

Kommissionens riktlinjer – för inlämning och offentliggörande av uppgifter om resultaten av kliniska prövningar vad gäller tillämpningen av artikel 57.2 i förordning (EG) nr 726/2004 och artikel 41.2 i förordning (EG) nr 1901/2006

(2012/C 302/03)

1. BAKGRUND

I dessa riktlinjer preciseras vissa aspekter vad gäller tillämpningen av artikel 57.2 tredje stycket i förordning (EG) nr 726/2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ⁽¹⁾, och i artikel 41.2 i förordning (EG) nr 1901/2006 om läkemedel för pediatrik användning ⁽²⁾.

Riktlinjerna gäller inlämning och offentliggörande av uppgifter om resultaten av kliniska prövningar, och genomför därmed den EU-lagstiftning som syftar till att göra resultaten av kliniska prövningar allmänt tillgängliga. Detta är ett politiskt mål som även fastställs i kommissionens förslag till Europaparlamentets och rådets förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG ⁽³⁾. Riktlinjerna ger också vägledning för hur bristande efterlevnad av bestämmelserna samt felaktigheter ska hanteras.

Dessa riktlinjer utgör ett komplement till följande riktlinjer från kommissionen:

- Detaljerade riktlinjer (2010/C82/01) för ansökan till de behöriga myndigheterna om tillstånd för en klinisk prövning av ett humanläkemedel, anmälan av väsentliga ändringar och besked om att den kliniska prövningen avslutats (nedan kallad *de detaljerade riktlinjerna CT-1*) ⁽⁴⁾, särskilt punkt 4.3.
- Riktlinjer (2008/C168/02) för de uppgiftsfält i databasen om kliniska prövningar enligt artikel 11 i direktiv 2001/20/EG som ska ingå i databasen om humanläkemedel enligt artikel 57 i förordning (EG) nr 726/2004 ⁽⁵⁾, särskilt punkterna 3–5.
- Riktlinjer (2009/C28/01) för den information om pediatrika kliniska prövningar som ska införas i EU:s databas för kliniska prövningar (EudraCT) och för den information som i enlighet med artikel 41 i förordning (EG) nr 1901/2006 ⁽⁶⁾ ska offentliggöras av Europeiska läkemedelsmyndigheten, särskilt punkterna 3.2–3.4 och 5.

Riktlinjerna ovan har preciserats ytterligare genom två tekniska riktlinjer som offentliggjorts i EudraLex — the rules governing medicinal products in the European Union, dvs. List of fields to

be made public from EudraCT for Paediatric Clinical Trials in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 och List of fields contained in the 'EudraCT' clinical trials database to be made public, in accordance with Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 ⁽⁷⁾.

2. TILLÄMPNINGSOMRÅDE

Dessa riktlinjer gäller inlämning och offentliggörande av uppgifter om kliniska prövningar enligt definitionen i artikel 2 a i direktiv 2001/20/EG. Prövningarna måste uppfylla minst ett av kraven nedan:

- Den kliniska prövningen regleras eller reglerades genom direktiv 2001/20/EG, som trädde i kraft senast den 1 maj 2004 (se punkt 4.6.1 för inlämning av information om resultat av kliniska prövningar som avslutades tidigare). Minst ett prövningsställe i den kliniska prövningen ska finnas i ett EU- eller EES-land.
- Den kliniska prövningen ingår i ett pediatrikt prövningsprogram. Detta gäller även prövningsprogram där prövningsställena ligger utanför EU ⁽⁸⁾.
- Den kliniska prövningen omfattas av artikel 45 i förordning (EG) nr 1901/2006.
- Den kliniska prövningen omfattas av artikel 46 i förordning (EG) nr 1901/2006.

3. INNEHÅLLET I DE UPPGIFTER SOM LÄMNAS IN OM RESULTATEN

Alla uppgifter om resultat bör lämnas in i enlighet med dessa riktlinjer för alla sådana kliniska prövningar som avses i punkt 2.

Kraven på vad uppgifterna om resultaten ska innehålla anges i riktlinje 2009/C28/01. Informationen i den gäller både pediatrika och andra kliniska prövningar.

De tekniska riktlinjerna för uppgiftsfältens format (nedan kallade hela uppsättningen uppgifter) har offentliggjorts i EudraLex — the rules governing medicinal products in the European Union och kompletterar de två tekniska riktlinjerna List of fields to be made public from EudraCT for Paediatric Clinical Trials in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006

⁽¹⁾ EUT L 136, 30.4.2004, s. 1.

⁽²⁾ EUT L 378, 27.12.2006, s. 1.

⁽³⁾ COM(2012) 369 final, 17.7.2012.

⁽⁴⁾ EUT C 82, 30.3.2010, s. 1.

⁽⁵⁾ EUT C 168, 3.7.2008, s. 3.

⁽⁶⁾ EUT C 28, 4.2.2009, s. 1.

⁽⁷⁾ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽⁸⁾ Artikel 41.1 i förordning (EG) nr 1901/2006.

och List of fields contained in the 'EudraCT' clinical trials database to be made public, in accordance with Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 ⁽⁹⁾.

I de uppgiftsfält som ingår i de detaljerade tekniska riktlinjerna beaktas strävan efter internationell harmonisering. Till innehållet motsvarar de uppgiftsfälten i den amerikanska databasen *clinicaltrials.gov*. Vissa undantag har dock gjorts för att beakta EU:s pediatrika prövningsprogram, de senaste ändringarna av internationella databaser och det internationella harmoniseringsarbetet.

4. BESTÄMMELSER OM INLÄMNING OCH BEARBETNING AV UPPGIFTER SOM GÄLLER RESULTAT

Kravet i artikel 41.2 i förordning (EG) nr 1901/2006 uppfylls när sponsorn, mottagaren av beslutet om ett pediatrikt prövningsprogram eller innehavaren av försäljningsgodkännandet lämnar in uppgifter om resultaten till den EU-databas som avses i artikel 11.1 i direktiv 2001/20/EG (nedan kallad *EudraCT*). I och med att dessa uppgifter har lämnats in anses den sammanfattande prövningsrapport som ingår i beskedet till de behöriga nationella myndigheterna om den kliniska prövningens slut ha lämnats in i enlighet med punkt 4.3 i de detaljerade riktlinjerna CT-1. När uppgifterna om resultaten offentliggörs (se avsnitt 5), anses etikkommittén ha fått besked om den kliniska prövningens slut, i enlighet med punkt 4.2.1 i de detaljerade riktlinjerna CT-1.

4.1 Inlämning av uppgifter

Alla uppgifter om resultat ska lämnas in till *EudraCT* antingen direkt genom att uppgifterna förs in med hjälp av ett webbgränssnitt som Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*) tillhandahåller, genom att en xml-fil laddas upp via webbgränssnittet eller genom en nätport. Uppgifterna förs in i en säker modul i *EudraCT*.

Uppgifterna bör tillhandahållas i enlighet med ett xml-schema som fastställs och offentliggörs av läkemedelsmyndigheten.

Uppgifterna ska lämnas av

— mottagaren av beslutet om ett pediatrikt prövningsprogram, om den kliniska prövningen ingår i ett pediatrikt prövningsprogram,

— innehavaren av försäljningsgodkännandet, om den kliniska prövningen omfattas av artiklarna 45 och 46 i förordning (EG) nr 1901/2006,

— den kliniska prövningens sponsor, för alla andra kliniska prövningar som avses i punkt 2.

Den som ansvarar för uppgiftsinlämningen får ett säkert användarkonto för att kunna ladda upp och redigera uppgifter i systemet. Denna person har endast tillgång till sina egna uppgifter. Uppgifterna förs in och underhålls i en säker del av systemet. Eventuell vidare bearbetning och offentliggörande av dessa uppgifter kontrolleras av läkemedelsmyndigheten.

Vissa av fälten för de protokollrelaterade uppgifterna kommer att användas för att beskriva bakgrunden till prövningen, vilket ska göra det lättare att presentera uppgifterna om resultaten. Motsvarande protokollrelaterade uppgifter kommer att laddas ned automatiskt från *EudraCT* till dessa fält om uppgifterna om resultaten lämnas via webbgränssnittet eller på en i förväg ifylld xml-fil. När uppgifterna om resultaten förs in kan uppgiftsfälten antingen uppdateras genom webbgränssnittet eller genom att en uppdaterad xml-fil med protokollrelaterade uppgifter laddas upp.

Vid andra uppgiftsfält än fritextfält finns vanligen ett fält för kommentarer. I kommentarfältet kan man lämna uppgifter som kompletterar innehållet i de fasta uppgiftsfälten. För de allra flesta kliniska prövningar borde strukturen på de insamlade uppgifterna vara ändamålsenlig, men om de nödvändiga uppgifterna inte kan lämnas via uppgiftsfälten kan kommentarfältet användas.

4.2 Bearbetning

I den säkra delen av systemet går det att göra en automatisk teknisk validering. Om oklarheter upptäcks i samband med valideringen kan uppgifterna inte föras in. Den som försöker föra in uppgifterna kommer i så fall att få en valideringsrapport med instruktioner om hur problemet ska lösas eller utredas.

Uppgifterna förs sedan in i *EudraCT*, och de uppgifter om kliniska prövningar som ska offentliggöras väljs ut med hjälp av tillämpliga regler och görs tillgängliga för allmänheten i EU:s register över kliniska prövningar i *Eudrapharm* (se punkt 5). De kommer att kopplas till de protokollrelaterade uppgifter som är tillgängliga i *EudraCT*.

Allmänheten har inte tillgång till den säkra modulen. De uppgifter om resultaten som förs in ersätter inte befintliga protokollrelaterade uppgifter som lagrats i *EudraCT*.

⁽⁹⁾ Se fotnot 7.

4.3 Frister

Uppgifterna om resultaten bör lämnas in inom de tidsfrister som anges i förordning (EG) nr 1901/2006 och de riktlinjer som avses i punkt 1, dvs. inom sex månader⁽¹⁰⁾ efter provningens slut om det rör sig om en pediatrik klinisk provning och inom ett år efter provningens slut i övriga fall⁽¹¹⁾.

Uppgifterna om resultaten bör helst lämnas in redan innan dessa frister går ut om de är tillgängliga. Detta är fallet exempelvis om resultaten redan har publicerats i vetenskapliga tidskrifter, eller om ett preliminärt slutdatum före provningens slut har fastställts.

Om den kliniska provningen avslutas i förtid bör det datumet betraktas som den kliniska provningens slut.

Endast en uppsättning uppgifter om resultaten kan lämnas för varje analys och provning som planerats. Om resultaten analyseras vid flera tillfällen bör var och en av dessa analyser lämnas in.

4.4 Språk

Uppgifterna om resultaten är huvudsakligen numeriska eller baseras på listor med standardvärden eller listor med terminologi.

I fritextfälten kommer att det att vara möjligt att skriva på fler än ett språk (bara det är något av EU:s officiella språk). I enlighet med WHO:s standard bör uppgifterna lämnas in på engelska för att det ska vara lättare att använda dem utanför EU. Dessutom kan uppgifterna lämnas in på något annat av de officiella EU-språken.

4.5 Uppdatering av uppgifter och uppföljande inlägg

Vissa protokollrelaterade uppgifter samt uppgifter om resultaten (t.ex. kontaktpunkter eller rekryteringssituationen) kommer att kunna uppdateras av den part som lämnar uppgifterna, och den uppdaterade informationen kommer att vara direkt tillgänglig för allmänheten förutsatt att inga problem uppstår vid de tekniska kontrollerna.

Varje version av de protokollrelaterade uppgifterna och uppgifterna om resultaten kommer att sparas. Nya versioner som lämnas in leder inte till att tidigare inlämnade versioner raderas, utan alla förändringar registreras.

4.6 Bestämmelser för resultat av tidigare avslutade kliniska provningar

4.6.1 Kliniska provningar som omfattas av direktiv 2001/20/EG

Om den kliniska provningen avslutades mindre än ett år innan den programmering som avses i punkt 6 slutförts, bör hela uppsättningen uppgifter om resultaten lämnas inom ett år efter det att programmeringen slutförts (se punkt 4.1).

Om den kliniska provningen avslutades minst ett år innan den programmering som avses i punkt 6 slutförts får uppgifterna om resultaten lämnas antingen som en hel uppsättning (se punkt 3) eller enligt metoden för kliniska provningar som omfattas av artikel 45 i förordning (EG) nr 1901/2006 (se nedan). Detta bör göras inom 24 månader från slutförandet av den programmering som avses i punkt 6.

4.6.2 Kliniska provningar som avses i förordning (EG) nr 1901/2006

För kliniska provningar som avses i artikel 45 i förordning (EG) nr 1901/2006 gäller andra rutiner för uppgiftsinlämningen. När det gäller dessa kliniska provningar kan de uppgifter om resultaten som är avsedda att offentliggöras lämnas till läkemedelsmyndigheten i form av en kopia av en artikel i en medicinsk tidskrift (med upphovsmannens tillstånd, som pdf-fil), i form av en sammanfattning i enlighet med bilaga I till vägledningen för ICH Topic E 3 (som pdf-fil) eller i form av något annat lämpligt dokument som innehåller samma uppgifter som sammanfattningen (som pdf-fil). Ett antal uppgiftsfält kommer att finnas i EudraCT för identifiering av den berörda kliniska provningen samt för att underlätta sökning och göra det möjligt att bifoga pdf-filer. Uppgifterna om resultaten bör lämnas in inom 24 månader från det att den programmering som avses i punkt 6 har slutförts.

Om den kliniska provningen ingår i ett godkänt pediatrik provningsprogram (artikel 41.1 i förordning (EG) nr 1901/2006) eller om det rör sig om en provning som sponsras av innehavaren av försäljningsgodkännandet och som avser användning i barnpopulationen av ett läkemedel som omfattas av ett försäljningsgodkännande (artikel 46 i förordning (EG) nr 1901/2006) och denna provning avslutades innan den programmering som avses i punkt 6 slutförts, bör hela uppsättningen uppgifter om resultaten lämnas in inom ett år efter det att programmeringen slutförts (se punkt 4.1).

4.7 Bristande efterlevnad av bestämmelserna samt felaktigheter

Medlemsstaterna bör kontrollera att uppgifter om resultaten av de kliniska provningar som de godkänt lämnas in till läkemedelsmyndigheten.

Om inga uppgifter om resultaten av pediatrik provningar har lämnats in nio månader efter provningens slut (se punkt 4.3) eller 15 månader för andra kliniska provningar kommer detta att noteras. Dessa uppgifter kommer att vara tillgängliga för allmänheten. Den kliniska provningens förväntade längd uppges vid ansökan om tillstånd för provningen. När den kliniska provningen har avslutats meddelas detta genom ett särskilt formulär som finns för detta ändamål.

De offentliggjorda uppgifterna ska vid behov korrigeras av den part som lämnat in uppgifterna, ibland på begäran av myndigheten.

⁽¹⁰⁾ Punkt 2.2.2. i riktlinje 2009/C28/01.

⁽¹¹⁾ Se punkt 4 i de detaljerade riktlinjerna CT-1 för närmare information om provningens slut.

Om det vid en granskning av att principerna för god klinisk sed har iakttagits visar sig att det finns vägande skäl att ifrågasätta uppgifternas riktighet och tillförlitlighet ska läkemedelsmyndigheten omedelbart underrättas.

Läkemedelsmyndigheten kommer att kunna

- ta bort uppgifterna så att allmänheten inte har tillgång till dem,
- påpeka att uppgifterna om resultaten eventuellt inte är giltiga eftersom principerna om god klinisk sed inte har iakttagits, eller
- lägga till en kommentar i de allmänt tillgängliga uppgifterna, om detta är nödvändigt för att korrigera uppgifterna eller följa kraven i lagstiftningen.

5. PRESENTATION AV UPPGIFTER OM RESULTAT FÖR ALLMÄNHETEN

De uppgifter som lämnats in om resultaten offentliggörs genom EU:s register över kliniska prövningar i Eudrapharm, i enlighet med riktlinjer som anges i punkt 1. Det är alltså endast uppgifter om resultaten av andra än pediatrika kliniska prövningar som inte offentliggörs.

Uppgifterna offentliggörs inom 15 arbetsdagar från det att en giltig uppsättning uppgifter har lämnats in.

Uppgifterna om resultaten av varje klinisk prövning kopplas till motsvarande protokollrelaterade uppgifter som redan lagras i systemet.

Om uppgifterna uppdateras vid en senare inlämning (se punkt 4.5) kommer allmänheten först att se den senaste versionen, om inget annat bestäms, men de kan också se tidigare versioner.

Uppgifterna kommer att kunna läsas direkt på webbplatsen, men kommer även att finnas i ett sådant format att de kan skrivas ut eller laddas ner.

Webbgränssnittet kommer att göra det enklare att söka och bläddra i samt läsa de offentliga uppgifterna om kliniska prövningar och resultaten av dem.

6. GENOMFÖRANDE

Denna vägledning börjar gälla så snart programmeringen av de relevanta databaserna har slutförts.

Läkemedelsmyndigheten kommer att meddela när detta har skett.