VODIČ O NAČINU IZVJEŠTAVANJA O SIGURNOSTI U OKVIRU KLINIČKOG ISPITIVANJA

Prema Pravilniku o kliničkim studijama lijeka („Službeni glasnik BiH“, broj 52/26) ·

novembar 2026.

1. Predmet i primjena

Ovaj vodič pojašnjava način prikupljanja, procjene i izvještavanja o neželjenim događajima i neželjenim reakcijama u kliničkim ispitivanjima, u skladu s Poglavljem VIII (čl. 38–43) i Aneksom III Pravilnika o kliničkim studijama lijeka („Službeni glasnik BiH“, broj 52/26; u daljem tekstu: Pravilnik).

Za nova ispitivanja Pravilnik se primjenjuje u cjelini. Ispitivanja odobrena po ranijem Pravilniku („Službeni glasnik BiH“, broj 4/10) prilagođavaju izvještaje i obavještenja novom Pravilniku do 1. augusta 2027. godine (čl. 87). To ne znači da se do tada postupa isključivo po ranijem Pravilniku: naručilac može podneske prilagoditi i prije tog roka.

2. Izvještavanje istraživača naručiocu o neželjenim događajima

Neželjeni događaj je svaka nepoželjna medicinska pojava kod ispitanika kojem je dat lijek, a koja nije nužno u uzročnoj vezi s tim liječenjem (čl. 2 tač. oo)).

Ozbiljni neželjeni događaj je svaka nepoželjna medicinska pojava koja pri bilo kojoj dozi dovodi do potrebe za bolničkim liječenjem ili produženjem postojećeg bolničkog liječenja, uzrokuje trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju ili manu od rođenja, opasna je po život ili izaziva smrt (čl. 2 tač. pp)). Navedene posljedice uzimaju se u obzir u vrijeme događaja: događaj je opasan po život ako je ispitanik u tom trenutku bio u opasnosti od smrti, a ne ako bi događaj hipotetički mogao izazvati smrt da je teži.

Obaveze istraživača (čl. 39):

- bilježi i evidentira neželjene događaje i laboratorijske nepravilnosti koje su protokolom određene kao ključne za ocjenjivanje sigurnosti i o njima obavještava naručioca u rokovima iz protokola (st. (1));
- bilježi sve neželjene događaje, osim ako je protokolom drugačije predviđeno, i obavještava naručioca o svim ozbiljnim neželjenim događajima (st. (2));
- o ozbiljnim neželjenim događajima obavještava naručioca bez nepotrebnog odlaganja, a najkasnije u roku od 24 sata od saznanja, osim za događaje za koje je protokolom utvrđeno da hitno izvještavanje nije potrebno; u tom slučaju izvještava u rokovima iz protokola (st. (3); Aneks I, čl. 17–18);
- po potrebi šalje izvještaj praćenja (follow-up) kako bi naručilac mogao utvrditi da li događaj utiče na odnos koristi i rizika ispitivanja (st. (3));
- ozbiljne neželjene događaje koji se pojave nakon završetka ispitivanja, a mogu biti uzročno povezani s lijekom, prijavljuje naručiocu bez nepotrebnog odlaganja (st. (5)). Nakon završetka ispitivanja istraživač ne prati ispitanike aktivno u pogledu neželjenih događaja, osim ako je protokolom drugačije određeno (Aneks III, Poglavlje I, čl. 1).

Naručilac vodi detaljnu evidenciju o svim neželjenim događajima o kojima ga je istraživač obavijestio (čl. 39 st. (4)).

Agenciji se preko portala prijavljuju: **sumnje na neočekivane ozbiljne neželjene reakcije** (SUSAR) prema čl. 40; neočekivani događaji koji utiču na odnos koristi i rizika, a nisu SUSAR, u roku od 15 dana (čl. 51 st. (1)); te hitne sigurnosne mjere **i događaji s vjerovatnim uticajem na odnos koristi i rizika** (čl. 52).

3. Neželjena reakcija: procjena uzročnosti, ozbiljnosti i očekivanosti

Neželjena reakcija je svaka neželjena reakcija na lijek bez obzira na dozu, koja se može pojaviti kod propisane upotrebe lijeka (čl. 2 tač. rr)). Pogreške u davanju lijeka, trudnoća i upotreba lijeka izvan okvira protokola, uključujući pogrešnu upotrebu i zloupotrebu proizvoda, podložni su istoj obavezi izvještavanja o neželjenim reakcijama (Aneks III, Poglavlje II, čl. 2).

Naručilac osigurava da se kao SUSAR prijavljuju samo događaji koji zbirno imaju opravdanu mogućnost uzročne veze s ispitivanim lijekom, ozbiljni su i neočekivani (čl. 2 tač. ss) i tt)).

Uzročnost

Razmatra se postoji li opravdana mogućnost uspostavljanja uzročne veze između događaja i ispitivanog lijeka na osnovu analize dostupnih dokaza (Aneks III, čl. 3). Procjenu obično daje istraživač izvjestilac. Ako istraživač nije dao procjenu, naručilac se savjetuje s njim i potiče ga da izrazi mišljenje. Naručilac ne umanjuje vrijednost istraživačeve ocjene; ako se ne slaže s njom, u izvještaju se navodi mišljenje obojice (čl. 4).

Ozbiljnost

Procjenu da li je događaj ozbiljan daje istraživač izvjestilac.

Očekivanost i referentne sigurnosne informacije

- Pri određivanju da li je događaj neočekivan, razmatra se dodaje li značajne informacije o specifičnosti, porastu učestalosti ili ozbiljnosti poznate ozbiljne reakcije koja je već dokumentovana (čl. 5).
- Očekivanost utvrđuje naručilac u referentnim sigurnosnim informacijama (RSI), na osnovu prethodno uočenih događaja s aktivnom supstancom, a ne na osnovu očekivanih farmakoloških svojstava lijeka ili događaja povezanih s bolešću ispitanika (čl. 6). Informacije o očekivanosti koje je dao istraživač izvjestilac naručilac uzima u obzir (čl. 9).
- Referentne sigurnosne informacije se nalaze u sažetku karakteristika lijeka (SPC) ili brošuri za istraživača. Brošura sadrži jasno prepoznatljiv odjeljak „referentne sigurnosne informacije“ (Aneks I, čl. 29).
- Za izvještavanje o SUSAR-ima primjenjuje se verzija RSI važeća u trenutku pojave reakcije, pa promjena RSI utiče na broj reakcija koje se prijavljuju (čl. 8). Za godišnji izvještaj primjenjuje se Poglavlje III Aneksa III (tačka 6 ovog vodiča).

4. Izvještavanje Agencije o sumnji na neočekivane ozbiljne neželjene reakcije (SUSAR)

4.1 Obim obaveze (čl. 40 st. (1))

Naručilac kliničkog ispitivanja koje se sprovodi u BiH elektronski prijavljuje sve relevantne informacije o sljedećim SUSAR-ima:

- svim SUSAR-ima na ispitivane lijekove koji se dogode tokom tog kliničkog ispitivanja;
- svim SUSAR-ima povezanim s istom aktivnom supstancom, bez obzira na farmaceutski oblik, jačinu ili indikaciju koja se istražuje, koji se pojave u ispitivanju koje se sprovodi (isključivo) van BiH, ako je to ispitivanje naručio isti naručilac, naručilac iz istog matičnog društva ili naručilac koji lijek zajednički razvija na osnovu službenog sporazuma. Pribavljanje ispitivanog lijeka ili sigurnosnih informacija budućem potencijalnom nosiocu dozvole za stavljanje u promet ne smatra se zajedničkim razvojem;
- svim SUSAR-ima ispitivanog lijeka kod bilo kojeg ispitanika u ispitivanju, koje se utvrde ili koje naručilac uvidi na kraju ispitivanja.

Šta znači „to kliničko ispitivanje u BiH“. Pod tim se podrazumijeva ispitivanje koje se sprovodi u BiH na osnovu odobrenja Agencije, odnosno njegov dio u istraživačkim centrima u BiH. Rokovi iz tač. a)–c) ne odnose se na SUSAR-e iz drugih ispitivanja istog lijeka. Oni se, kao i SUSAR-i iz istog ispitivanja van BiH, dostavljaju prema čl. 40 st. (2) tač. d), tj. u šestomjesečnom linearnom popisu.

4.2 Rokovi (čl. 40 st. (2) i (3); Aneks III, Poglavlje II, Odjeljak D)

Situacija	Rok	Osnov
Smrtonosan ili po život opasan SUSAR u ispitivanju u BiH	Što prije moguće, a najkasnije 7 dana od saznanja naručioca. Može se podnijeti početni nepotpun izvještaj; potpun izvještaj u dodatnih 8 dana.	Čl. 40 st. (2) tač. a), st. (3); Aneks III, čl. 12
Ostali SUSAR u ispitivanju u BiH	Najkasnije 15 dana od saznanja naručioca.	Čl. 40 st. (2) tač. b)
SUSAR isprva ocijenjen kao nesmrtonosan i neopasan po život, a ispostavi se da je smrtonosan ili opasan po život	Što prije moguće, a najkasnije 7 dana od saznanja da je smrtonosan ili opasan po život; potpun izvještaj u dodatnih 8 dana. Ako početni izvještaj još nije podnesen, podnosi se zajednički izvještaj.	Čl. 40 st. (2) tač. c); Aneks III, čl. 15–16
Značajne nove informacije o već prijavljenom slučaju	Izvještaj praćenja u roku od 15 dana od prijema novih informacija; odbrojavanje ponovo počinje od dana 0.	Aneks III, čl. 14
SUSAR van BiH i SUSAR iz čl. 40 st. (1) tač. b)	Linearni popis najmanje jednom u šest mjeseci, uz propratni izvještaj o glavnim sigurnosnim pitanjima. Pojedinačna prijava u rokovima od 7, odnosno 15 dana ne zahtijeva se.	Čl. 40 st. (2) tač. d)

Odbrojavanje za podnošenje početnog izvještaja (dan 0) počinje čim naručilac dobije informacije koje sadrže minimalne kriterije izvještavanja (Aneks III, čl. 13).

4.3 Sadržaj prijave (Aneks III, Poglavlje II, Odjeljak C)

Izvještaj uključuje najmanje:

- broj protokola Agencije i oznaku protokola kliničkog ispitivanja;
- prepoznatljivog ispitanika pod kodnim imenom i prepoznatljivog istraživača izvjestioca;
- sumnju na neočekivanu ozbiljnu neželjenu reakciju i mogući ispitivani lijek (uključujući ime ili kodni broj aktivne supstance);
- procjenu uzročnosti;
- datum prijema početnih informacija iz primarnih izvora (čl. 10).

Za izvještaj praćenja o SUSAR-u dostavljaju se i jedinstvena identifikacijska oznaka izvještaja o neželjenim reakcijama lijeka i datum prijema najnovijih informacija (čl. 11).

4.4 Otkrivanje identiteta dodijeljenog liječenja (Aneks III, Poglavlje II, Odjeljak E)

- Istraživač otkriva identitet liječenja ispitanika tokom ispitivanja samo ako je to relevantno za sigurnost ispitanika (čl. 17).
- Pojedinačni SUSAR-i podnose se Agenciji uz otkriven identitet liječenja ispitanika na kojeg se SUSAR odnosi (čl. 18). Identitet otkriva samo naručilac, i to samo za tog ispitanika; lijek ostaje maskiran za ostale osobe odgovorne za sprovođenje ispitivanja (uprava, monitori, istraživači) i za osobe odgovorne za analizu podataka i tumačenje rezultata (čl. 19).
- Otkrivene informacije dostupne su samo licima koja učestvuju u izvještavanju Agenciji o sigurnosti, nezavisnim odborima za monitoring podataka i osobama koje kontinuirano ocjenjuju sigurnost tokom ispitivanja (čl. 20).
- Kod bolesti s visokim morbiditetom ili mortalitetom, ili kada je krajnja tačka efikasnosti smrt ili drugi „ozbiljni“ ishod, naručilac u protokolu navodi koje ozbiljne događaje treba tretirati kao povezane s bolešću i koji nisu podložni sistematskom otkrivanju identiteta i ubrzanom izvještavanju (čl. 21).
- Ako se nakon otkrivanja identiteta ispostavi da je događaj SUSAR, primjenjuju se pravila iz čl. 40 Pravilnika (čl. 22).

4.5 Šestomjesečni linearni popis SUSAR-a

Za SUSAR-e iz čl. 40 st. (2) tač. d) naručilac najmanje jednom u šest mjeseci dostavlja linearni popis svih SUSAR-a za posmatrani period, uz propratni izvještaj o glavnim sigurnosnim pitanjima. Propratni izvještaj treba da bude koncizan pregled razvojnog sigurnosnog profila ispitivanog lijeka. Agencija prihvata da se linearni popis dostavi u blinded obliku.

4.6 SUSAR-i povezani s aktivnim komparatorom ili placebom

Komparatori i placebo su ispitivani lijekovi (čl. 2 tač. g)). Za SUSAR-e povezane s aktivnim komparatorom važe isti zahtjevi kao za ispitivani lijek. Pravilnik izuzima placebo samo kod godišnjeg izvještaja (čl. 41 st. (1)).

4.7 Šta se ne prijavljuje kao SUSAR

- reakcije koje se odnose na dodatne lijekove (non-IMP) i nisu posljedica interakcije s ispitivanim lijekom; njihovo prijavljivanje uređeno je Pravilnikom o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lijekove („Službeni glasnik BiH“, broj 27/26).
- SUSAR-i u kliničkom ispitivanju kojem podnosilac nije naručilac;

- reakcije na lijek koje se jave van BiH, izvan kliničkog ispitivanja, a lijek se u BiH koristi isključivo kao ispitivani lijek.

Takvi događaji mogu zahtijevati druge radnje opisane u tački 5.

4.8 Relevantne informacije

Naručilac prijavljuje sve relevantne informacije, tj. one koje su potrebne da se provjeri opravdavaju li očekivane terapijske i javnozdravstvene koristi i dalje predvidive rizike i da se izvještaj administrativno obradi, uključujući informacije koje pomažu u otkrivanju duplikata. Ako se nakon prijave ispostavi da događaj nije SUSAR (zbog uzročnosti, ozbiljnosti ili očekivanosti, tzv. downgrade), to je relevantna informacija. Manje izmjene datuma ili ispravke tipografskih grešaka nisu relevantne informacije.

5. Ostale sigurnosne informacije koje nisu SUSAR

Događaji koji ne ispunjavaju definiciju SUSAR-a mogu ipak biti važni za sigurnost ispitanika. Pravilnik za njih propisuje sljedeće obaveze naručioca, koje se ispunjavaju preko portala:

Obaveza	Rok	Osnov
Neočekivani događaji koji utiču na odnos koristi i rizika, a nisu SUSAR	Bez nepotrebnog odlaganja, najkasnije 15 dana od saznanja	Čl. 51 st. (1)
Hitne sigurnosne mjere i događaji s vjerovatnim uticajem na odnos koristi i rizika	Najkasnije 7 dana od datuma poduzimanja mjera	Čl. 52 st. (1)–(2)
Privremena obustava ili prijevremeni završetak zbog promjene odnosa koristi i rizika	Najkasnije 15 dana, uz razloge i dalje aktivnosti	Čl. 37 st. (1)
Ozbiljna kršenja Pravilnika ili protokola (prijave se očekuju za ozbiljna kršenja iz BiH)	Najkasnije 7 dana od saznanja	Čl. 50 st. (1)

Primjeri novih saznanja koja mogu zahtijevati takvo obavještavanje: ozbiljan neželjeni događaj koji bi mogao biti povezan s procedurama ispitivanja; značajan rizik za populaciju (npr. nedostatak efikasnosti kod lijeka za bolest opasnu po život); veliko sigurnosno otkriće iz nedavno završene studije na životinjama (npr. kancerogenost); privremeni prekid ispitivanja zbog sigurnosnih razloga u drugoj zemlji, ako ga sprovodi isti naručilac s istim lijekom; preporuke nezavisnog odbora za monitoring podataka (DSMB), gdje su relevantne za sigurnost ispitanika. Preporučuje se da naručilac obavijesti Agenciju i o svim drugim sigurnosnim pitanjima koja bi mogla znatno promijeniti procjenu odnosa koristi i rizika.

6. Godišnji izvještaj o sigurnosti

- Za ispitivane lijekove (osim placeba) naručilac podnosi Agenciji preko portala godišnji izvještaj o sigurnosti svakog ispitivanog lijeka koji se koristi u ispitivanju kojem je naručilac (čl. 41 st. (1)).
- Ako ispitivanje uključuje više od jednog ispitivanog lijeka, naručilac može, ako je to predviđeno protokolom, podnijeti jedan izvještaj za sve te lijekove (čl. 41 st. (2)). Razlozi za to navode se u protokolu (Aneks I, čl. 19).
- Godišnji izvještaj sadrži samo ukupne i anonimne podatke (čl. 41 st. (3)).

- Obaveza počinje s prvim odobrenjem kliničkog ispitivanja, a završava sa završetkom zadnjeg kliničkog ispitivanja koje naručilac sprovodi s ispitivanim lijekom u BiH (čl. 41 st. (4)).
- Izvještaj u dodatku sadrži RSI koje su na snazi na početku izvještajnog perioda i one služe kao RSI tokom cijelog perioda. Ako se RSI tokom perioda znatno promijene, promjene se navode u izvještaju, a revidirane RSI podnose se kao dodatak, uz RSI s početka perioda. Uprkos promjeni, RSI s početka perioda ostaju mjerodavne za taj period (Aneks III, Poglavlje III, čl. 23–25).
- Pravilnik ne propisuje poseban format izvještaja. Naručilac ga može pripremiti u formatu DSUR (Development Safety Update Report) prema važećim ICH smjernicama.

7. Ko podnosi izvještaje i na koji način

7.1 Ko podnosi

- Obaveze izvještavanja o sigurnosti (čl. 38, 40 i 41) odnose se na naručioca ispitivanja.
- Ako naručilac nema sjedište, odnosno prebivalište u BiH, odgovoran je njegov zakonito imenovani zastupnik sa sjedištem, odnosno prebivalištem u BiH. Fizičko lice može biti zastupnik samo ako je glavni istraživač, a pravno lice može biti ugovorna istraživačka organizacija (CRO). Zastupnik je odgovoran za ispunjavanje obaveza naručioca, njemu se upućuje sva komunikacija predviđena Pravilnikom i ona se smatra komunikacijom s naručiocem .
- Naručilac može zadatke podnošenja sigurnosnih izvještaja pismom autorizacije dodijeliti drugom pravnom licu (CRO) u odnosu na pravno lice koje je nosilac dozvole za kliničko ispitivanje. Tom licu se na portalu omogućava pristup samo određenom protokolu kliničkog ispitivanja i samo u dijelu unosa izvještaja. Delegiranje ne dovodi u pitanje odgovornost naručioca (čl. 68 st. (2)).

7.2 Način podnošenja

- Prijave SUSAR-a, šestomjesečni linearni popisi, godišnji izvještaji i ostale sigurnosne informacije podnose se elektronski preko portala Agencije.
- U svim podnescima poziva se na broj protokola Agencije dodijeljen ispitivanju u bazi podataka (čl. 80 st. (3)).
- Tehnički aspekti obavještavanja o sigurnosti uređeni su Aneksom III Pravilnika (čl. 42).

8. Neintervencijske studije i dodatni lijekovi

Obavještavanje o sigurnosti u neintervencijskim kliničkim studijama (čl. 26 Pravilnika) i u pogledu dodatnih lijekova (čl. 43 Pravilnika) vrši se u skladu s Pravilnikom o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lijekove („Službeni glasnik BiH“, broj 27/26; u daljem tekstu: Pravilnik o prijavljivanju neželjenih reakcija). Tekst Pravilnika o prijavljivanju neželjenih reakcija dostupan je na internet stranici Agencije.

9. Informisanje istraživača

Naručilac obavještava o SUSAR-ima i sve istraživače. Kad god je to moguće, informacije o SUSAR-ima objedinjuju se u linearni popis u periodima određenim prirodom projekta kliničkog razvoja i obimom generisanih SUSAR-a, uz koncizan pregled razvojnog sigurnosnog profila ispitivanog lijeka.