

En virtut d'això, disposo:

Article únic. *Modificació del Reial decret 177/2003.*

Es modifica el Reial decret 177/2003, de 14 de febrer, pel qual es regulen les organitzacions d'operadors del sector oleícola, de la manera següent:

U. L'article 1 queda redactat de la manera següent:

«Article 1. *Objecte.*

Aquest Reial decret té per objecte la regulació de les organitzacions d'operadors del sector de l'oli d'oliva, en el marc del que disposa el Reglament (CE) 1334/2002 de la Comissió, de 23 de juliol de 2002, pel qual s'estableixen disposicions d'aplicació del Reglament (CE) 1638/98 del Consell, en el que es refereix als programes d'activitats de les organitzacions d'operadors del sector oleícola en les campanyes de comercialització 2002/2003, 2003/2004 i 2004/2005.»

Dos. S'afegeix un segon paràgraf a l'article 3, amb la redacció següent:

«No obstant això, per als fins de l'autorització exclusivament per a la campanya de comercialització 2004/2005, la data límit és el 30 de setembre de 2004.»

Tres. El primer paràgraf de l'apartat primer de l'article 6 queda redactat de la manera següent:

«1. D'acord amb el que disposa el Reglament (CE) 1873/2002 del Consell, de 14 d'octubre, que fixa per a les campanyes 2002/2003 i 2003/2004 els límits del finançament comunitari dels programes d'activitats de les organitzacions reconegudes d'agents del sector oleícola previst en el Reglament (CE) 1638/98, es reserven, tant per als programes d'activitats que comprenquin les campanyes de comercialització 2002/2003 i 2003/2004, com per als programes d'activitats de la campanya 2004/2005, els percentatges següents de l'ajuda a la producció d'oli d'oliva per als destins que s'especifiquen a continuació:»

Quatre. L'apartat 2 i el primer paràgraf de l'apartat 3 de l'article 7 queden redactats de la manera següent:

«2. Les organitzacions d'operadors que vulguin obtenir finançament per als seus programes d'activitats, inclòs el finançament nacional si s'escau, abans del 31 de maig de 2003 en el cas dels programes d'activitats que comprenquin les campanyes de comercialització 2002/2003 i 2003/2004 i abans del 30 de setembre de 2004 per als programes d'activitats de la campanya 2004/2005, han de presentar una sol·licitud de finançament per a un sol programa d'activitats davant l'autoritat competent per a l'aprovació provisional d'aquest i hi han de fer constar les dades establertes a l'apartat 2 de l'article 5 del Reglament (CE) 1334/2002.»

«3. La comunitat autònoma corresponent ha de remetre, amb l'antelació suficient i com a molt tard abans de l'1 de juliol de 2003 per als programes d'activitats que cobreixin les campanyes de comercialització 2002/2003 i 2003/2004 i abans del 10 d'octubre de 2004 per als programes d'activitats de la campanya 2004/2005, les sol·licituds i còpia de la documentació aportada corresponent als programes que ha aprovat provisionalment a la Direcció General d'Agricultura perquè aquesta els elevi, juntament amb els que ha aprovat provisionalment la mateixa Direcció General, a la Comissió per a l'anàlisi i el seguiment dels programes d'activitats de les organitzacions d'operadors del sector oleícola.»

Cinc. L'apartat 5 de l'article 8 queda redactat de la manera següent:

«5. La Comissió per a l'anàlisi i el seguiment dels programes d'activitats de les organitzacions d'operadors del sector oleícola ha d'eleva una proposta a la Conferència Sectorial d'Agricultura i Desenvolupament Rural, perquè aquesta, abans del 31 de juliol de 2003 per als programes d'activitats que cobreixin les campanyes de comercialització 2002/2003 i 2003/2004 i abans del 31 d'octubre de 2004 per als programes d'activitats de la 2004/2005, aprovi definitivament els programes d'activitats i determini el finançament corresponent dels fons, tant comunitaris com nacionals.»

Sis. L'apartat 3 de l'article 10 queda redactat de la manera següent:

«3. Abans del 31 de gener de 2005 per als programes d'activitats que comprenquin les campanyes de comercialització 2002/2003 i 2003/2004 i del 31 de gener de 2006 per als programes de la campanya 2004/2005, les organitzacions d'operadors del sector oleícola han de presentar, davant l'òrgan competent per a l'aprovació provisional dels programes d'activitats, una sol·licitud que contingui com a mínim les dades de l'annex III, per al cobrament del finançament comunitari i nacional corresponent. La sol·licitud ha d'anar acompanyada de la documentació que estableix l'apartat 2 de l'article 9 del Reglament (CE) 1334/2002.»

Set. En els annexos I i II, punt V, la menció a la data queda redactada de la manera següent:

«..., ... de/d' ... de 200...»

Vuit. A l'annex I, a l'encapçalament de la tercera columna del quadre titulat «Relació de productors de l'apartat d) de l'annex I», s'hi afegeix la frase:

«Mitjana de la producció (kg) Camp 2000/01, 2001/02 i 2002/03, en el cas de sol·licitud de reconeixement exclusivament per a la campanya 2004/05.»

Disposició final única. *Entrada en vigor.*

Aquesta Ordre entra en vigor l'endemà de la publicació en el «Butlletí Oficial de l'Estat».

Madrid, 10 de setembre de 2004.

ESPINOSA MANGANA

MINISTERI DE LA PRESIDÈNCIA

15988 *ORDRE PRE/2938/2004, de 7 de setembre, per la qual es desplega el Reial decret 109/1995, de 27 de gener, sobre medicaments per a ús veterinari pel que fa a la qualificació de productes en fase de recerca clínica i realització d'assajos clínics amb medicaments per a ús veterinari.* («BOE» 220, d'11-9-2004.)

L'article 41 del Reial decret 109/1995, de 27 de gener, sobre medicaments per a ús veterinari, estableix el procediment per a la qualificació dels productes en fase de recerca clínica, la intervenció de les autoritats sanitàries en aquesta i l'aplicació posterior en assajos clínics amb animals.

Així mateix, el títol III del mateix Reial decret, «Dels assajos clínics veterinaris», estableix que, per fer un assaig clínic amb animals, aquest l'han d'autoritzar prèviament les autoritats sanitàries competents.

El procediment per al desenvolupament de les diferents fases per a l'estudi i, si s'escau, l'autorització de les sol·licituds de qualificació d'un producte com a producte en fase de recerca clínica i per autoritzar la realització d'assajos clínics veterinaris, demanen un desplegament que es porta a terme mitjançant aquesta Ordre.

Aquesta Ordre es dicta a l'empara del que estableix la disposició final segona del Reial decret 109/1995, de 27 de gener, sobre medicaments per a ús veterinari, i per tramitar-la han estat escoltats els sectors afectats.

En virtut d'això, amb l'aprovació prèvia del ministre d'Administracions Públiques, i a proposta de les ministres d'Agricultura, Pesca i Alimentació, i de Sanitat i Consum, dispo:

CAPÍTOL I

Article 1. Àmbit d'aplicació.

Aquesta Ordre és aplicable als assajos clínics amb medicaments d'ús veterinari que es facin en territori espanyol, i a les sol·licituds de qualificació d'un producte de producte en fase de recerca clínica veterinària.

Article 2. Definicions.

a) Producte en fase de recerca clínica veterinària (PIV): Als efectes del que preveu la present disposició, és el qualificat com a tal per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, destinat únicament a ser utilitzat per experts per a la recerca en l'àmbit d'un assaig clínic.

b) Assaig clínic veterinari: Valoració experimental d'una substància o medicament, a través de la seva administració o aplicació a l'espècie de destinació, o a una categoria particular d'aquesta, a la qual es pretén destinar el futur tractament, orientat a confirmar quan es consideri oportú els efectes farmacodinàmics i/o farmacocinètics, i/o establir l'eficàcia per a una indicació terapèutica i/o conèixer el perfil de les seves reaccions adverses i establir la seguretat i/o tolerància en les condicions normals d'ús.

c) Promotor d'un producte en fase de recerca clínica veterinària: És la persona física o jurídica que signa la sol·licitud d'autorització adreçada a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, responsable de garantir la qualitat del producte, la seva aptitud per a la recerca en les indicacions proposades i que el Pla de recerca es porti a terme en les condicions en què s'hagi autoritzat.

d) Promotor d'un assaig clínic: És la persona física o jurídica que pren la responsabilitat d'iniciar, gestionar i finançar un assaig clínic.

e) Monitor: Persona responsable de supervisar un assaig clínic i d'assegurar-se que es fan, es documenten i es redacten els informes de conformitat amb el protocol de l'estudi, els procediments normalitzats de treball (PNT), les bones pràctiques clíniques (GCP) i els requisits legals exigits per la normativa.

f) Investigador principal: Veterinari responsable de tots els aspectes relacionats amb la realització d'un assaig en l'emplaçament de l'assaig esmentat.

g) Protocol de l'assaig: Document elaborat per l'investigador i pel promotor que descriu de forma completa l'objectiu, el disseny, la metodologia, les consideracions estadístiques i l'organització de l'assaig. El protocol de l'assaig pot motivar la realització de l'assaig clínic.

h) Consentiment informat: Document pel qual el propietari de l'animal o el seu representant accepten de forma voluntària la participació d'un animal de la seva propietat en un assaig clínic veterinari, després d'haver estat degudament informat dels aspectes rellevants d'aquest.

CAPÍTOL II

Producte en fase de recerca clínica veterinària

Article 3. Qualificació d'un producte de producte en fase de recerca clínica.

Poden ser qualificats de productes en fase de recerca clínica:

a) Les entitats químiques/biològiques no incloses com a principi actiu en especialitats farmacèutiques/biològiques d'ús veterinari registrades a Espanya.

b) Els productes les característiques dels quals els diferenciïn substancialment de les conegudes fins ara (espècies de destinació, indicacions, vies d'administració o, en general, condicions d'ús que impliquin una innovació rellevant).

S'exceptuen de la qualificació de productes en fase de recerca clínica:

Els principis actius inclosos en especialitats farmacèutiques registrades mitjançant un procediment centralitzat i,

Els nous medicaments que continguin principis actius ja inclosos en especialitats farmacèutiques d'ús veterinari autoritzades i no es diferenciïn substancialment de les característiques conegudes fins ara. En aquest cas, juntament amb la sol·licitud del primer assaig clínic s'ha de presentar una sol·licitud d'identificació del producte.

Article 4. Sol·licitud de qualificació d'un producte de producte en fase de recerca clínica.

La sol·licitud d'autorització d'un producte de producte en fase de recerca clínica s'ha d'ajustar al model publicat com a annex I.

Les sol·licituds s'han de presentar en el Registre de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris o per qualsevol dels mitjans que preveu l'article 38.4 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú.

A la sol·licitud de qualificació d'un producte de producte en fase de recerca clínica, s'hi ha d'adjuntar la documentació següent:

1. Documentació tècnica.

1.1 En el cas de medicaments farmacològics, s'han de documentar i aportar dades i proves que garanteixin la qualitat quimicofarmacèutica del producte, que permetin establir el perfil farmacològic i toxicològic, la seguretat per als animals, i indirectament per a l'home i el medi ambient, els estudis preclínic i clínic necessaris per fer la recerca clínica en les indicacions proposades i establir un temps d'espera, quan els assajos es facin en explotacions d'animals, els productes de les quals es puguin destinar al consum humà.

1.2 Si es tracta de medicaments immunològics, s'ha de documentar i aportar dades i proves que garanteixin la qualitat del producte, que permetin establir la seva innocuïtat i seguretat per als animals i indirectament per a l'home i el medi ambient i els estudis previs d'eficàcia necessaris per realitzar la investigació clínica en les indicacions proposades.

2. Pla de recerca clínica. L'extensió de la informació requerida depèn del pla de recerca proposat, de la novetat del producte, dels riscos previsibles, dels coneixements previs sobre el producte o de la indicació en estudi.

3. Justificant acreditatiu de l'abonament de la taxa corresponent.

Article 5. *Resolució.*

El termini per a la resolució d'una sol·licitud d'autorització d'un producte de producte en fase de recerca clínica és d'un mes, a comptar de la data de presentació d'una sol·licitud vàlida.

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot demanar al sol·licitant els informes o la documentació complementària que consideri necessària per a la resolució de la sol·licitud; això produeix la suspensió del còmput del termini fins al moment en què es produeixi l'evacuació dels informes o la presentació de la documentació sol·licitada.

Si la resolució és positiva, a més del que estableix la Llei 30/1992, s'hi han de fer constar els aspectes següents:

- Composició del producte.
- La/Les espècie/s de destinació.
- Les indicacions concretes del producte que han de ser objecte de recerca clínica, incloent-hi la via d'administració, la pauta posològica i la forma farmacèutica.
- El temps d'espera, encara que sigui nul, si es tracta d'assajos en explotacions animals els productes de les quals es poden destinar al consum humà.

La durada de la validesa de la qualificació d'un producte de producte en fase de recerca clínica és de quatre anys, llevat que en la resolució s'hi indiqui una durada més petita, i sense perjudici de la renovació ulterior o pròrroga,

En el cas particular dels medicaments d'ús veterinari d'origen biològic, s'ha de donar trasllat de la sol·licitud al Ministeri d'Agricultura, Pesca i Alimentació, que ha d'emetre un informe motivat, amb caràcter vinculant, dins el termini d'un mes previst per a la resolució de la sol·licitud.

Si hi ha raons en matèria de sanitat animal que impedeixin la qualificació d'un producte de producte en fase de recerca clínica, l'informe previst en el paràgraf anterior s'ha de remetre al Comitè d'Avaluació de Medicaments per a ús veterinari per a la seva adopció per part del Comitè esmentat.

Article 6. *Obligacions del promotor.*

El promotor està obligat a iniciar, dins el termini d'un any a partir de la data d'autorització del producte com a producte en fase de recerca clínica, almenys un dels assajos clínics que preveu el pla de recerca.

El promotor ha d'elaborar un informe final de tot l'estudi, amb una descripció detallada, en el qual s'hi ha d'incloure una avaluació dels aspectes clínics, científics i estadístics de l'estudi.

L'informe ha de seguir el format establert per al protocol. Qualsevol element adicional, esborrat o corregit en aquest informe final l'han de fer els autors en forma d'esmena, que han de signar. Aquesta esmena ha d'identificar clarament quina part de l'informe ha estat afegida, esborrada o modificada, i les raons que en justifiquen la modificació.

En cas que l'assaig es faci amb un producte en fase de recerca clínica s'ha d'elaborar aquest informe encara que aquest no s'arribi a completar.

Article 7. *Renovació de la qualificació d'un producte de producte en fase de recerca clínica.*

Transcorreguts quatre anys des de l'autorització, es pot sol·licitar la renovació de la qualificació d'un producte de producte en fase de recerca clínica. El sol·licitant ha de justificar la necessitat de renovació.

La renovació s'entén concedida si, transcorreguts quinze dies a comptar de la data de presentació d'una sol·licitud vàlida, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris no comunica objeccions motivades al sol·licitant.

Article 8. *Modificació de la qualificació d'un producte de producte en fase de recerca clínica.*

Es consideren modificacions que requereixen autorització expressa de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris:

- Les que afectin:
 - Les condicions autoritzades fins en aquell moment.
 - Noves indicacions.
 - Suposin modificació de la posologia i durada del tractament, que puguin afectar el temps d'espera.
 - Suposin modificació del programa de vacunació recomanat (dosi, pauta, etc.).
- Que impliquin una espècie nova de destinació.
- Que impliquin una nova via d'administració del producte.

La sol·licitud de modificació s'ha d'adreçar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i s'ha de tramitar pel procediment que preveu l'article 5 d'aquesta disposició.

La resta de les modificacions no incloses en els apartats anteriors s'ha de posar en coneixement de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Totes les modificacions s'han de justificar i acompanyar de la documentació pertinent.

Un canvi en la composició del producte, llevat que es justifiqui, ha de ser objecte d'una nova sol·licitud.

Article 9. *Suspensió de la qualificació d'un producte de producte en fase de recerca clínica.*

La qualificació d'un producte de producte en fase de recerca clínica es pot suspendre:

- A petició del promotor.
- Per decisió motivada de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris:
 - Si es dóna alguna de les causes que estableix l'article 46 de la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament.
 - Quan deixi d'estar justificada la qualificació esmentada.

CAPÍTOL III

Intervenció administrativa en assajos clínics amb medicaments per a ús veterinari

Article 10. *Autorització per a la realització d'un assaig clínic veterinari.*

Tots els assajos clínics que es facin fora de l'àmbit de laboratori, amb una substància qualificada de producte en fase de recerca clínica, o bé amb una especialitat veterinària ja registrada a Espanya, però que prevegin condicions diferents de les autoritzades, com poden ser una espècie nova de destinació, una indicació terapèutica

nova o dosificacions noves, o amb un medicament nou, que no demani qualificació de producte en fase de recerca clínica, però sí identificació del producte, estan sotmesos a autorització prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Article 11. *Sol·licitud d'autorització d'assaig clínic.*

La sol·licitud d'autorització d'un assaig clínic s'ha d'ajustar al model publicat com a annex II d'aquesta Ordre.

Les sol·licituds s'han de presentar en el Registre de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris o per qualsevol dels mitjans que preveu l'article 38.4 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú.

A la sol·licitud d'autorització d'un assaig clínic s'hi ha d'adjuntar la documentació següent:

1. Protocol de l'assaig.
2. Consentiment informat o compromís de la seva presentació abans de l'inici de l'assaig.
3. Document acreditatiu de l'assegurament de l'assaig o compromís de la seva presentació abans de l'inici d'aquest.
4. Justificant acreditatiu d'abonament de la taxa corresponent.

Article 12. *Resolució.*

El termini per a la resolució d'una sol·licitud d'autorització d'un assaig clínic és de trenta dies naturals, a comptar de la data de presentació d'una sol·licitud vàlida.

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot demanar al sol·licitant els informes o la documentació complementària que consideri necessaris per a la resolució de la sol·licitud; això produeix la suspensió del còmput del termini fins al moment en què es produeixi l'evacuació dels informes o la presentació de la documentació sol·licitada.

En cas que sigui necessari, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot acordar una ampliació del termini de resolució en quinze dies naturals.

S'ha de donar trasllat de la resolució al promotor i a les comunitats autònomes implicades.

Article 13. *Condicions d'autorització.*

En la resolució d'un assaig clínic es fixa el termini i les condicions per a la seva realització.

En el cas d'assajos amb animals productors d'aliments destinats al consum humà, a l'autorització s'hi ha d'adjuntar la indicació sobre la destinació que se'ls ha de donar.

Transcorregut el termini per a la seva realització, el promotor pot instar una pròrroga de la vàlidesa, i ha de comunicar aquest punt a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. A aquesta comunicació s'hi ha d'adjuntar el compromís escrit que no es produirà cap modificació de les condicions autoritzades.

En el cas particular dels medicaments d'ús veterinari d'origen biològic, s'ha de donar trasllat de la sol·licitud al Ministeri d'Agricultura, Pesca i Alimentació, el qual ha d'emetre un informe motivat, amb caràcter vinculant, dins el termini d'un mes previst per a la resolució de la sol·licitud.

Si hi ha raons en matèria de sanitat animal que impedeixin la qualificació d'un producte de producte en fase de recerca clínica, l'informe previst en el paràgraf anterior

s'ha de remetre al Comitè d'Avaluació de Medicaments per a ús veterinari per a la seva adopció per part del Comitè esmentat.

Article 14. *Modificació dels protocols d'assajos clínics autoritzats.*

Es consideren modificacions que requereixen autorització expressa per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris:

1. Les que afectin:
 - a) Les condicions autoritzades fins en aquell moment.
 - b) Noves indicacions.
 - c) Les que suposin modificació de la posologia i durada del tractament, que puguin afectar el temps d'espera.
 - d) Les que suposin modificació del programa de vacunació recomanat (dosi, pauta, etc.).
2. Les que impliquin una espècie nova de destinació.
3. Les que impliquin una via d'administració nova del producte.

Aquestes s'entenen autoritzades si en el termini de trenta dies naturals següents a l'entrada de la sol·licitud a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris no s'hi han formulat objeccions.

La resta de les modificacions no incloses en els apartats anteriors s'han de posar en coneixement de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Totes les modificacions s'han d'ajustar al model publicat com a annex d'aquesta Ordre, al qual s'ha d'adjuntar la documentació que les justifiqui.

Article 15. *Suspensió d'un assaig clínic autoritzat.*

1. La realització d'un assaig clínic veterinari es pot suspendre per:

- a) Petició justificada del promotor.
- b) Decisió motivada de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en els casos que preveu l'article 46 de la Llei del medicament que li siguin aplicables o en els que recull l'apartat 8 de l'article 56 del Reial decret 109/1995, de 27 de gener, sobre medicaments per a ús veterinari.

2. Les autoritats competents de les comunitats autònomes poden suspendre de forma cautelar la realització d'un assaig clínic veterinari per les causes que preveu l'apartat 1.b) d'aquest article, i han de posar en coneixement de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris de forma immediata aquesta suspensió, que pot confirmar o aixecar aquesta mesura.

Disposició final única. *Entrada en vigor.*

Aquesta Ordre entra en vigor l'endemà de la publicació en el «Butlletí Oficial de l'Estat».

Madrid, 7 de setembre de 2004.

FERNÁNDEZ DE LA VEGA SANZ

Excmes. Sres. Ministres d'Agricultura, Pesca i Alimentació, i de Sanitat i Consum.

ANNEX I

A. Model de sol·licitud de qualificació de producte en fase de recerca clínica veterinària

1r Tipus de sol·licitud. Es fa referència a algun dels casos següents:

Sol·licitud de producte en fase de recerca clínica veterinària.

Sol·licitud d'ampliació del pla de recerca.

Sol·licitud de modificació.

Sol·licitud de renovació.

Sol·licitud d'anul·lació.

2n Promotor (nom, adreça, telèfon i telefax). Quan el promotor no estigui ubicat al nostre país s'han d'indicar a més les dades del representant legalment autoritzat a Espanya i l'adreça als efectes de notificació.

3r Identificació del producte en fase de recerca clínica veterinària en cas que hagi estat sol·licitat o autoritzat prèviament. Número assignat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

4t Nom dels principis actius del producte (DCI, DOE, codi d'identificació del producte).

5è Forma farmacèutica i via d'administració.

6è Espècies de destinació.

7è Indicacions sol·licitades (per espècie).

8è Pauta posològica.

9è Temps d'espera (si és procedent).

10è Mesures específiques relatives a la prevenció de la transmissió de les encefalopaties espongiformes animals.

B. Documentació necessària que s'ha d'aportar per a la qualificació d'una substància com a producte en fase de recerca clínica

B.1 Farmacològics

Documentació tècnica: Aquesta documentació es pot presentar en forma d'informe emès per un professional qualificat, vinculat o no a l'entitat promotora que amb la seva signatura ha d'avaluar la documentació presentada.

Part II. Documentació química, farmacèutica i biològica.

1. Mitjançant documentació, aportació de dades o proves ha de garantir la qualitat quimicofarmacèutica del producte, i establir els períodes de validesa, tant del producte acabat com del producte reconstituït o en les condicions d'ús (aigua de beguda, pinso medicat...) i les condicions de conservació.

Part III. Documentació sobre seguretat i residus.

1. Resum justificat del mecanisme d'acció i del perfil farmacodinàmic del producte, distingint entre les proves rellevants per a la indicació terapèutica que es pretén estudiar i les altres que aporten dades de seguretat i/o activitat en altres sistemes o òrgans que no són rellevants per a aquesta indicació.

2. Dades de toxicologia suficients per:

Avaluar la dosi i el temps d'exposició en els animals de destinació, i

Realitzar una estimació del risc d'exposició per a l'home (consum d'aliments i/o manipulació del producte).

3. Dades de farmacocinètica i metabolisme.

Part IV. Documentació sobre preclínica i clínica.

Ha d'incloure les dades de farmacodinàmica, farmacocinètica i tolerància en la/les espècie/s de destinació,

així com dades d'eficàcia i seguretat que avalin la dosi i la durada del tractament.

Annexos:

Entre els annexos s'hi ha d'incloure una llista de tots els estudis fets fins ara, convenientment identificats, i ordenats segons facin referència a les parts II, III o IV.

Els estudis complets només s'han de remetre en cas de ser sol·licitats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Així mateix, en cas que hi hagi documentació rellevant relacionada amb l'autorització del producte per part d'altres autoritats sanitàries, s'ha d'adjuntar com a annexos.

B.2 Immunològics

Documentació tècnica: Aquesta documentació es pot presentar en forma d'informe emès per un professional qualificat, vinculat o no a l'entitat promotora, que ha d'avaluar amb la seva signatura la documentació presentada.

Part II. Documentació analítica.

S'ha d'acreditar documentalment la garantia de qualitat del producte, per mitjà de proves o dades que permetin establir la seva innocuïtat i seguretat; a més s'han d'acreditar els estudis previs d'eficàcia necessaris per fer la recerca clínica en les indicacions que s'investiguen.

Part III. Documentació sobre seguretat.

Resum de les proves de laboratori fetes amb aportació de dades suficients sobre la innocuïtat del producte:

Innocuïtat de l'administració d'una sola dosi.

Innocuïtat de l'administració d'una sobredosi.

Innocuïtat de l'administració repetida d'una dosi.

Examen de la funció reproductora.

Examen de les funcions immunològiques.

Requisits especials per a les vacunes vives (transmissió de la soca vaccínica, distribució en l'animal vacunat, reversió a la virulència, propietats biològiques i recombinació genòmica de les soques), si és procedent.

Estudi dels residus.

Interaccions.

Quan consisteixin en organismes vius, i especialment els que puguin ser disseminats pels animals vacunats, s'ha d'avaluar el risc potencial que suposin per als animals d'aquesta o de qualsevol altra espècie que es pugui exposar.

Així mateix, s'ha de fer una estimació del risc d'exposició per a l'home.

Part IV. Documentació sobre eficàcia.

Resum de les proves de laboratori realitzades amb aportació de dades suficients sobre l'eficàcia del producte que avalin les dosis escollides, la pauta de vacunació, la durada i l'establiment de la immunitat, en la/les espècie/s de destinació.

Annexos:

Entre els annexos s'ha d'incloure una llista de tots els estudis fets fins ara, convenientment identificats, i ordenats segons facin referència a les parts II, III o IV.

Els estudis complets només s'han de remetre en cas de ser sol·licitats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Així mateix, en cas que hi hagi documentació rellevant relacionada amb l'autorització del producte per part d'altres autoritats sanitàries, s'ha d'adjuntar com a annexos.

C. Pla de recerca clínica

ANNEX II

A. Model de sol·licitud d'assaig clínic: s'ha de presentar al principi del protocol i d'acord amb el format següent

1r Tipus de sol·licitud. S'ha de fer referència a algun dels casos següents:

- 1.1 Sol·licitud de primer assaig clínic d'un PIV.
- 1.2 Sol·licitud d'assajos clínics posteriors al primer autoritzat amb un PIV (núm. de PIV).
- 1.3 Sol·licitud d'assaig clínic amb una especialitat veterinària per modificar alguna/es de les condicions d'ús que ja té autoritzades (núm. de registre de l'especialitat veterinària).
- 1.4 Sol·licitud de primer assaig clínic amb un medicament nou per al sol·licitant però en les condicions d'ús ja autoritzades en altres especialitats veterinàries, juntament amb la sol·licitud d'identificació de la substància.
- 1.5 Sol·licitud d'assajos clínics posteriors amb un medicament en les condicions d'ús autoritzades (núm. d'identificació de la substància).
- 1.6 Sol·licitud de modificació d'assaig clínic ja autoritzat (núm. d'autorització de l'AC).
- 1.7 Sol·licitud d'anul·lació d'un assaig clínic ja autoritzat (núm. d'autorització de l'AC).
- 1.8 Sol·licitud de prorroga d'un assaig clínic ja autoritzat (núm. d'autorització de l'AC).

2n Sumari de característiques del producte, si es tracta d'una sol·licitud d'assaig clínic referida al cas que recull l'apartat 1.3 del punt primer.

3r Promotor (nom, adreça, telèfon i telefax). Quan el promotor no estigui ubicat al nostre país, s'han d'indicar a més les dades del representant legalment autoritzat a Espanya i el domicili als efectes de notificació.

4t Títol de l'assaig clínic i codi del protocol.

5è Investigador principal. Adreça del seu centre de treball.

6è Zones i centres en què es preveu fer l'assaig.

7è Objectiu principal de l'assaig.

8è Producte amb el qual s'ha de fer l'assaig clínic; dosi, forma farmacèutica, via d'administració.

9è Mesures específiques relatives a la prevenció de la transmissió de les encefalopaties espongiformes animals.

10è Espècies de destinació.

11è Indicacions sol·licitades (per espècie).

12è Temps d'espera (si és procedent i encara que sigui nul).

13è Nom i qualificació de la persona responsable de la monitorització.

B. Protocol de l'assaig clínic

El protocol de l'estudi hauria de contenir la informació inclosa a la llista següent, o aquesta llista hauria de ser tinguda en compte sempre que es prevegi dur a terme un estudi. La llista presentada a continuació no és exhaustiva, ni tampoc tots els punts detallats poden ser inclosos en tots els protocols, però es pretén que serveixi com a guia.

1r) Informació general:

1.1 Títol del projecte.

1.2 Identificador únic per a l'estudi: núm. de protocol, estadi en el qual està (esborrany, final, esmenat), data de la versió del protocol.

2. Contactes de l'estudi:

Nom i punts de contacte del promotor.

Noms i punts de contactes del monitor i/o investigador principal de l'assaig.

Identitat dels veterinaris que han de fer les proves i els llocs d'execució. En tots els casos s'especifica el títol, les qualificacions, els detalls professionals, l'adreça postal, el número de telèfon i altres detalls de contacte.

Explotacions seleccionades (si es coneixen en el moment).

2n) Justificació i objectius:

Objectiu de l'assaig i raó de la seva execució.

Justificació: Descripció de tota la informació que es consideri rellevant i que facilita la comprensió de l'estudi (dades preclíniques o clíniques publicades i que justifiqui la realització de l'estudi).

Problemes trobats, origen i referències fetes a la literatura.

3r) Esquema de l'assaig:

Descripció de l'esquema del general:

Data d'inici: De la fase «In vivo».

Període previst de durada de l'administració del producte en recerca i del control.

Període d'observació postadministració.

Data de finalització: si es coneix.

Període de retirada, si és necessari. (Temps d'espera.)

Justificació de l'esquema escollit.

4t) Disseny:

Disseny general de l'estudi: Especifiqueu el tipus d'assaig que s'ha de fer (controlat, pilot, no controlat...) i disseny experimental (grups paral·lels, disseny encreuat).

En cas d'un assaig controlat, si aquest és amb cegament, s'ha d'indicar el mètode i procés utilitzat per a l'emascament i la llista de persones amb accés als codis.

Descripció del mètode de distribució escollit (procediment adoptat i l'ordre pràctic que s'ha de seguir).

Procediment aleatori formal.

Aleatori simple.

Aleatori estratificat.

Aleatori per grups.

Disseny factorial.

Distribució no aleatòria.

Descripció i justificació de la unitat experimental.

La unitat més petita en un experiment a la qual es pot assignar un tractament (braguer, animal, ramat...). S'ha d'evitar usar més unitats experimentals de les necessàries.

5è) Selecció d'individus:

Descripció dels animals usats:

Espècie.

Edat.

Sexe.

Raça.

Categoria.

Estat fisiològic (lactació, prenyats, estre...).

Pes viu inicial.

Nombre d'animals.

Origen dels animals.

Mètodes d'identificació.

Maneig i allotjament dels animals.

Habitacle dels animals (corrals, gosses, pastures...).

Espai destinat per animal.

Termoregulació i ventilació dels allotjaments.

Tractaments i medicaments per a ús veterinari permesos i no permesos.

Maneig de l'alimentació (incloent-hi el maneig de pastures i la preparació i l'emmagatzematge de la barreja d'aliments) i de l'aigua (incloent-hi l'origen, la disponibilitat i la qualitat) i la seva distribució.

Alimentació animal (es poden aportar les referències preses com a guies útils per determinar les necessitats nutricionals dels animals i la barreja d'aliments). Quan sigui apropiat:

Determinar les necessitats nutricionals dels animals i preparar les racions complint els requisits esmentats.

Proporcionar la composició quantitativa i les densitats nutritives calculades per a tots els animals de l'estudi.

Descriure els procediments utilitzats per al mostreig dels aliments i la seva anàlisi posterior.

Desenvolupar i seguir criteris subjectius per comprovar si els aliments utilitzats en l'estudi, basats en les anàlisis de laboratori fetes, compleixen els requisits predeterminats.

Proporcionar un pla d'alimentació.

Obtenir registres de la quantitat d'aliment ofert als animals i de les quantitats no ingerides.

6è) Criteris d'inclusió/exclusió:

Definició clara i precisa del que és un cas.

Mètodes i criteris de diagnòstic.

Llista detallada de tots els criteris d'inclusió (primaris i secundaris) i, si és possible, les exclusions en la preadmissió.

Llista detallada de tots els criteris d'exclusió.

7è) Tractament:

Identificació clara, precisa i detallada del producte/productes usats en la fase d'investigació per permetre de forma específica, sense ambigüitat, la determinació de la formulació específica; aquests han de ser formulats igual que el producte proposat. A més, s'han de complir les normes que especifica el Reial decret 109/1990, relatives a l'etiquetatge del producte.

Si el producte/productes en fase d'investigació s'administra amb aigua o amb l'aliment, s'ha de descriure el procediment per determinar la concentració del PVI a l'aigua de beguda o a l'aliment, incloent-hi els mètodes de recollida de mostres i mètodes d'assaig; s'han d'adoptar criteris objectius per determinar si la concentració del PIV és l'apropiada.

Descripció i justificació del tractament del grup de control.

S'ha d'identificar el producte control pel seu nom comercial o genèric; sistema d'administració.

Formulació, concentració, núm. de lot, data de caducitat.

Dosis usades i justificació d'aquestes.

Pauta de tractament/vacunació (via d'administració, lloc d'injecció, dosis, freqüència i durada del tractament).

Esquemes d'ús de tractaments concomitants. Establir criteris objectius per a l'ús potencial dels tractaments esmentats.

Mesures preses per assegurar la seguretat de l'operari durant l'assaig.

Descriure les mesures que s'han de prendre per garantir que l'administració d'aquests productes es fa d'acord amb el protocol de l'estudi.

8è) Destinació dels animals de l'estudi, dels productes procedents dels animals esmentats i dels PIV i del producte de control:

Especificar la destinació proposada per als animals de l'estudi.

Descriure les atencions que han de rebre els animals retirats de l'estudi segons criteris preestablerts.

Establir les condicions per a l'ús dels productes comestibles derivats d'APA que s'han de seguir perquè s'ajustin a l'autorització obtinguda per part de les autoritats reguladores rellevants.

Declarar la destinació proposada per al PIV i el producte control.

Declarar la destinació proposada per a l'aigua i/o el pinso en cas que els productes s'administren a través d'aquests.

Declarar la destinació dels fems.

Declarar la destinació proposada per a envasos, xeringues i material clínic.

9è) Esdeveniments adversos (AA) (reaccions adverses/efectes secundaris):

Mètode per registrar-les (reaccions adverses, efectes secundaris i reaccions desfavorables esperades).

Mètode de control de les esmentades reaccions (registrar els AA en la documentació de l'estudi).

Canvis que impliquen aquestes reaccions (modificació del tractament, ruta d'administració, desemascament del tractament...).

Mètode per informar el monitor d'aquests AA.

10è) Valoració de l'eficàcia:

Definir els efectes que s'han d'obtenir i els marcadors clínics que s'han d'aconseguir per poder justificar l'efectivitat del producte.

Definir de forma clara i detallada com s'han de mesurar i registrar els efectes i marcadors esmentats. Mètode de control individual per a cada animal; patró de fitxes clíniques.

Establir els temps i les freqüències amb els quals s'han de dur a terme les observacions de l'estudi.

Descriure les anàlisis especials i/o altres proves que s'han de fer, inclosos el temps de presa de mostres, l'interval entre mostrejos, l'emmagatzematge de les mostres i les anàlisis o proves.

Seleccionar i definir qualsevol sistema de puntuació i mesurament necessari per avaluar objectivament la resposta esperada en l'animal de l'estudi, i per avaluar la resposta clínica.

Definir els mètodes per analitzar informàticament i calcular l'efecte del producte veterinari en recerca.

Animals eliminats i causa de l'eliminació.

Control de qualitat dels processos de valoració.

11è) Estadística:

Descripció dels mètodes estadístics que s'han d'utilitzar (Directriu EMEA/CVPM/816/00). Hipòtesis que són sotmeses a prova, paràmetres sotmesos a avaluació, les presumcions que s'han de fer, el nivell de significació i el model estadístic que s'ha de seguir.

Justificació del:

Nombre d'animals totals.

Nombre d'animals en cada grup.

Justificació de qualsevol canvi.

Descripció de la unitat estadística.

Nivell de significació.

12è) Maneig dels registres:

Especificar els procediments per registrar, processar, gestionar i retenir les dades originals i la resta de documentació de l'estudi sol·licitada per les autoritats reguladores.

13è) Suplements que s'han d'adjuntar al protocol:

Llista de qualsevol procediment normalitzat de treball específic de l'estudi que sigui rellevant per a la realització i monitorització de l'estudi com ara la redacció d'informes de l'estudi.

Adjuntar la còpia de tots els formularis de recollida de dades i esdeveniments que s'hagin d'utilitzar durant l'assaig.

Incloure-hi qualsevol altra informació rellevant.

14è) Canvis en el protocol:

S'han de proporcionar instruccions per a la preparació d'esmenes i la redacció d'informes sobre desviacions al protocol.

15è) Referències:

Proporcionar un índex amb les referències a la literatura fetes en el protocol de l'estudi.