

**Wytyczne Komisji – Wytyczne dotyczące przesyłania i publikowania informacji o wynikach badań klinicznych w związku z wykonaniem art. 57 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i art. 41 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006**

(2012/C 302/03)

### 1. KONTEKST

Niniejsze wytyczne określają aspekty wykonania art. 57 ust. 2 akapit trzeci rozporządzenia (WE) nr 726/2004 ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającego Europejską Agencję Leków<sup>(1)</sup> oraz art. 41 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii<sup>(2)</sup>.

Dotyczą one przesyłania i publikowania informacji o wynikach badań klinicznych, wdrażając w ten sposób przepisy UE mające na celu publiczne udostępnienie wyników badań klinicznych. Ten polityczny cel określono we wniosku Komisji dotyczącym rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE<sup>(3)</sup>. Niniejsze wytyczne zawierają również zalecenia, jak podchodzić do przypadków niezgodności z przepisami i niezgodności faktów.

Niniejsze wytyczne stanowią uzupełnienie do następujących dokumentów Komisji:

- wytyczne 2010/C82/01 dotyczące składanych do właściwych organów wniosków o zezwolenie na badanie kliniczne produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zgłaszania istotnych zmian oraz oświadczenia o zakończeniu badania (zwane dalej „szczegółowymi wytycznymi CT-1”)<sup>(4)</sup>, w szczególności ich sekcja 4.3,
- wytyczne 2008/C168/02 w sprawie obszarów danych zawartych w bazie danych badań klinicznych przewidzianej w art. 11 dyrektywy 2001/20/WE, które mają być włączone do bazy danych produktów leczniczych przewidzianej w art. 57 rozporządzenia (WE) nr 726/2004<sup>(5)</sup>; w szczególności ich sekcje 3–5; oraz
- wytyczne 2009/C28/01 w zakresie informacji na temat badań klinicznych w populacji pediatrycznej, które mają być wprowadzane do bazy danych UE dotyczącej badań klinicznych (EudraCT), oraz w zakresie informacji udostępnianych publicznie przez Europejską Agencję Leków (EMA) zgodnie z art. 41 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006<sup>(6)</sup>, w szczególności ich sekcje 3.2–3.4 oraz 5.

W związku ze wspomnianymi dokumentami zawierającymi wytyczne Komisji opracowano dwa bardziej szczegółowe dokumenty zawierające wykonawcze wytyczne techniczne opublikowane w EudraLex – zasady dotyczące produktów leczniczych

w Unii Europejskiej odnośnie do wykazu pól udostępnianych publicznie z bazy EudraCT w zakresie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej zgodnie z art. 41 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 oraz wykazu udostępnianych publicznie pól zawartych w bazie danych EudraCT dotyczącej badań klinicznych zgodnie z art. 57 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004<sup>(7)</sup>.

### 2. ZAKRES

Niniejsze wytyczne dotyczą przesyłania i publikowania informacji o badaniach klinicznych w rozumieniu art. 2 lit. a) dyrektywy 2001/20/WE, charakteryzujących się przynajmniej jedną z następujących cech:

- badanie kliniczne jest lub było regulowane przepisami dyrektywy 2001/20/WE, która stała się skuteczna najpóźniej w dniu 1 maja 2004 r. (odnośnie do przesyłania informacji o badaniach klinicznych, które zostały zakończone w przeszłości – zob. sekcja 4.6.1). Oznacza to, że co najmniej jeden ośrodek badawczy prowadzący badanie kliniczne znajduje się w Unii Europejskiej (UE) lub w umawiającym się państwie Europejskiego Obszaru Gospodarczego,
- badanie kliniczne stanowi część planu badań z udziałem populacji pediatrycznej obejmującego badania przeprowadzane w ośrodkach badawczych znajdujących się poza Unią Europejską (UE)<sup>(8)</sup>,
- badanie kliniczne jest objęte zakresem art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006,
- badanie kliniczne jest objęte zakresem art. 46 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006.

### 3. TREŚĆ PRZESYŁANYCH INFORMACJI O WYNIKACH BADAŃ

Informacje o wynikach powinny być przesyłane zgodnie z niniejszymi wytycznymi w przypadku wszystkich badań klinicznych, o których mowa w sekcji 2.

Zakres informacji o wynikach określono w wytycznych 2009/C28/01. Określone tam informacje dotyczą badań klinicznych zarówno z udziałem jak i bez udziału populacji pediatrycznej.

Wykonawcze wytyczne techniczne w sprawie formatu pól danych (zwanych dalej „pełnym zestawem danych”) opublikowano w oddzielnym dokumencie w EudraLex – zasady dotyczące produktów leczniczych w Unii Europejskiej. Stanowią one

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1.

<sup>(2)</sup> Dz.U. L 378 z 27.12.2006, s. 1.

<sup>(3)</sup> COM(2012) 369 final z 17.7.2012.

<sup>(4)</sup> Dz.U. C 82 z 30.3.2010, s. 1.

<sup>(5)</sup> Dz.U. C 168 z 3.7.2008, s. 3.

<sup>(6)</sup> Dz.U. C 28 z 4.2.2009, s. 1.

<sup>(7)</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(8)</sup> Artykuł 41 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006.

uzupełnienie do wspomnianych dwóch dokumentów zawierających wykonawcze wytyczne techniczne w sprawie wykazu pól udostępnianych publicznie z bazy EudraCT w zakresie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej zgodnie z art. 41 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 oraz wykazu udostępnianych publicznie pól zawartych w bazie danych EudraCT dotyczącej badań klinicznych zgodnie z art. 57 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004<sup>(9)</sup>.

Przy określaniu pól danych w tych szczegółowych wskazówkach technicznych uwzględniono prace w zakresie międzynarodowej harmonizacji. Zawartość pól danych jest identyczna z amerykańską bazą danych *clinicaltrials.gov*, z nielicznymi wyjątkami uwzględniającymi np. specyfikę unijnego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, a także rozwój międzynarodowych baz danych lub postępy prac w zakresie międzynarodowej harmonizacji.

#### 4. ZASADY PRZESYŁANIA I PRZETWARZANIA INFORMACJI O WYNIKACH

Poprzez przesyłanie informacji o wynikach do europejskiej bazy danych, o której mowa w art. 11 ust. 1 dyrektywy 2001/20/WE (zwanej dalej „EudraCT”) sponsor, adresat decyzji w sprawie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w zależności od sytuacji, stosują się do przepisów art. 41 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006. Ponadto przesłanie tych informacji uznaje się za przedłożenie właściwym organom krajowym sprawozdania podsumowującego badanie kliniczne w ramach oświadczenia o zakończeniu badania, jak określono w sekcji 4.3 szczegółowych wytycznych CT-1. Opublikowanie informacji o wynikach (zob. sekcja 5), uznawane jest za złożenie oświadczenia komitetowi etyki, jak określono w pkt 4.2.1 szczegółowych wytycznych CT-1.

##### 4.1. Przesyłanie danych

Informacje o wynikach przesyłane są do bazy EudraCT poprzez bezpośrednie wprowadzenie danych za pomocą interfejsu internetowego udostępnionego przez Europejską Agencję Leków (zwaną dalej „Agencją”), poprzez załadowanie odpowiedniego pliku XML za pośrednictwem wspomnianego interfejsu lub przy wykorzystaniu bramek (gateway). Dane są wysyłane do bezpiecznego modułu EudraCT.

Informacje powinny być dostarczane zgodnie ze standardem XML ustalonym i opublikowanym przez Agencję.

Informacje są wysyłane:

— przez adresata decyzji w sprawie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, jeżeli dane badanie kliniczne stanowi część planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej,

— przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeśli badanie kliniczne jest objęte zakresem art. 45 i 46 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006,

— przez sponsora badania klinicznego w przypadku wszystkich innych badań klinicznych, o których mowa w sekcji 2.

W tym celu strona odpowiedzialna za przesłanie informacji otrzymuje bezpieczne konto umożliwiające załadowanie i edytowanie tych danych w systemie. Strona ta ma dostęp jedynie do swoich własnych danych. Dostęp ten umożliwi przesyłanie tych danych i ich przechowywanie w bezpiecznej części systemu. Dalsze przetwarzanie i publikowanie tych informacji jest kontrolowane przez Agencję.

Niektóre pola danych dotyczących protokołu będą wykorzystywane do przedstawienia kontekstu badania, co ułatwi przedstawienie informacji o wynikach. Odpowiednie informacje dotyczące protokołu zostaną automatycznie załadowane do tych pól z bazy EudraCT, po przekazaniu informacji o wynikach za pośrednictwem interfejsu internetowego lub za pomocą uprzednio pobranego i częściowo wypełnionego pliku XML. W przypadku przesyłania informacji o wynikach pola te mogą być aktualizowane poprzez interfejs internetowy lub poprzez przesłanie zaktualizowanego pliku XML z informacjami dotyczącymi protokołu.

Zasadniczo w połączeniu z polami danych innymi niż pola tekstowe udostępniane jest pole komentarza. Pole komentarza przeznaczone jest dla informacji uzupełniających treść zawartą w polach stałych. Struktura zgromadzonych danych uwzględnia znaczną większość badań klinicznych; jednakże jeśli wymagane informacje nie mieszczą się w polach danych, można wykończyć dodatkowo pole komentarza.

##### 4.2. Przetwarzanie

W bezpiecznej części systemu może dojść do zautomatyzowanego zatwierdzenia formalnego. W przypadku stwierdzenia problemów, przesyłanie informacji może zostać zablokowane. Stronie wysyłającej zostanie przesłany raport z zatwierdzenia zawierający instrukcję, jak rozwiązać problem.

Dane są następnie wprowadzane do EudraCT, a informacje o badaniach klinicznych, które mają zostać opublikowane, są wybierane z zachowaniem odpowiednich zasad i publikowane w unijnym rejestrze badań klinicznych w ramach bazy danych *EudraPharm* (zob. sekcja 5). Będą one powiązane z danymi dotyczącymi protokołu, które są dostępne w bazie EudraCT.

Publiczny dostęp do bezpiecznego modułu nie jest możliwy. Przesyłanie informacji o wynikach nie powoduje ich nadpisania nad istniejącymi informacjami dotyczącymi protokołu przechowywanymi w EudraCT.

<sup>(9)</sup> Porównaj: przypis 7.

### 4.3. Terminy

Informacje o wynikach powinny być przesyłane w ramach czasowych określonych w rozporządzeniu (WE) nr 1901/2006 i w wytycznych, o których mowa w pkt 1, tj. (w odniesieniu do badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej) w terminie 6 miesięcy<sup>(10)</sup>, a w innych przypadkach – w ciągu jednego roku od zakończenia badania<sup>(11)</sup>.

Zaleca się, aby dane o wynikach były przesyłane przed upływem tych terminów, jeżeli takie informacje są wcześniej dostępne. Ma to miejsce, na przykład, jeżeli wyniki już zostały opublikowane w czasopiśmie naukowym, lub jeżeli data zasadniczego ukończenia badania jest przewidziana przed zakończeniem badania.

Jeżeli badanie kliniczne kończy się przedwcześnie, datę tę należy uznać za zakończenie badania.

Dla jednej zaplanowanej analizy i badania można przesłać tylko jeden zestaw danych o wynikach. Jeżeli wynik jest analizowany wielokrotnie, należy przesłać każdą z tych analiz.

### 4.4. Język

Informacje o wynikach są w dużej mierze danymi liczbowymi lub danymi opartymi na definicjach listy wartości, z wykorzystaniem uprzednio zdefiniowanych opcji lub listy pojęć.

W odniesieniu do pól tekstowych system umożliwi wpisy w więcej niż jednym języku (spośród języków urzędowych UE). Zgodnie z normą WHO oraz w celu ułatwienia korzystania z informacji w skali międzynarodowej poza UE, informacje te powinny być przesyłane w języku angielskim. Dodatkowo mogą być także przesyłane w dowolnym innym języku urzędowym UE.

### 4.5. Aktualizacja danych i dodawanie kolejnych informacji

Niektóre informacje dotyczące protokołu, jak również informacje o wynikach (np. punkty kontaktowe dla uzyskania dalszych informacji lub status naboru uczestników) będą dostępne do aktualizacji przez stronę przesyłającą w taki sposób, aby zaktualizowane informacje były bezpośrednio dostępne publicznie, jeśli spełniły wymogi kontroli technicznej.

Każda wersja informacji dotyczących protokołu oraz danych o wynikach będzie przechowywana, a przesyłanie nowych wersji nie spowoduje usunięcia wcześniej przesłanych wersji, dzięki czemu dostępny będzie zapis zmian.

### 4.6. Przepisy dotyczące wyników prób klinicznych, które zostały zakończone w przeszłości

#### 4.6.1. Badania kliniczne objęte zakresem dyrektywy 2001/20/WE

Informacje o wynikach badań klinicznych, które zostały zakończone później niż na jeden rok przed zakończeniem programowania, o którym mowa w sekcji 6, powinny zostać przesłane

w ciągu jednego roku od zakończenia programowania, przy wykorzystaniu pełnego zestawu danych (zob. sekcja 4.1).

Informacje o wynikach badań klinicznych, które zostały zakończone na rok przed zakończeniem programowania, o którym mowa w sekcji 6, lub wcześniej, mogą zostać przesłane przy wykorzystaniu pełnego zestawu danych (zob. sekcja 3) lub przy zastosowaniu metody dotyczącej badań klinicznych, o których mowa w art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 (zob. poniżej). Należy tego dokonać w ciągu 24 miesięcy od zakończenia programowania, o którym mowa w sekcji 6.

#### 4.6.2. Badania kliniczne, o których mowa w rozporządzeniu (WE) nr 1901/2006

W odniesieniu do badań klinicznych, o których mowa w art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006, udostępniony zostanie alternatywny proces przesyłania danych. W przypadku tych badań klinicznych przesyłania informacji o wynikach do Agencji w celu ich publikacji można dokonać w formie kopii, zatwierdzonej przez posiadacza praw autorskich, artykułu zamieszczonego w czasopiśmie medycznym (jako plik PDF), w formie streszczenia zgodnie z załącznikiem I do wytycznych ICH Topic E 3 (jako plik PDF), lub w formie innego stosownego dokumentu zawierającego informacje o tym streszczeniu (jako plik PDF). Dla takich przypadków w bazie EudraCT zostanie utworzony zestaw pól w celu zidentyfikowania danego badania klinicznego, ułatwienia wyszukiwania i umożliwienia załączenia pliku PDF. Wspomniane informacje o wynikach powinny zostać przesłane w ciągu 24 miesięcy od zakończenia programowania, o którym mowa w sekcji 6.

Informacje o wynikach badań klinicznych uwzględnionych w zatwierdzonym planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (art. 41 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006) oraz o wynikach badań sponzorowanych przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w których przewidziano zastosowanie w populacji pediatrycznej produktu leczniczego objętego pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (art. 46 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006) i które zakończyły się przed zakończeniem programowania, o którym mowa w sekcji 6, powinny zostać przesłane w ciągu jednego roku od zakończenia programowania przy wykorzystaniu pełnego zestawu danych (patrz sekcja 4.1).

### 4.7. Niezgodność z przepisami, niezgodność faktów

Państwa członkowskie powinny zweryfikować, czy w przypadku zatwierdzonych przez nie badań klinicznych informacje o wynikach są przesyłane do Agencji.

Badania kliniczne, w odniesieniu do których nie przesłano żadnych informacji o wynikach w ciągu 9 miesięcy od zakończenia badania (zob. sekcja 4.3) w przypadku badań z udziałem populacji pediatrycznej lub 15 miesięcy w przypadku innych badań, zostaną oflagowane. Informacja o tym będzie publicznie dostępna. Informacja o przewidywanym czasie trwania badania zostaje wprowadzona na etapie składania wniosku o pozwolenie na badanie kliniczne. Informacje o rzeczywistym zakończeniu badania są zgłaszane w formularzu oświadczenia o zakończeniu badania.

Wszelkie korekty opublikowanych informacji będą dokonywane przez stronę przesyłającą informacje, niekiedy na żądanie Agencji.

<sup>(10)</sup> Sekcja 2.2.2 wytycznych 2009/C28/01.

<sup>(11)</sup> Wyjaśnienie pojęcia „zakończenie badania” znajduje się w sekcji 4 szczegółowych wytycznych CT-1.

Jeżeli kontrole zgodności z zasadami dobrej praktyki klinicznej wykazą, że istnieją poważne wątpliwości dotyczące dokładności lub wiarygodności danych o wynikach, Agencja będzie o tym niezwłocznie informowana.

Agencja zastrzega sobie możliwość:

- usuwania informacji z widoku dostępnego publicznie,
- zaznaczania, że informacje o wynikach mogą nie być wiarygodne ze względu na niezgodność z zasadami dobrej praktyki klinicznej lub
- dodawania uwag do informacji dostępnych publicznie, gdy jest to konieczne ze względu na zgodność faktów lub zgodność z wymogami regulacyjnymi.

#### **5. PODAWANIE INFORMACJI O WYNIKACH DO PUBLICZNEJ WIADOMOŚCI**

Przesłane informacje o wynikach są podawane do wiadomości publicznej poprzez rejestr badań klinicznych UE w bazie *EudraPharm* zgodnie z wytycznymi Komisji wyszczególnionymi w pkt 1, tj. jedynie informacje o wynikach badań klinicznych I fazy bez udziału populacji pediatrycznej nie są udostępniane publicznie.

Informacje o wynikach są udostępniane publicznie w ciągu 15 dni roboczych od przesłania ważnego zestawu danych.

Informacje o wynikach każdego badania klinicznego są powiązane z odpowiednimi informacjami dotyczącymi protokołu, które są już przechowywane w systemie.

Odnosnie do dodawania kolejnych informacji (zob. sekcja 4.5), domyślnie jako pierwsza będzie dostępna publicznie wersja aktualna, ale poprzednie wersje również będzie można przeglądać w widoku publicznym.

Oprócz tego, że dane będą widoczne na stronie internetowej, zostaną one również udostępnione w formacie do wydruku i w formacie umożliwiającym ich pobranie.

Interfejs internetowy ma zapewnić narzędzia służące do ułatwienia wyszukiwania, czytania i przeglądania publicznych informacji dotyczących badań klinicznych i ich wyników.

#### **6. WDROŻENIE**

Niniejsze wytyczne stosuje się od zakończenia programowania odpowiednich baz danych.

Informacja o sfinalizowaniu programowania zostanie ogłoszona publicznie przez Agencję.