

**Directriz de la Comisión — Orientaciones sobre el registro y la publicación de información relativa a los resultados de ensayos clínicos en relación con la aplicación del artículo 57, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 726/2004 y el artículo 41, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 1901/2006**

(2012/C 302/03)

### 1. CONTEXTO

El presente documento de orientación expone aspectos de la aplicación del artículo 57, apartado 2, párrafo tercero, del Reglamento (CE) n° 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos <sup>(1)</sup>, y del artículo 41, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 1901/2006, sobre medicamentos para uso pediátrico <sup>(2)</sup>.

Aborda el registro y la publicación de información sobre los resultados de los ensayos clínicos, en aplicación de la legislación de la UE destinada a hacer públicos los resultados de los ensayos clínicos, un objetivo que se mantiene en la propuesta de la Comisión de un Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE <sup>(3)</sup>. El presente documento ofrece también orientaciones sobre la manera de abordar el incumplimiento y la falta de exactitud de los datos.

Completa los siguientes documentos de orientación de la Comisión:

- Directriz 2010/C82/01 sobre la presentación a las autoridades competentes de la solicitud de autorización de un ensayo clínico de un medicamento para uso humano, la notificación de modificaciones relevantes y la comunicación de finalización del ensayo (en lo sucesivo, «directrices detalladas CT-1») <sup>(4)</sup>, y, en particular, el punto 4.3,
- Directriz 2008/C168/02 sobre los campos de datos que figuran en la base de datos de ensayos clínicos prevista en el artículo 11 de la Directiva 2001/20/CE y que deben incluirse en la base de datos sobre medicamentos prevista en el artículo 57 del Reglamento (CE) n° 726/2004 <sup>(5)</sup> y, en particular, sus apartados 3 a 5; y
- Directriz 2009/C28/01 relativa a la información sobre ensayos clínicos pediátricos que debe introducirse en la base de datos de la UE sobre ensayos clínicos (EudraCT) y a la información que debe hacer pública la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de conformidad con el artículo 41 del Reglamento (CE) n° 1901/2006 <sup>(6)</sup>, y, en particular, sus puntos 3.2 a 3.4 y 5.

<sup>(1)</sup> DO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

<sup>(2)</sup> DO L 378 de 27.12.2006, p. 1.

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

<sup>(4)</sup> DO C 82 de 30.3.2010, p. 1.

<sup>(5)</sup> DO C 168 de 3.7.2008, p. 3.

<sup>(6)</sup> DO C 28 de 4.2.2009, p. 1.

Dichos documentos de orientación de la Comisión han sido precisados por dos directrices técnicas de ejecución publicadas en EudraLex (Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea) sobre la Lista de campos de EudraCT que deben hacerse públicos para los ensayos clínicos pediátricos, de conformidad con el artículo 41 del Reglamento (CE) n° 1901/2006, así como la Lista de campos de la base de datos sobre ensayos clínicos «EudraCT» que deben hacerse públicos, de conformidad con el artículo 57, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 726/2004 <sup>(7)</sup>.

### 2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El presente documento de orientación se refiere al registro y la publicación de los ensayos clínicos definidos en el artículo 2, letra a), de la Directiva 2001/20/CE, que presenten al menos una de las características siguientes:

- el ensayo clínico está, o ha estado, regulado por la Directiva 2001/20/CE, que entró en vigor antes del 1 de mayo de 2004 (con respecto al registro de información sobre los resultados de ensayos clínicos ya concluidos, véase el punto 4.6.1); esto significa que al menos un centro de investigación está ubicado en la Unión Europea o en un Estado contratante del Espacio Económico Europeo,
- el ensayo clínico forma parte de un plan de investigación pediátrica, incluso cuando el centro de investigación está ubicado fuera de la Unión Europea <sup>(8)</sup>,
- el ensayo clínico se inscribe en el ámbito de aplicación del artículo 45 del Reglamento (CE) n° 1901/2006,
- el ensayo clínico se inscribe en el ámbito de aplicación del artículo 46 del Reglamento (CE) n° 1901/2006.

### 3. CONTENIDO DE LA INFORMACIÓN SOBRE LOS RESULTADOS QUE DEBE REGISTRARSE

La información sobre los resultados debe registrarse de conformidad con la presente directriz para todos los ensayos clínicos a que se refiere el punto 2.

El contenido de dicha información se establece en la Directriz 2009/C28/01. La información contenida en la misma se aplica a los ensayos clínicos, tanto pediátricos como no pediátricos.

Las directrices técnicas de ejecución relativas al formato de los campos de datos (conjunto completo de datos) se publican en

<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> Artículo 41, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 1901/2006.

un documento separado en EudraLex y completan los dos directrices técnicas de ejecución sobre la Lista de campos de EudraCT que deben hacerse públicos para los ensayos clínicos pediátricos, de conformidad con el artículo 41 del Reglamento (CE) n° 1901/2006, así como sobre la Lista de campos de la base de datos sobre ensayos clínicos «EudraCT» que deben hacerse públicos, de conformidad con el artículo 57, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 726/2004<sup>(9)</sup>.

Los campos de datos que figuran en dichas directrices técnicas detalladas tienen en cuenta los esfuerzos de armonización a escala internacional. El contenido de los campos de datos se mantiene idéntico al de la base de datos «clinicaltrials.gov» de los Estados Unidos, con excepciones limitadas a fin de tener en cuenta determinadas particularidades, como el plan de investigación pediátrica de la UE, la evolución de los cambios en las bases de datos internacionales o las iniciativas internacionales de armonización.

#### 4. MODALIDADES DE REGISTRO Y TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN SOBRE LOS RESULTADOS

El promotor, el destinatario de la decisión relativa a un plan de investigación pediátrica o el titular de la autorización de comercialización que registre información sobre los resultados en la base de datos europea a que se refiere el artículo 11, apartado 1, de la Directiva 2001/20/CE («EudraCT») cumple lo dispuesto en el artículo 41, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 1901/2006. Por otra parte, este registro se considera la presentación a las autoridades nacionales competentes del informe resumido del ensayo clínico como parte de la comunicación de finalización del mismo conforme a lo dispuesto en el punto 4.3 de las directrices detalladas CT-1. La publicación de la información sobre los resultados (véase el punto 5) se considera la comunicación al Comité Ético tal como se establece en el punto 4.2.1 de las directrices detalladas CT-1.

##### 4.1. Registro de datos

La información sobre los resultados se registra en EudraCT, bien directamente introduciendo los datos a través de una interfaz web facilitada por la Agencia Europea de Medicamentos («la Agencia»), cargando un fichero XML a través de la interfaz web, o utilizando tecnología de pasarela. Los datos se registran en un módulo seguro de EudraCT.

La información debe proporcionarse con arreglo a un esquema XML establecido y publicado por la Agencia.

La información la registra:

- el destinatario de la decisión relativa al plan de investigación pediátrica, cuando el ensayo clínico forme parte de un plan de este tipo;

<sup>(9)</sup> Véase la nota a pie de página 7.

- el titular de la autorización de comercialización, cuando el ensayo clínico esté incluido en el ámbito de aplicación de los artículos 45 y 46 del Reglamento (CE) n° 1901/2006;
- el promotor del ensayo clínico para todos los demás ensayos clínicos a que se refiere el punto 2.

A tal fin, el responsable de registrar la información dispone de una cuenta segura, que permite descargar y editar estos datos en el sistema, y es el único que puede acceder a sus propios datos. Este acceso permite el registro y el mantenimiento de los datos en una parte segura del sistema. La Agencia controlará el procesamiento y la publicación posteriores de esta información.

Determinados campos de datos relacionados con el protocolo se utilizarán para presentar el contexto del ensayo, lo que facilita la presentación de la información sobre los resultados. La información relativa al protocolo correspondiente se cargará automáticamente desde EudraCT a estos campos, cuando la información sobre los resultados se presente a través de la interfaz web o descargando un fichero XML previamente cumplimentado. Cuando se registre información sobre los resultados, estos campos podrán actualizarse por medio de la interfaz web o enviando un fichero XML actualizado con información relativa al protocolo.

En general, se presenta un campo de observaciones vinculado a los campos de datos que no sean de texto libre; su objetivo es poder introducir información complementaria al contenido de los campos fijos. La estructura de los datos recogidos se adapta a la gran mayoría de ensayos clínicos; sin embargo, puede utilizarse el campo de observaciones cuando los campos de datos no se adapten adecuadamente a la información requerida.

##### 4.2. Tratamiento de los datos

En la parte segura del sistema puede efectuarse una validación técnica automatizada. En caso de que se detecte algún problema, el registro de la información se bloquea. Se facilitará un informe de validación al responsable del registro con instrucciones sobre la forma de resolver o clarificar los problemas.

Los datos se introducen a continuación en EudraCT y la información que va a publicarse sobre los ensayos clínicos se selecciona con arreglo a las normas operativas aplicables publicadas en el Registro de ensayos clínicos de la UE de EudraPharm (véase el punto 5). Estarán vinculadas a los datos relativos al protocolo, en la medida en que estos últimos estén disponibles en EudraCT.

El público no tiene acceso al módulo de seguridad. El registro de la información sobre los resultados no sustituye la información existente sobre el protocolo, que se almacena en EudraCT.

### 4.3. Plazos

La información sobre los resultados debe registrarse en los plazos establecidos en el Reglamento (CE) n° 1901/2006 y en las directrices contempladas en el punto 1, es decir, en lo que se refiere a los ensayos clínicos pediátricos, en un plazo de seis meses<sup>(10)</sup> y, en los demás casos, en el plazo de un año a partir de la finalización del ensayo<sup>(11)</sup>.

Se recomienda que, en caso de estar disponibles, los datos sobre los resultados se registren antes de dichos plazos, por ejemplo, cuando los resultados hayan sido ya publicados en revistas científicas o se haya establecido una fecha de finalización previa antes del final del ensayo.

Si el ensayo clínico concluye anticipadamente, dicha fecha debe considerarse el final del ensayo.

Solo podrá presentarse un conjunto de datos sobre los resultados para cada análisis y ensayo previstos. Si el resultado se ha analizado en varias ocasiones, deberá registrarse cada uno de estos análisis.

### 4.4. Lenguas

La información sobre los resultados es, en gran medida, numérica o se basa en definiciones de una lista de valores que utiliza opciones predefinidas o listas terminológicas.

En los campos de texto libre, el sistema permite utilizar más de una lengua (de las lenguas oficiales de la UE). De conformidad con la norma de la OMS y a fin de facilitar un uso internacional fuera de la UE, la información deberá registrarse en inglés, además de en cualquier otra lengua oficial de la UE.

### 4.5. Actualizaciones de datos y registro posterior

El responsable del registro podrá actualizar parte de la información relativa al protocolo, así como la información sobre los resultados (por ejemplo, puntos de contacto para más información o estatuto de inscripción), de manera que la información actualizada esté directamente disponible en el dominio público, siempre y cuando se cumplan los controles técnicos.

Las nuevas versiones de la información relativa al protocolo y a los resultados deben almacenarse y su registro no dará lugar a la eliminación de las versiones anteriores, lo que permite hacer un seguimiento de las modificaciones.

### 4.6. Disposiciones relativas a los resultados de los ensayos clínicos ya concluidos

#### 4.6.1. Ensayos clínicos incluidos en el ámbito de la Directiva 2001/20/CE

La información sobre los resultados de los ensayos clínicos que hayan finalizado menos de un año antes de la conclusión de la programación a que se refiere el punto 6 se registrará en el

plazo de un año después de que concluya la programación, utilizando el conjunto completo de datos (véase el punto 4.1)

La información sobre los resultados de los ensayos clínicos que hayan finalizado un año o más antes de la conclusión de la programación a que se refiere el punto 6 podrá registrarse utilizando el conjunto total de datos (véase el punto 3) o utilizando el método de ensayos clínicos previsto en el artículo 45 del Reglamento (CE) n° 1901/2006 (véase más adelante). Esto debe hacerse en un plazo de veinticuatro meses a partir de la conclusión de la programación a que se refiere el punto 6.

#### 4.6.2. Ensayos clínicos incluidos contemplados en el Reglamento (CE) n° 1901/2006

Podrá utilizarse otro método de registro para los ensayos clínicos a que se refiere el artículo 45 del Reglamento (CE) n° 1901/2006. La transmisión a la Agencia de la información sobre los resultados de estos ensayos a efectos de su publicación podrá hacerse en forma de copia, autorizada por el titular de los derechos de autor, de un artículo de una publicación médica (en formato PDF), en forma de sinopsis conforme a lo establecido en el anexo I de la Directriz ICH Topic E3 (en formato PDF) o cualquier otro tipo de documento que contenga dicha información (en formato PDF). En estos casos, se establecerá un conjunto de campos en EudraCT para identificar el ensayo clínico en cuestión, facilitar la búsqueda y poder adjuntar el fichero PDF. Esta información sobre los resultados debe registrarse antes de transcurridos veinticuatro meses de la conclusión de la programación mencionada en el punto 6.

La información sobre los resultados de los ensayos clínicos incluidos en un plan de investigación pediátrica aprobado [artículo 41, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 1901/2006] y de los ensayos promovidos por el titular de la autorización de comercialización que conlleven la administración a niños de un medicamento autorizado [artículo 46 del Reglamento (CE) n° 1901/2006] y que hayan finalizado antes de la conclusión de la programación contemplada en el punto 6 se registrará antes de transcurrido un año de la conclusión de la programación, utilizando el conjunto total de datos (véase el punto 4.1).

### 4.7. No conformidad e inexactitud de los datos

Los Estados miembros deben verificar que la información sobre los resultados de los ensayos clínicos que han autorizado se registre en la Agencia.

Se indicarán los ensayos clínicos cuyos resultados no se hayan registrado nueve meses después de haber finalizado el ensayo (véase el punto 4.3) en el caso de los ensayos pediátricos y quince meses en el caso de los demás ensayos. Esta información debe hacerse pública. La duración prevista del ensayo se introduce en el momento de la solicitud de ensayo clínico. La finalización real del ensayo se notifica a través del correspondiente formulario de declaración.

Todas las correcciones de la información publicada deberá hacerlas el responsable de registrar dicha información, a veces a petición de la Agencia.

<sup>(10)</sup> La sección 2.2.2 de la Directriz 2009/C28/01.

<sup>(11)</sup> En lo que respecta al término «finalización del ensayo», véase la sección 4 de las directrices detalladas CT-1.

Cuando los controles del cumplimiento de las buenas prácticas clínicas (BPC) pongan de manifiesto la existencia de serias dudas sobre la exactitud o fiabilidad de los datos sobre los resultados, se informará inmediatamente de ello a la Agencia.

La Agencia se reserva el derecho de

- impedir el acceso público a la información,
- advertir que la información sobre los resultados puede no ser válida debido a la no conformidad con las BPC; o
- incluir en el registro público un aviso con respecto a la exactitud de los datos o el cumplimiento de los requisitos reglamentarios, siempre que sea necesario.

#### **5. PRESENTACIÓN AL PÚBLICO DE LA INFORMACIÓN RELATIVA A LOS RESULTADOS**

La información registrada sobre los resultados se hace pública a través del Registro de ensayos clínicos de la UE de EudraPharm, de conformidad con los documentos de orientación de la Comisión mencionados en el punto 1; solo la información relativa a los resultados de los ensayos clínicos no pediátricos de la Fase I no se publica.

La información sobre los resultados debe hacerse pública en un plazo de quince días hábiles a partir del registro de un conjunto válido de datos.

La información sobre los resultados de cada ensayo clínico está vinculada a la correspondiente información sobre el protocolo, que ya está almacenada en el sistema.

En lo que respecta al registro posterior (véase el punto 4.5), por defecto se podrá acceder en primer lugar a la versión actual, pero las versiones anteriores también podrán ser consultadas por el público.

Además de ser legibles en la web, los datos también estarán disponibles en un formato impreso y en un formato que permita su descarga.

La interfaz web proporcionará herramientas para facilitar la navegación, la búsqueda y la lectura de la información pública sobre los ensayos clínicos y sus resultados.

#### **6. APLICACIÓN**

El presente documento de orientación será aplicable tan pronto como concluya la programación de las bases de datos pertinentes.

La Agencia hará pública la conclusión de la programación.

---