imunosupresiva, everolimus, i reduciranog inhibitora kalcineurina.

5. ZAKLJUČAK

Prije no što lijek dođe na tržište, prolazi dugotrajan klinički razvoj. Klinička ispitivanja su potrebna kako bi se okarakterizirao lijek prije stavljanja na tržište, te kako bi bolesniku bili dostupni djelotvorni i sigurni lijekovi. Inicijalna ispitivanja pružaju ranu evaluaciju kratkoročne sigurnosti i podnošljivosti te mogu pružiti farmakokinetičke i farmakodinamičke informacije potrebne kako bi se izabrao prikladan raspon doza i raspored primjene lijeka u daljnjim eksploratornim ispitivanjima. Kasnija konfirmatorna ispitivanja su općenito veća i dulje traju te uključuju veću populaciju bolesnika.

Najviše je kliničkih ispitivanja, u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2015., u RH odobreno iz područja u kojima medicina ubrzano napreduje. Radi se o lijekovima koji se najčešće, s obzirom na svoj komplicirani mehanizam djelovanja i indikaciju, kasnije odobravaju CP-om. To su lijekovi za liječenje raka, šećerne bolesti, neurodegenerativnih bolesti, autoimunih bolesti, te lijekovi dobiveni biotehnološkim postupcima. Za liječenje šećerne bolesti se ispituju GLP-1 analozi, DPP-4 inhibitori i SGLT2 inhibitori. Od citostatskih lijekova se ponajviše ispituju monoklonska protutijela, inhibitori protein kinaza, te lijekovi iz skupine ostalih antineoplastičnih lijekova. Od lijekova sa supresivnim djelovanjem na imuni sustav se ispituju selektivni imunosupresivi, inhibitori TNF α, te inhibitori interleukina.

Novi lijekovi imaju kompliciranije, ciljane mehanizme djelovanja, veću mogućnost za terapijski uspjeh no također i neželjene nuspojave. Ljekarnici trebaju razumjeti nove načine djelovanja lijekova i biti u tijeku s ubrzanim razvojem novih terapijskih mogućnosti, kako bi mogli pomoći u zbrinjavanju terapijskih problema i poboljšanju ishoda liječenja bolesnika.

6. LITERATURA

1. Friedman LM, Furber CD, DeMets DL. Fundamentals of Clinical Trials. Springer; 2010, str. 1-8, 79-98, 123-124.

2. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13.). *Available at*: *http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html*. *Accessed December 11, 2016.*

3. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH): E8 General Considerations for Clinical Trials. *Available at*: *http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf*. *Accessed August 1, 2016.*

4. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH): E9 Statistical Principles for Clinical Trials. *Available at*: *http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf*. *Accessed August 1, 2016*

5. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi (Narodne novine, br. 25/15.). *Available at*: *http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_03_25_534.html*. *Accessed December 13, 2016.*

6. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Postupak odobravanja lijeka. *Available at*: *http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Postupak-odobravanja-lijeka/*. *Accessed December 14, 2016.*

7. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske: Popis odobrenih kliničkih ispitivanja u Republici Hrvatskoj u 2015. godini. *Available at: https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/Sektor%20za%20lijekove%20i%20med%20proizvode%20-%20dokumenti/18.11.%20Popis%20odobrenih%20klini%C4%8Dkih%20ispitivanja%20u%202013.%20godini%20a%C5%BEuriran%2002.11.16.pdf*. *Accessed August 26, 2016.*

8. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Veltassa, drug label 20.05.2016. *Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205739s001lbl.pdf*. *Accessed August 27, 2016.*

9. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Vraylar, drug label 17.09.2015. *Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204370lbl.pdf*. *Accessed September 11, 2016.*

10. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Xeljanz, drug label 19.06.2015. *Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/203214s010lbl.pdf*. *Accessed May 20, 2016.*

11. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Juvisync, drug label 24.02.2014. *Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202343s011lbl.pdf*. *Accessed August 28, 2016.*

12. Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA): New Drugs Approved in FY 2015 28.09.2015. *Available at*: *http://www.pmda.go.jp/files/000213411.pdf#page=7*. *Accessed August 28, 2016.*

13. AsahiKASEI: Recomodulin Inj. 12800. *Available at: http://www.recomodulin.com/en/*. *Accessed August 27, 2016.*

14. State Register of Medicines: Nerventra (laquinimod) Capsules 0,6 mg. Registration certificate. *Available at*: *http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=64645&t=*. *Accessed August 28, 2016.*

15. Europska agencija za lijekove (EMA): Questions and answers on refusal of the marketing authorisation for Xeljanz - Outcome of re-examination, 26.07.2013. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002542/WC500146629.pdf*. *Accessed June 12, 2016.*

16. Europska agencija za lijekove (EMA): Nerventra : EPAR - Refusal public assessment report 01.09.2014. *Available at*: *http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002546/WC500171788.pdf*. *Accessed August 28, 2016.*

17. Europska agencija za lijekove (EMA): Extension of indication variation assessment report, 26.02.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000777/WC500186945.pdf*. *Accessed August 26, 2016.*

18. Europska agencija za lijekove (EMA): Zavicefta: EPAR - Public assessment report, 28.04.2016. *Available at*: *http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004027/WC500210236.pdf*. *Accessed August 28, 2016.*

19. Europska agencija za lijekove (EMA): Ryzodeg: Extension of indication variation assessment report, 23.06.2016. *Available at*: *http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002499/WC500212219.pdf*. *Accessed November 12, 2016.*

20. Tan X. Omarigliptin for the treatment of type 2 diabetes. Endocrine 2016; 54(1):24-31.

21. Europska agencija za lijekove (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus 14.05.2012. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf*. *Accessed August 8, 2016.*

22. Europska agencija za lijekove (EMA): Trajenta, sažetak opisa svojstava lijeka 25.05.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf*. *Accessed November 12, 2016.*

23. Europska agencija za lijekove (EMA): Victoza, sažetak opisa svojstava lijeka 12.07.2016. *Available at*: *http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf*. *Accessed September 11, 2016.*

24. Europska agencija za lijekove (EMA): Trulicity, sažetak opisa svojstava lijeka 31.03.2016. *Available at*: *http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf*. *Accessed September 11, 2016.*

25. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, Chan P, Liu ZM. An overview of new GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. Expert Opin Investig Drugs 2016;25(2):145-58.

26. Europska agencija za lijekove (EMA): Byetta, sažetak opisa svojstava lijeka 15.08.2016. *Available at*: *http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf. Accessed September 3, 2016*

27. Europska agencija za lijekove (EMA): NovoRapid, sažetak opisa svojstava lijeka 26.07.2016. *Available at*: *http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf. Accessed September 11, 2016*

28. NovoNordisk: Novo Nordisk completes phase 3a trials comparing faster-acting insulin aspart with NovoRapid®in people with type 1 and type 2 diabetes, 25.03.2015. *Available at*: *https://www.novonordisk.com/bin/getPDF.1906174.pdf. Accessed September 11, 2016*

29. Chen C, Li H, Long YQ. GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus: The biological characteristics and the chemical space. Bioorg Med Chem Lett. 2016;26(23):5603-5612.

30. Kim GW, Lee NR, Pi RH i sur. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. Arch Pharm Res 2015;38(5):575-84.

31. Europska komisija (EK): Olumiant, sažetak opisa svojstava lijeka 15.02.2017. *Available at*: *http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170213136870/anx_136870_hr.pdf. Accessed February 25, 2017*

32. Löwenberg M, , D'Haens G. Next-Generation Therapeutics for IBD. Curr Gastroenterol Rep 2015;17(6):21..

33. Subei AM, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. CNS Drugs 2015;29(7):565-75.

34. Savinainen A, Crook K, Crandall T, Seng M, Boschert U, Dellovade T. Differentiating Plovamer Acetate and Glatiramer Acetate: Efficacy and Mechanism of Action in a Preclinical Model of Multiple Sclerosis. Neurology 2014; 82(10): 187.

35. ClinicalTrials.gov: EMR200575-001. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01963611?term=EMR200575-001&rank=1. Accessed November 13, 2016.*

36. Europska agencija za lijekove (EMA): Abilify Maintena, sažetak opisa svojstava lijeka 25.05.2016. *Available at*: *http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002755/WC500156111.pdf. Accessed August 28, 2016.*

37. Seripa D, Solfrizzi V, Imbimbo BP i sur. Tau-directed approaches for the treatment of Alzheimer's disease: focus on leuco-methylthioninium. Expert Rev Neurother 2016; 16(3):259-77.

38. Hendrix S, Ellison N, Stanworth S i sur. Methodological Aspects of the Phase II Study AFF006 Evaluating Amyloid-beta -Targeting Vaccine AFFITOPE® AD02 in Early Alzheimer's Disease - Prospective Use of Novel Composite Scales. J Prev Alzheimers Dis. 2015; 2(2):91-102.

39. ClinicalTrials.gov: AFF006; *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01117818?term=AFF006&rank=2. Accessed November 7, 2016.*

40. Schneeberger A, Hendrix S; Mandler M i sur. Results from a Phase II Study to Assess the Clinical and Immunological Activity of AFFITOPE® AD02 in Patients with Early Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis. 2015; 2(2): 103-114.

41. Europska agencija za lijekove (EMA): Perjeta, sažetak opisa svojstava lijeka 19.05.2016. *Available at*: *http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf*. *Accessed September 11, 2016.*

42. Europska agencija za lijekove (EMA): Kadcyla, sažetak opisa svojstava lijeka 19.05.2016. *Available at*: *http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf*. *Accessed September 11, 2016.*

43. Europska agencija za lijekove (EMA): Avastin, sažetak opisa svojstava lijeka 19.07.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf*. *Accessed August 9, 2016*

44. Takeshita A, Shinjo K, Yamakage N i sur. CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) shows less effect on multidrug resistant cells: analyses in cell lines and cells from patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia and lymphoma. Br J Haematol 2009;146(1):34-43.

45. Europska agencija za lijekove (EMA): Zelboraf, sažetak opisa svojstava lijeka 26.10.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf*. *Accessed November 12, 2016.*

46. Europska agencija za lijekove (EMA): Erivedge, sažetak opisa svojstava lijeka 12.07.2016.. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002602/WC500146817.pdf*. *Accessed August 26, 2016.*

47. Jhaveri K, Modi S. Ganetespib: research and clinical development. Onco Targets Ther 2015;8:1849-58.

48. Europska agencija za lijekove (EMA): Ilaris, sažetak opisa svojstava lijeka 08.09.2016. *Available at*: *http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf*. *Accessed September 11, 2016.*

49. Biogen: Biogen has discontinued development of amiselimod (MT-1303). *Available at: http://newsroom.biogen.com/press-release/investor-relations/biogen-reports-record-third-quarter-2016-revenues-30-billion*. *Accessed December 18, 2016.*

50. Europska agencija za lijekove (EMA): Benlysta, sažetak opisa svojstava lijeka 20.07.2016. *Available at*: *http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf*. *Accessed September 3, 2016.*

51. ClinicalTrials.gov: CS001P3. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01265849?term=CS001P3&rank=1*. *Accessed October 29, 2016*

52. Europska agencija za lijekove (EMA): Ryzodeg, sažetak opisa svojstava lijeka 30.08.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002499/WC500139011.pdf*. *Accessed November 12, 2016.*

53. Europska agencija za lijekove (EMA): Ivemend, sažetak opisa svojstava lijeka 25.08.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000743/WC500037153.pdf*. *Accessed November 8, 2016.*

54. Europska agencija za lijekove (EMA): Kanuma, sažetak opisa svojstava lijeka 12.11.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf*. *Accessed August 14, 2016.*

55. Europska agencija za lijekove (EMA): Lyrica, sažetak opisa svojstava lijeka 07.07.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf. Accessed November 7, 2016.*

56. electronic Medicines Compendium (eMC): Elvanse, Summary of Product Characteristics 07.07.2016. *Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31543. Accessed August 27, 2016.*

57. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Vyvanse, drug label 17.04.2015. *Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021977s039lbl.pdf. Accessed August 27, 2016.*

58. Europska agencija za lijekove (EMA): Latuda, sažetak opisa svojstava lijeka 14.04.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002713/WC500164683.pdf. Accessed November 7, 2016*

59. Linz K, Christoph T, Tzschentke TM i sur. Cebranopadol: a novel potent analgesic nociceptin/orphanin FQ peptide and opioid receptor agonist. J Pharmacol Exp Ther 2014; 349(3):535-48.

60. Europska agencija za lijekove (EMA): Neupro, sažetak opisa svojstava lijeka 18.04.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000626/WC500026397.pdf. Accessed September 11, 2016.*

61. Europska agencija za lijekove (EMA): Tracleer, sažetak opisa svojstava lijeka 14.04.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf. Accessed August 26, 2016.*

62. ClinicalTrials.gov: AC-052-373. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01223352?term=AC+-+052+-+373&rank=1. Accessed August 26, 2016.*

63. Europska agencija za lijekove (EMA): Adenuric, sažetak opisa svojstava lijeka 05.02.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf. Accessed August 26, 2016.*

64. ClinicalTrials.gov: sirukumab. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sirukumab&Search=Search. Accessed August 11, 2016.*

65. Europska agencija za lijekove (EMA): Erivedge: EPAR - Public assessment report, 25.04.2013. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002602/WC500146820.pdf. Accessed August 26, 2016.*

65. Europska agencija za lijekove (EMA): Corlentor, sažetak opisa svojstava lijeka 22.08.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000598/WC500035341.pdf. Accessed August 27, 2016.*

66. DiJoseph JF, Armellino DC, Boghaert ER i sur. Antibody-targeted chemotherapy with CMC-544: a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for the treatment of B-lymphoid malignancies. Blood 2004;103(5):1807-14.

67. Zein N, Sinha AM, McGahren WJ, Ellestad GA. Calicheamicin gamma 1I: an antitumor antibiotic that cleaves double-stranded DNA site specifically. Science 1988;240(4856):1198-201.

68. ClinicalTrials.gov: inotuzumab ozogamicin. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=inotuzumab+ozogamicin&Search=Search. Accessed August 27, 2016.*

69. Europska agencija za lijekove (EMA): Public summary of opinion on orphan designation - Inotuzumab ozogamicin for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia, 18.06.2013. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/06/WC500144750.pdf. Accessed August 27, 2016.*

70. ClinicalTrials.gov: Lisdexamfetamine dimesylate. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=lisdexamfetamine&pg=1. Accessed August 27, 2016.*

71. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S i sur. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. J Thromb Haemost 2007;5(1):31-41.

72. ClinicalTrials.gov: ART-123. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=art-123&Search=Search. Accessed August 27, 2016.*

73. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Summary Review, Application number: 205739Orig1s000, 21.10.2015. *Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205739Orig1s000SumR.pdf. Accessed August 27, 2016.*

74. ClinicalTrials.gov: patiromer. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=patiromer&Search=Search. Accessed August 27, 2016.*

75. Europska agencija za lijekove (EMA): Zavicefta, sažetak opisa svojstava lijeka 14.07.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004027/WC500210234.pdf. Accessed August 28, 2016.*

76. Europska agencija za lijekove (EMA): NovoEight, sažetak opisa svojstava lijeka 03.08.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf. Accessed August 28, 2016.*

77. Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. J Thromb Haemost 2015;13 Suppl 1:S176-9.

78. Europska agencija za lijekove (EMA): Januvia, sažetak opisa svojstava lijeka 21.03.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf. Accessed August 28, 2016.*

79. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lipex, sažetak opisa svojstava lijeka 19.04.2016. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lipex-10-mg-filmom-oblozene-tablete/12111/. Accessed August 28, 2016.*

80. ClinicalTrials.gov: vemurafenib. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vemurafenib&Search=Search. Accessed August 9, 2016.*

81. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Roswera, sažetak opisa svojstava lijeka 24.12.2015. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Roswera-10-mg-filmom-oblozene-tablete/6287/. Accessed August 28, 2016.*

82. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sastav_rosuvastatin. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati. Accessed December 21, 2016.*

83. ClinicalTrials.gov: MT-1303. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=MT-1303+&Search=Search. Accessed August 27, 2016.*

84. ClinicalTrials.gov: ganetespib. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Ganetespib+&Search=Search. Accessed September 2, 2016.*

85. ClinicalTrials.gov: 9090-14. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01798485?term=9090-14&rank=1. Accessed September 2, 2016.*

86. ClinicalTrials.gov: PF-00547659. *Available at:* https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=PF+-+00547659&Search=Search. *Accessed August 10, 2016.*

87. Europska agencija za lijekove (EMA): Ultibro Breezhaler, sažetak opisa svojstava lijeka 10.11.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf. Accessed July 4, 2016.*

88. EU Clinical Trials Register: 2012-002117-19. *Available at: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002117-19/results. Accessed September 3, 2016.*

89. ClinicalTrials.gov: canakinumab. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=canakinumab&pg=3. Accessed September 3, 2016.*

90. ClinicalTrials.gov: pertuzumab. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=pertuzumab&recr=Open&pg=1. Accessed September 11, 2016.*

91. Europska agencija za lijekove (EMA): Kadcyla: EPAR - Public assessment report, 19.09.2013. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002389/WC500158595.pdf. Accessed September 11, 2016.*

92. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Valsacor 40 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 28.11.2013. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Valsacor-40-mg-filmom-oblozene-tablete/10278/. Accessed September 11, 2016.*

93. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Valsacombi 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 03.03.2016.; *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Valsacombi-160-mg125-mg-filmom-oblozene-tablete/10500/. Accessed September 11, 2016.*

94. Europska agencija za lijekove (EMA): Saxenda, sažetak opisa svojstava lijeka 16.04.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003780/WC500185786.pdf. Accessed September 11, 2016.*

95. ClinicalTrials.gov: liraglutide. *Available at:* https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=liraglutide&Search=Search. *Accessed December 19, 2016.*

96. Europska agencija za lijekove (EMA): Trulicity: EPAR - Public assessment report, 25.09.2014. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002825/WC500179473.pdf. Accessed September 11, 2016.*

97. baricitinib SPC

98. ClinicalTrials.gov: baricitinib. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=baricitinib&pg=1. Accessed September 11, 2016.*

99. ClinicalTrials.gov: cariprazine. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=cariprazine&pg=1. Accessed September 11, 2016.*

100. Europska agencija za lijekove (EMA): Kanuma: EPAR - Public assessment report, 25.06.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004004/WC500192717.pdf. Accessed August 14, 2016.*

101. ClinicalTrials.gov: SPD489-329. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01436175?term=SPD489+-+329&rank=1. Accessed September 11, 2016.*

102. Kingsley J, Mehra P2, Lawrence LE i sur. A randomized, double-blind, Phase 2 study to evaluate subjective and objective outcomes in patients with acute bacterial skin and skin structure infections treated with delafloxacin, linezolid or vancomycin. J Antimicrob Chemother 2016; 71(3):821-9.

103. ClinicalTrials.gov: delafloxacin. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=delafloxacin+&Search=Search. Accessed September 11, 2016.*

104. Santini G, Mores N, Malerba M, Mondino C, Macis, Montuschi P. Investigational prostaglandin D2 receptor antagonists for airway inflammation. Expert Opin Investig Drugs 2016;25(6):639-52.

105. ClinicalTrials.gov: ADC3680. *Available at:* https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ADC3680&Search=Search. *Accessed October 25, 2016.*

106. Europska agencija za lijekove (EMA): MabThera, sažetak opisa svojstava lijeka 02.08.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf. Accessed August 9, 2016.*

107. ClinicalTrials.gov: MO28457. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01724021?term=MO28457&rank=1. Accessed October 28, 2016.*

108. Europska agencija za lijekove (EMA): Mabthera: Assessment report, 23.01.2014. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500168097.pdf. Accessed October 28, 2016.*

109. ClinicalTrials.gov: cebranopadol. *Available at:* https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Cebranopadol+&Search=Search. *Accessed August 8, 2016.*

110. ClinicalTrials.gov: lurasidone. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=lurasidone&pg=1. Accessed November 7, 2016.*

111. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sastav_pregabalin. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati. Accessed October 30, 2016.*

112. Europska agencija za lijekove (EMA): Mycamine, sažetak opisa svojstava lijeka 20.07.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf. Accessed November 7, 2016.*

113. ClinicalTrials.gov: 9463-CL-2303. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00815516?term=9463+-+CL+-+2303&rank=1. Accessed November 7, 2016.*

114. ClinicalTrials.gov: A0081279. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01701362?term=A0081279&rank=1. Accessed November 12, 2016.*

115. ClinicalTrials.gov: GO28052. *Available at:* https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01765543?term=GO28052&rank=1. *Accessed November, 12 2016.*

116. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Nixar 20 mg tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 20.06.2016. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Nixar-20-mg-tablete/12726/. Accessed November 13, 2016.*

117. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Preductal MR 35 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem, sažetak opisa svojstava lijeka 15.09.2016. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Preductal-MR-35-mg-tablete-s-prilagodenim-oslobadanjem/10264/. Accessed November 13, 2016.*

118. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske: Popis odobrenih kliničkih ispitivanja u Republici Hrvatskoj u 2014. godini. *Available at: https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/Sektor%20za%20lijekove%20i%20med%20proizvode%20-%20dokumenti/18.11.%20Popis%20odobrenih%20klini%C4%8Dkih%20ispitivanja%20u%202014.%20godini%20a%C5%BEuriran%2003.11.16.pdf. Accessed December 23, 2016.*

119. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Rexulti, drug label 10.07.2015. *Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205422s000lbl.pdf. Accessed June 19, 2016.*

120. Europska agencija za lijekove (EMA): Vimpat, sažetak opisa svojstava lijeka 30.07.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000863/WC500050338.pdf. Accessed August 14, 2016.*

121. Europska agencija za lijekove (EMA): Ikervis, sažetak opisa svojstava lijeka 19.01.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002066/WC500186590.pdf. Accessed August 13, 2016.*

122. Europska agencija za lijekove (EMA): Tresiba, sažetak opisa svojstava lijeka 24.08.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf. Accessed August 8, 2016.*

123. Europska agencija za lijekove (EMA): Levemir, sažetak opisa svojstava lijeka 17.05.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf. Accessed August 16, 2016.*

124. Amin NB, Wang X, Jain SM, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. Diabetes Obes Metab 2015;17(6):591-8.

125. Galimberti D, Scarpini E. Idalopirdine as a treatment for Alzheimer's disease. Expert Opin Investig Drugs 2015;24(7):981-7.

126. Rosenfeld G, Parker CE, MacDonald JK, Bressler B. Etrolizumab for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (12):CD011661.

127. Europska agencija za lijekove (EMA): Zydelig, sažetak opisa svojstava lijeka 15.12.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf. Accessed December 26, 2016.*

128. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): CHMP potvrdio preporuke za primjenu lijeka Zydelig 26.07.2016. *Available at: http://www.halmed.hr/Novosti-i-*

edukacije/Novosti/2016/CHMP-potvrdio-preporuke-za-primjenu-lijeka-Zydelig/1589. Accessed August 8, 2016.

129. ClinicalTrials.gov: 1301.5. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01950273?term=1301.5&rank=1. Accessed December 24, 2016.*

130. ClinicalTrials.gov: B3281006. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02213263?term=B3281006&rank=1. Accessed December 24, 2016.*

131. ClinicalTrials.gov: MabionCD20-001RA. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02468791?term=MabionCD20-001RA&rank=1. Accessed December 24, 2016.*

132. Scott FL, Clemons B, Brooks J i sur. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. Br J Pharmacol 2016; 173(11):1778-92.

133. Europska agencija za lijekove (EMA): Lemtrada, sažetak opisa svojstava lijeka 07.07.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf. Accessed December 225, 2016.*

134. Europska agencija za lijekove (EMA): Herceptin, sažetak opisa svojstava lijeka 19.05.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf. Accessed August 17, 2016.*

135. ClinicalTrials.gov: CT-P6 3.2. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02162667?term=CT-P6+3.2&rank=1. Accessed December 24, 2016.*

136. Europska agencija za lijekove (EMA): Darzalex, sažetak opisa svojstava lijeka 27.05.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf. Accessed August 20, 2016.*

137. Europska agencija za lijekove (EMA): Arzerra, sažetak opisa svojstava lijeka 04.04.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf. Accessed August 17, 2016.*

138. Europska agencija za lijekove (EMA): Tasigna, sažetak opisa svojstava lijeka 06.07.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf. Accessed August 10, 2016.*

139. Donawho CK1, Luo Y, Luo Y i sur. ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models. Clin Cancer Res 2007;13(9):2728-37.

140. Raje N, Faber E, Richardson PG i sur. Phase 1 study of tabalumab, a human anti-B-cell activating factor antibody, and bortezomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2016;22(23):5688-5695.

141. EU Clinical Trials Register: 2013-003166-14. *Available at: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003166-14/HU. Accessed August 8, 2016.*

142. Europska agencija za lijekove (EMA): Praluent, sažetak opisa svojstava lijeka 12.08.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf. Accessed August 12, 2016.*

143. Europska agencija za lijekove (EMA): Pravafenix, sažetak opisa svojstava lijeka 26.02.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001243/WC500106375.pdf. Accessed August 11, 2016.*

144. Europska agencija za lijekove (EMA): Reasanz : EPAR - Public assessment report, 01.09.2014. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002817/WC500171911.pdf. Accessed August 12, 2016.*

145. Europska agencija za lijekove (EMA): Entresto, sažetak opisa svojstava lijeka 27.07.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf. Accessed August 16, 2016.*

146. Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi i sur. Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure: the C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failURE) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics. J Am Coll Cardiol 2013; 61(23):2329-38.

147. Europska agencija za lijekove (EMA): Caelyx, sažetak opisa svojstava lijeka 26.05.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf. Accessed August 8, 2016.*

148. Europska agencija za lijekove (EMA): Myocet, sažetak opisa svojstava lijeka 13.03.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000297/WC500031811.pdf. Accessed August 8, 2016.*

149. Europska agencija za lijekove (EMA): Neulasta, sažetak opisa svojstava lijeka 07.07.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000420/WC500025945.pdf. Accessed August 8, 2016.*

150. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Foster 100/6 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, otopina, sažetak opisa svojstava lijeka 10.10.2016. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Foster-1006-mikrograma-po-potisku-stlaceni-inhalat-otopina/11520/. Accessed December 25, 2016.*

151. Europska agencija za lijekove (EMA): Enurev Breezhaler, sažetak opisa svojstava lijeka 18.10.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002691/WC500133698.pdf. Accessed December 25, 2016.*

152. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Bevespi Aerosphere, drug label 25.04.2016. *Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208294s000lbl.pdf. Accessed August 9, 2016.*

153. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Certican, sažetak opisa svojstava lijeka 22.09.2016. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Certican-025-mg-tablete/13005/. Accessed December 25, 2016.*

154. Podrazil M, Horvath R, Becht E i sur. Phase I/II clinical trial of dendritic-cell based immunotherapy (DCVAC/PCa) combined with chemotherapy in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer. Oncotarget 2015;6(20):18192-205.

155. Lilly: Lilly Discontinues Phase 3 Rheumatoid Arthritis Program for Tabalumab Based on Efficacy Results, 07.02.2013. *Available at: http://lilly.mediaroom.com/index.php?s=9042&item=136985. Accessed August 9, 2016.*

156. Lilly: Lilly Halts Tabalumab Development for Lupus, 02.10.2014. *Available at: http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/lilly-halts-tabalumab-development-for-lupus/81250423/. Accessed August 9, 2016.*

157. ClinicalTrials.gov: tabalumab. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=tabalumab&Search=Search. Accessed December 25, 2016.*

158. Europska agencija za lijekove (EMA): Lucentis, sažetak opisa svojstava lijeka 12.12.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf. Accessed December 25, 2016.*

159. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Neofen Forte 400 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 20.01.2015. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Neofen-Forte-400-mg-filmom-oblozene-tablete/6066/. Accessed August 12, 2016.*

160. Europska agencija za lijekove (EMA): Summary of the risk management plan (RMP) for Praluent (Alirocumab), 01.10.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003882/WC500190183.pdf. Accessed August 12, 2016.*

161. ClinicalTrials.gov: alirocumab. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Alirocumab&pg=1. Accessed December 25, 2016.*

162. Hyun SY, Park SY, Lee SY i sur. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Beroctocog Alfa in Patients Previously Treated for Hemophilia A. Yonsei Med J 2015;56(4):935-43.

163. Europska agencija za lijekove (EMA): Summary of the risk management plan (RMP) for Kanuma (sebelipase alfa), 01.09.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/004004/WC500188848.pdf. Accessed August 14, 2016.*

164. Provenzano R, Besarab A, Sun CH i sur. Oral Hypoxia–Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11(6):982-91.

165. ClinicalTrials.gov: FG-4592. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=FG-4592+&Search=Search. Accessed April 22, 2016.*

166. ClinicalTrials.gov: etrolizumab. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=etrolizumab&Search=Search. Accessed June 11, 2016.*

167. ClinicalTrials.gov: veliparib. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=veliparib&pg=1. Accessed August 14, 2016.*

168. Europska agencija za lijekove (EMA): Entresto: EPAR - Public assessment report, 01.12.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf. Accessed August 16, 2016.*

169. Europska agencija za lijekove (EMA): Summary of the risk management plan (RMP) for Entresto (sacubitril/valsartan), 01.12.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/004062/WC500194315.pdf. Accessed August 16, 2016.*

170. ClinicalTrials.gov: Lu AE58054. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Lu+AE58054&Search=Search. Accessed December 25, 2016.*

171. Europska agencija za lijekove (EMA): Pradaxa, sažetak opisa svojstava lijeka 29.02.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed April 22, 2016.*

172. ClinicalTrials.gov: RPC1063. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=RPC1063&Search=Search. Accessed June 12, 2016.*

173. Europska agencija za lijekove (EMA): Xydalba, sažetak opisa svojstava lijeka 18.07.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002840/WC500183869.pdf. Accessed August 16, 2016.*

174. ClinicalTrials.gov: DUR001-303. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02127970?term=DUR001+-+303&rank=1. Accessed August 16, 2016.*

175. ClinicalTrials.gov: dalbavancin. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Dalbavancin+&Search=Search. Accessed December 25, 2016.*

176. Genmab: Genmab Provides Update on Ofatumumab Development in Autoimmune Indications, 08.03.2016. *Available at: https://globenewswire.com/news-release/2016/03/08/817676/0/en/Genmab-Provides-Update-on-Ofatumumab-Development-in-Autoimmune-Indications.html. Accessed August 17, 2016.*

177. ClinicalTrials.gov: OPV116910; *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920477?term=OPV116910&rank=1. Accessed August 17, 2016.*

178. Europska agencija za lijekove (EMA): Sivextro, sažetak opisa svojstava lijeka 29.02.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002846/WC500184802.pdf. Accessed August 17, 2016.*

179. ClinicalTrials.gov: tedizolid. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=tedizolid&pg=1. Accessed August 17, 2016.*

180. European Commission (Community Research and Development Information Service): Periodic Report Summary 1 - OSTEOGROW (Novel Bone Morphogenetic Protein-6 Biocompatible Carrier Device for Bone Regeneration), 08.07.2014. *Available at: http://cordis.europa.eu/result/rcn/140810_en.html. Accessed August 17, 2016.*

181. Grgurevic L, Erjavec I, Brkljacic J i sur. Comparison of a novel bone device OSTEOGROW with commercial bone devices in regard of a local inflammatory reaction. Bone Abstracts (2014) 3 PP59 DOI:10.1530/boneabs.3.PP59

182. Shen J, Li S, Chen D. TGF-β signaling and the development of osteoarthritis. Bone Res. 2014;2. pii: 14002.

183. Europska agencija za lijekove (EMA): Diflicir, sažetak opisa svojstava lijeka 11.08.2014. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002087/WC500119705.pdf. Accessed August 17, 2016.*

184. Europska agencija za lijekove (EMA): Darzalex: EPAR - Public assessment report, 01.04.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004077/WC500207295.pdf. Accessed August 20, 2016.*

185. Europska agencija za lijekove (EMA): Lemtrada: EPAR - Public assessment report, 27.06.2013. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf. Accessed August 20, 2016.*

186. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske: Popis odobrenih kliničkih ispitivanja u Republici Hrvatskoj u 2015. godini. *Available at:*

https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/Sektor%20za%20lijekove%20i%20med%20proizvode%20-%20dokumenti/18.11.%20Popis%20odobrenih%20klini%C4%8Dkih%20ispitivanja%20u%202015.%20godini%20a%C5%BEuriran%2004.11.16.pdf. Accessed December 26, 2016.

187. Europska agencija za lijekove (EMA): Adcetris, sažetak opisa svojstava lijeka 17.11.2016.; *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf. Accessed December 26, 2016.*

188. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Palexia 100 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka 27.07.2015. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Palexia-100-mg-filmom-oblozene-tablete/11723/. Accessed April 23, 2016.*

189. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Palexia retard 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem, sažetak opisa svojstava lijeka 27.07.2015. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Palexia-retard-100-mg-tablete-s-produljenim-oslobadanjem/11728/. Accessed April 23, 2016.*

190. Europska agencija za lijekove (EMA): Gilenya, sažetak opisa svojstava lijeka 07.03.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf. Accessed July 4, 2016.*

191. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Granix, drug label 19.12.2014. *Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125294s035lbl.pdf. Accessed May 20, 2016.*

192. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA): Short Ragweed Pollen Extract Tablets: Advisory Committee Meeting Briefing Document, 28.01.2014. *Available at: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/AllergenicProductsAdvisoryCommittee/UCM382840.pdf. Accessed July 3, 2016.*

193. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Qvar Autohaler 50 mikrograma stlačeni inhalat, otopina, sažetak opisa svojstava lijeka 20.08.2012. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Qvar-Autohaler-50-mikrograma-stlaceni-inhalat-otopina/7100/. Accessed May 21, 2016.*

194. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Yanimo Respimat 2,5 mikrograma/2,5 mikrograma, otopina inhalata, sažetak opisa svojstava lijeka 22.03.2016. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Yanimo-Respimat-25-mikrograma25-mikrograma-otopina-inhalata/11591/. Accessed May 19, 2016.*

195. Lott D, Krause A, Dingemanse J, Lehr T. Population pharmacokinetics of ponesimod and its primary metabolites in healthy and organ-impaired subjects. Eur J Pharm Sci 2016;89:83-93.

196. Europska agencija za lijekove (EMA): Enbrel, sažetak opisa svojstava lijeka 12.01.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf. Accessed April 23, 2016.*

197. ClinicalTrials.gov: B5381002. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02480153?term=B5381002&rank=1. Accessed December 26, 2016.*

198. Europska agencija za lijekove (EMA): Humira, sažetak opisa svojstava lijeka 28.10.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf. Accessed December 26, 2016.*

199. Fujii R, Friedman ER, Richards J i sur. Enhanced killing of chordoma cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity employing the novel anti-PD-L1 antibody avelumab. Oncotarget 2016; 7(23):33498-511.

200. ClinicalTrials.gov: 1302.5. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02272413?term=1302.5&rank=1. Accessed December 26, 2016.*

201. ClinicalTrials.gov: B7391003. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02364999?term=B7391003&rank=1. Accessed December 26, 2016.*

202. Jaffe GJ, Eliott D, Wells JA, Prenner JL, Papp A, Patel S. A Phase 1 Study of Intravitreous E10030 in Combination with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2016;123(1):78-85.

203. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G i sur. Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. Ophthalmology 2016;123(5):1080-9.

204. Europska agencija za lijekove (EMA): Cosentyx, sažetak opisa svojstava lijeka 02.05.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf. Accessed June 12, 2016.*

205. ClinicalTrials.gov: CHS-1420-02. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02489227?term=CHS-1420-02&rank=1. Accessed December 26, 2016.*

206. Cohen-Barak O, Sakov A, Rasamoelisolo M i sur. Safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of TV-1106, a long-acting GH treatment for GH deficiency. Eur J Endocrinol 2015;173(5):541-51.

207. Europska agencija za lijekove (EMA): Soliris, sažetak opisa svojstava lijeka 13.04.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf. Accessed July 4, 2016.*

208. Europska agencija za lijekove (EMA): RoActemra, sažetak opisa svojstava lijeka 13.06.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf. Accessed July 4, 2016.*

209. Europska agencija za lijekove (EMA): Venclyxto, sažetak opisa svojstava lijeka 21.12.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004106/WC500218800.pdf. Accessed December 27, 2016.*

210. Europska agencija za lijekove (EMA): Ninlaro, sažetak opisa svojstava lijeka 07.12.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003844/WC500217620.pdf. Accessed December 27, 2016.*

211. Europska agencija za lijekove (EMA): Dacogen, sažetak opisa svojstava lijeka 18.1.2016.; *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002221/WC500133569.pdf. Accessed December 27, 2016.*

212. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Copaxone 20 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, sažetak opisa svojstava lijeka 08.02.2016. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Copaxone-20-mgml-otopina-za-injekciju-u-napunjenoj-scarontrcaljki/11203/. Accessed July 4, 2016.*

213. Ito A, Kohira N, Bouchillon SK i sur. In vitro antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 2016; 71(3):670-7.

214. Europska agencija za lijekove (EMA): Zerbaxa, sažetak opisa svojstava lijeka 27.05.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003772/WC500194595.pdf. Accessed June 12, 2016.*

215. Kali A, Charles MV, Srirangaraj S. Cadazolid: A new hope in the treatment of Clostridium difficile infection. Australas Med J 2015;8(8):253-62.

216. Honeyman L, Ismail M, Nelson ML i sur. Structure-activity relationship of the aminomethylcyclines and the discovery of omadacycline. Antimicrob Agents Chemother 2015;59(11):7044-53.

217. ClinicalTrials.gov: Fovista. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=fovista&Search=Search. Accessed April 22, 2016.*

218. Rizzoli R, Benhamou CL, Halse J i sur. Continuous treatment with odanacatib for up to 8 years in postmenopausal women with low bone mineral density: a phase 2 study. Osteoporosis International 2016; 27(6):2099-107.

219. thepharmaletter: Merck & Co drops development of odanacatib on stroke risk grounds, 05.09.2016. *Available at: http://www.thepharmaletter.com/article/merck-co-drops-development-of-odanacatib-on-stroke-risk-grounds. Accessed October 25, 2016.*

220. ClinicalTrials.gov: venetoclax. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=venetoclax&Search=Search. Accessed December 27, 2016.*

221. ClinicalTrials.gov: S-649266. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=S-649266&Search=Search. Accessed April 23, 2016.*

222. Europska agencija za lijekove (EMA): EPAR summary for the public, Benepali (EMA/786638/2015) 28.01.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004007/WC500200381.pdf.* Accessed July 17, 2016.

223. ClinicalTrials.gov: tapentadol & open studies. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=tapentadol&recr=Open&rslt=&type=&cond=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&state1=&cntry1=&state2=&cntry2=&state3=&cntry3=&locn=&gndr=&rcv_s=&rcv_e=&lup_s=&lup_e. Accessed April 23, 2016.*

224. Boehringer Ingelheim: New advance in COPD maintenance treatment, Spiolto® Respimat®, approved in first European countries. *Available at: https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/new-advance-copd-maintenance-treatment-spiolto-respimat-approved-first-european. Accessed July 17, 2016.*

225. Boehringer Ingelheim: New large-scale study to investigate effect of tiotropium + olodaterol Respimat® on exacerbations in COPD. *Available at: https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/new-large-scale-study-investigate-effect-tiotropium-olodaterol-respimat-exacerbations. Accessed July 17, 2016.*

226. Horoszok L, Baleeiro T, D'Aniello F i sur. A single-dose, randomized, double-blind, double dummy, placebo and positive-controlled, five-way cross-over study to assess the pharmacodynamic effects of lorediplon in a phase advance model of insomnia in healthy Caucasian adult male subjects. Hum Psychopharmacol 2014; 29(3):266-73.

227. de Nigris F, Schiano C, Infante T, Napoli C. CXCR4 inhibitors: tumor vasculature and therapeutic challenges. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2012; 7(3):251-64.

228. Polyphor Innovation in Drug Discovery: CXCR4 antagonist POL6326. *Available at: http://www.polyphor.com/products/pol6326. Accessed May 19, 2016.*

229. ClinicalTrials.gov: POL6326. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=POL6326+&Search=Search. Accessed December 27, 2016.*

230. ClinicalTrials.gov: ixazomib. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ixazomib&pg=1. Accessed December 30, 2016.*

231. Europska agencija za lijekove (EMA): Nuwiq, sažetak opisa svojstava lijeka 26.11.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002813/WC500179340.pdf. Accessed May 21, 2016.*

232. Europska agencija za lijekove (EMA): Summary of the risk management plan (RMP) for Nuwiq (simoctocog alfa), lipanj 2014. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002813/WC500167095.pdf. Accessed May 21, 2016.*

233. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M i sur. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells. Cancer Immunol Res 2015; 3(10):1148-57.

234. ClinicalTrials.gov: avelumab. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=avelumab&pg=1. Accessed December 30, 2016.*

235. Retinal Physician; Therapeutic and Surgical Treatment of the Posterior Segment: Barakat MR, Dugel PR. New Developments for the Treatment of Exudative and Nonexudative AMD. *Available at: http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleID=113394. Accessed August 1, 2016.*

236. ClinicalTrials.gov: CAIN457A3302. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409667?term=457A3302&rank=1. Accessed July 17, 2016.*

237. ClinicalTrials.gov: secukinumab. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=secukinumab&pg=1. Accessed December 30, 2016.*

238. ClinicalTrials.gov: omadacycline. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Omadacycline&Search=Search. Accessed June 19, 2016.*

239. ClinicalTrials.gov: brentuximab vedotin. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=brentuximab+vedotin&pg=1. Accessed December 30, 2016.*

240. Europska agencija za lijekove (EMA): Revinty Ellipta, sažetak opisa svojstava lijeka 25.02.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002745/WC500168853.pdf. Accessed June 19, 2016.*

241. Europska agencija za lijekove (EMA): Laventair, sažetak opisa svojstava lijeka 22.02.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003754/WC500168263.pdf. Accessed June 19, 2016.*

242. ClinicalTrials.gov: ponesimod. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ponesimod&Search=Search. Accessed June 19, 2016.*

243. Europska agencija za lijekove (EMA): Revatio, sažetak opisa svojstava lijeka 29.02.2016. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf. Accessed June 19, 2016.*

244. Mathian A, Hie M, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Targeting interferons in systemic lupus erythematosus: current and future prospects. Drugs 2015;75(8):835-46.

245. Lauwerys BR, Hachulla E, Spertini F i sur. Down-regulation of interferon signature in systemic lupus erythematosus patients by active immunization with interferon α-kinoid. Arthritis Rheum 2013;65(2):447-56.

246. Gilham D, Wasiak S, Tsujikawa LM i sur. RVX-208, a BET-inhibitor for treating atherosclerotic cardiovascular disease, raises ApoA-I/HDL and represses pathways that contribute to cardiovascular disease. Atherosclerosis 2016;247:48-57.

247. ClinicalTrials.gov: RVX000222. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=RVX000222+&Search=Search. Accessed July 2, 2016.*

248. Europska agencija za lijekove (EMA): Adcetris : EPAR - Public assessment report, 19.07.2012. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf. Accessed December 30, 2016.*

249. Europska agencija za lijekove (EMA): Hirobriz Breezhaler, sažetak opisa svojstava lijeka 11.11.2014. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001211/WC500051165.pdf. Accessed July 4, 2016.*

250. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED: Nasonex 50 mikrograma sprej za nos, suspenzija, sažetak opisa svojstava lijeka 18.05.2016. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Nasonex-50-mikrograma-sprej-za-nos-suspenzija/11720/. Accessed July 4, 2016.*

251. ClinicalTrials.gov: QMF149; *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=QMF149+&Search=Search. Accessed July 4, 2016.*

252. ClinicalTrials.gov: fingolimod. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=fingolimod&pg=1. Accessed December 30, 2016.*

253. ClinicalTrials.gov: TV1106-IMM-30021. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02410343?term=TV1106-IMM-30021&rank=1. Accessed July 16, 2016.*

254. ClinicalTrials.gov: eculizumab. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=eculizumab&pg=1. Accessed December 30, 2016.*

255. Europska agencija za lijekove (EMA): Akynzeo, sažetak opisa svojstava lijeka 23.06.2015. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003728/WC500188432.pdf. Accessed July 4, 2016.*

256. Ruzza C, Rizzi A, Malfacini D i sur. In vitro and in vivo pharmacological characterization of Pronetupitant, a prodrug of the neurokinin 1 receptor antagonist Netupitant. Peptides 2015;69:26-32.

257. ClinicalTrials.gov: tocilizumab. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=tocilizumab&pg=1. Accessed July 4, 2016.*

258. ClinicalTrials.gov: decitabine. *Available at:* https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=decitabine&pg=1. *Accessed December 30, 2016.*