

Esta disposición foi sometida a consulta das comunidades autónomas e das entidades máis representativas do sector.

Na súa virtude, dispoño:

Artigo único. *Modificación do Real decreto 177/2003.*

Modifícase o Real decreto 177/2003, do 14 de febreiro, polo que se regulan as organizacións de operadores do sector oleícola, da forma seguinte:

Uno. O artigo 1 queda redactado como segue:

«Artigo 1. Obxecto.

Este real decreto ten por obxecto a regulación das organizacións de operadores do sector do aceite de oliva, no marco do disposto no Regulamento (CE) 1334/2002 da Comisión, do 23 de xullo de 2002, no cal se establecen disposicións de aplicación do Regulamento (CE) 1638/98 do Consello, no que se refire aos programas de actividades das organizacións de operadores do sector oleícola nas campañas de comercialización 2002/2003, 2003/2004 e 2004/2005.»

Dous. Engádesse un segundo parágrafo ao artigo 3, coa seguinte redacción:

«Porén, para os fins da autorización exclusivamente para a campaña de comercialización 2004/2005, a data límite será o 30 de setembro de 2004.»

Tres. O primeiro parágrafo do punto primeiro do artigo 6 queda redactado como segue:

«1. De acordo co disposto no Regulamento (CE) 1873/2002 do Consello, do 14 de outubro, que fixa para as campañas 2002/2003 e 2003/2004 os límites da financiamento comunitario dos programas de actividades das organizacións reconecidas de axentes do sector oleícola previsto no Regulamento (CE) 1638/98, reservaranse, tanto para os programas de actividades que abarquen as campañas de comercialización 2002/2003 e 2003/2004, como para os programas de actividades da campaña 2004/2005, as seguintes porcentaxes da axuda á produción de aceite de oliva para os destinos que se especifican a continuación:»

Catro. O punto 2 e o primeiro parágrafo do punto 3 do artigo 7 quedan redactados como segue:

«2. As organizacións de operadores que desexen obter financiamento para os seus programas de actividades, incluído o financiamento nacional, se é o caso, antes do 31 de maio de 2003 no caso dos programas de actividades que abarquen as campañas de comercialización 2002/2003 e 2003/2004 e antes do 30 de setembro de 2004 para os programas de actividades da campaña 2004/2005, presentarán unha solicitude de financiamento para un só programa de actividades ante a autoridade competente para a súa aprobación provisional e nela farán constar os datos establecidos no punto 2 do artigo 5 do Regulamento (CE) 1334/2002.»

«3. A comunidade autónoma correspondente remitíralle, coa antelación suficiente e como máis tarde antes do 1 de xullo de 2003 para os programas de actividades que cubran as campañas de comercialización 2002/2003 e 2003/2004 e antes do 10 de outubro de 2004 para os programas de actividades da campaña 2004/2005, as solicitudes e copia da documentación achegada correspondente aos programas aprobados provisionalmente por ela á Dirección Xeral de Agricultura para que esta os eleve, xunto aos aprobados provisionalmente pola

propia dirección xeral, á Comisión para a análise e o seguimento dos programas de actividades das organizacións de operadores do sector oleícola.»

Cinco. O punto 5 do artigo 8 queda redactado como segue:

«5. A Comisión para a análise e seguimento dos programas de actividades das organizacións de operadores do sector oleícola elevará unha proposta á Conferencia Sectorial de Agricultura e Desenvolvemento Rural, para que esta, antes do 31 de xullo de 2003 para os programas de actividades que cubran as campañas de comercialización 2002/2003 e 2003/2004 e antes do 31 de outubro de 2004 para os programas de actividades da 2004/2005, aprrobe definitivamente os programas de actividades e determine o correspondente financiamento dos fondos, tanto comunitarios como nacionais.»

Seis. O punto 3 do artigo 10 queda redactado como segue:

«3. Antes do 31 de xaneiro de 2005 para os programas de actividades que abarquen as campañas de comercialización 2002/2003 e 2003/2004 e do 31 de xaneiro de 2006 para os programas da campaña 2004/2005, as organizacións de operadores do sector oleícola presentarán, ante o órgano competente para a aprobación provisional dos programas de actividades, unha solicitude que conteña como mínimo os datos do anexo III, para o cobramento do correspondente financiamento comunitario e nacional. A dita solicitude deberá ir acompañada da documentación establecida no punto 2 do artigo 9 do Regulamento (CE) 1334/2002.»

Sete. Nos anexos I e II, punto V, a mención á data queda redactada como segue:

«En....., o..... de..... de 200..»

Oito. No anexo I, no encabezamento da terceira columna do cadro titulado «Relación de produtores da alínea d) do anexo I», engádesse a frase:

«Media da produción (Kg) Camp 2000/01, 2001/02 e 2002/03, no caso de solicitude de recoñecemento exclusivamente para a campaña 2004/05.»

Disposición derradeira única. *Entrada en vigor.*

Esta orde entrará en vigor o día seguinte ao da súa publicación no «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 10 de setembro de 2004.

ESPINOSA MANGANA

MINISTERIO DA PRESIDENCIA

15988 *ORDE PRE/2938/2004, do 7 de setembro, pola que se desenvolve o Real decreto 109/1995, do 27 de xaneiro, sobre medicamentos para uso veterinario no referente á cualificación de produtos en fase de investigación clínica e realización de ensaios clínicos con medicamentos para uso veterinario.* («BOE» 220, do 11-9-2004.)

O artigo 41 do Real decreto 109/1995, do 27 de xaneiro, sobre medicamentos para uso veterinario, establece o procedemento para a cualificación dos produtos en fase

de investigación clínica e a intervención das autoridades sanitarias nela e a súa posterior aplicación en ensaios clínicos con animais.

Así mesmo, o título III do mesmo real decreto «dos ensaios clínicos veterinarios» establece que para a realización dun ensaio clínico con animais este ha de estar autorizado previamente polas autoridades sanitarias competentes.

O procedemento para o desenvolvemento das distintas fases para o estudo e, se é o caso, autorización das solicitudes de cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica e para autorizar a realización de ensaios clínicos veterinarios, precisan dun desenvolvemento que se leva a cabo mediante esta orde.

Esta orde dítase ao amparo do establecido na disposición derradeira segunda do Real decreto 109/1995, do 27 de xaneiro, sobre medicamentos para uso veterinario, e na súa tramitación foron oídos os sectores afectados.

Na súa virtude, logo de aprobación do ministro de Administracións Públicas, e por proposta das ministras de Agricultura, Pesca e Alimentación e de Sanidade e Consumo, dispoño:

CAPÍTULO I

Artigo 1. *Ámbito de aplicación.*

Esta orde será de aplicación aos ensaios clínicos con medicamentos de uso veterinario que se realicen en territorio español, e ás solicitudes de cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica veterinaria.

Artigo 2. *Definicións.*

a) Produto en fase de investigación clínica veterinaria (PIV): para os efectos do previsto nesta disposición, é o cualificado como tal pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, destinado unicamente a ser utilizado por expertos para a investigación no ámbito dun ensaio clínico.

b) Ensaio clínico veterinario: valoración experimental dunha substancia ou medicamento, a través da súa administración ou aplicación á especie de destino, ou a unha categoría particular dela, á que se pretende destinar o futuro tratamento, orientado a confirmar, cando se estime oportuno, os efectos farmacodinámicos e/ou farmacocinéticos e/ou establecer a eficacia para unha indicación terapéutica e/ou coñecer o perfil das súas reaccións adversas e establecer a seguridade e/ou tolerancia nas condicións normais de uso.

c) Promotor dun produto en fase de investigación clínica veterinaria: é a persoa física ou xurídica que asina a solicitude de autorización dirixida á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, responsable de garantir a calidade do produto, a súa aptitude para a investigación nas indicacións propostas e que o plan de investigación se leve a cabo nas condicións en que se autorízase.

d) Promotor dun ensaio clínico: é a persoa física ou xurídica que toma a responsabilidade da iniciación, xestión e financiamento dun ensaio clínico.

e) Monitor: persoa responsable de supervisar un ensaio clínico e de asegurarse que se realiza, documenta e se redactan os informes conforme o protocolo do estudo, procedementos normalizados de traballo (PNT), boas prácticas clínicas (GCP) e os requisitos legais exixidos pola normativa.

f) Investigador principal: veterinario responsable de todos os aspectos relacionados coa realización dun ensaio no lugar do dito ensaio.

g) Protocolo do ensaio: documento elaborado polo investigador e polo promotor que describe de forma com-

pleta o obxectivo, deseño, metodoloxía, consideracións estatísticas e organización do ensaio. O protocolo do ensaio poderá motivar a realización do ensaio clínico.

h) Consentimento informado: documento polo cal o dono do animal ou o seu representante aceptan de forma voluntaria a participación dun animal da súa propiedade nun ensaio clínico veterinario, tras ter sido debidamente informado dos aspectos relevantes del.

CAPÍTULO II

Produto en fase de investigación clínica veterinaria

Artigo 3. *Cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica.*

Poderán ser cualificados como produtos en fase de investigación clínica:

a) As entidades químicas/biolóxicas non incluídas como principio activo en especialidades farmacéuticas/biolóxicas de uso veterinario rexistradas en España.

b) Os produtos cuxas características os diferencien substancialmente das coñecidas até o momento (especies de destino, indicacións, vías de administración ou, en xeral, condicións de uso que impliquen unha innovación relevante).

Exceptúanse da cualificación como produtos en fase de investigación clínica:

Os principios activos incluídos en especialidades farmacéuticas rexistradas mediante procedemento centralizado e,

Os novos medicamentos que conteñan principios activos xa incluídos en especialidades farmacéuticas de uso veterinario autorizadas e non se diferencien substancialmente das características coñecidas até o momento. Neste suposto, xunto coa solicitude do primeiro ensaio clínico presentarase unha solicitude de identificación do produto.

Artigo 4. *Solicitude de cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica.*

A solicitude de autorización dun produto como produto en fase de investigación clínica axustarase ao modelo publicado como anexo I.

As solicitudes presentarase no Rexistro da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios ou por calquera dos medios previstos no artigo 38.4 da Lei 30/1992, do 26 de novembro, de réxime xurídico das administracións públicas e do procedemento administrativo común.

A solicitude de cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica deberá selle xuntar a seguinte documentación:

1. Documentación técnica.

1.1 No caso de medicamentos farmacolóxicos, deberá documentar e achegar datos e probas que garantan a calidade químico-farmacéutica do produto, que permitan establecer o perfil farmacolóxico e toxicolóxico, a seguridade para os animais, e indirectamente para o home e o ambiente, os estudos preclínicos e clínicos necesarios para realizar a investigación clínica nas indicacións propostas e establecer un tempo de espera, cando os ensaios se realicen en explotacións de animais, cuxos produtos poidan destinarse ao consumo humano.

1.2 Se se trata de medicamentos inmunolóxicos, deberá documentar e achegar datos e probas que garantan a calidade do produto, que permitan establecer a súa inocuidade e seguridade para os animais e indirectamente para o home e o ambiente e os estudos previos de

eficacia necesarios para realizar a investigación clínica nas indicacións propostas.

2. Plan de investigación clínica. A extensión da información requirida dependerá do plan de investigación proposto, da novidade do produto, dos riscos previsibles, dos coñecementos previos sobre o produto ou da indicación en estudo.

3. Xustificante acreditativo do aboamento da taxa correspondente.

Artigo 5. *Resolución.*

O prazo para a resolución dunha solicitude de autorización dun produto como produto en fase de investigación clínica será dun mes, contado desde a data de presentación dunha solicitude válida.

A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá solicitar do solicitante os informes ou a documentación complementaria que considere necesaria para a resolución da solicitude, isto producirá a suspensión do cómputo do prazo até o momento en que se produza a emisión dos informes ou a presentación da documentación solicitada.

Se a resolución é positiva, ademais do establecido na Lei 30/1992 deberanse facer constar as seguintes cuestións:

- a) Composición do produto.
- b) A/s especie/s de destino.
- c) As indicacións concretas do produto que serán obxecto de investigación clínica incluíndo a vía de administración, pauta posolóxica e forma farmacéutica.
- d) O tempo de espera, aínda cando fose nulo, se se trata de ensaios en explotacións animais cuxos produtos poidan destinarse ao consumo humano.

A duración da validez da cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica será de catro anos, salvo que na resolución se indique outra menor, e sen prexuízo da súa ulterior renovación ou prórroga.

No caso particular dos medicamentos de uso veterinario de orixe biolóxica, darase traslado da solicitude ao Ministerio de Agricultura, Pesca e Alimentación, que emitirá informe motivado, que terá carácter vinculante, dentro do prazo dun mes previsto para a resolución da solicitude.

De existiren razóns en materia de sanidade animal que impidiren a cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica, o informe previsto no parágrafo anterior será remitido ao Comité de Avaliación de Medicamentos para uso veterinario para a súa adopción por parte do dito comité.

Artigo 6. *Obrigas do promotor.*

O promotor está obrigado a iniciar, dentro do prazo dun ano a partir da data de autorización do produto como produto en fase de investigación clínica, ao menos un dos ensaios clínicos previstos no plan de investigación.

O promotor deberá elaborar un informe final de todo o estudo, cunha descrición detallada, no cal se incluíra unha avaliación dos aspectos clínicos, científicos e estatísticos do estudo.

O informe deberá seguir o formato establecido para o protocolo. Calquera elemento adicional, borrado ou corrixido neste informe final deberán realizalo os autores en forma de emenda, que terán que asinar. Esta emenda debe identificar claramente qué parte do informe foi engadida, borrada ou modificada, e as razóns que xustifiquen a súa modificación.

En caso de que o ensaio se realice cun produto en fase de investigación clínica deberá elaborarse este informe aínda que este non se chegue a completar.

Artigo 7. *Renovación da cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica.*

Transcorridos catro anos desde a autorización, poderase solicitar a renovación da cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica. O solicitante deberá xustificar a necesidade de renovación.

A renovación entenderase concedida se, transcorridos quince días contados desde a data de presentación dunha solicitude válida, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios non comunica obxeccións motivadas ao solicitante.

Artigo 8. *Modificación da cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica.*

Considéranse modificacións que requiren autorización expresa da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios:

1. As que afecten:
 - a) As condicións autorizadas até ese momento.
 - b) Novas indicacións.
 - c) Supoñan modificación da posoloxía e duración do tratamento, que poidan afectar o tempo de espera.
 - d) Supoñan modificación do programa vacinal recomendado (dose, pauta, etc.).
2. Que impliquen unha nova especie de destino.
3. Que impliquen unha nova vía de administración do produto.

A solicitude de modificación dirixirase á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e tramitaranse polo procedemento previsto no artigo 5 desta disposición.

O resto das modificacións non incluídas nos anteriores puntos deberanse pór en coñecemento da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Todas as modificacións se deberán xustificar e acompañar da documentación pertinente.

Un cambio na composición do produto, a menos que se xustifique, será obxecto dunha nova solicitude.

Artigo 9. *Suspensión da cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica.*

A cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica pode suspenderse:

- a) Por petición do promotor.
- b) Por decisión motivada da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios:
 - b.1) Se concorre algunha das causas establecidas no artigo 46 da Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento.
 - b.2) Cando deixe de estar xustificada a dita cualificación.

CAPÍTULO III

Intervención administrativa en ensaios clínicos con medicamentos para uso veterinario

Artigo 10. *Autorización para a realización dun ensaio clínico veterinario.*

Todos os ensaios clínicos que se realicen fóra do ámbito do laboratorio, cunha substancia cualificada como produto en fase de investigación clínica, ou ben cunha

especialidade veterinaria xa rexistrada en España, pero que recollan condicións distintas das autorizadas, como poden ser nova especie de destino, nova indicación terapéutica ou novas dosificacións, ou cun medicamento novo, que non precise cualificación como produto en fase de investigación clínica, pero si identificación do produto, estarán sometidos a autorización previa da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Artigo 11. *Solicitud de autorización de ensaio clínico.*

A solicitude de autorización dun ensaio clínico axustarase ao modelo publicado como anexo II desta orde.

As solicitudes presentaranse no Rexistro de Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios ou por calquera dos medios previstos no artigo 38.4 da Lei 30/1992, do 26 de novembro, de réxime xurídico das administracións públicas e do procedemento administrativo común.

Á solicitude de autorización dun ensaio clínico deberásele xuntar a seguinte documentación:

1. Protocolo do ensaio.
2. Consentimento informado ou compromiso da súa presentación antes do inicio do ensaio.
3. Documento acreditativo do aseguramento do ensaio ou compromiso da súa presentación antes do seu inicio.
4. Xustificante acreditativo de aboamento da taxa correspondente.

Artigo 12. *Resolución.*

O prazo para a resolución dunha solicitude de autorización dun ensaio clínico será trinta días naturais, contados desde a data de presentación dunha solicitude válida.

A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá solicitar do solicitante os informes ou a documentación complementaria que considere necesaria para a resolución da solicitude, isto producirá a suspensión do cómputo do prazo até o momento no que se produza a emisión dos informes ou a presentación da documentación solicitada.

En caso necesario a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá acordar unha ampliación do prazo de resolución en quince días naturais.

Darase traslado da resolución ao promotor e ás comunidades autónomas implicadas.

Artigo 13. *Condicións de autorización.*

Na resolución dun ensaio clínico fixarase o prazo e as condicións para a súa realización.

No caso de ensaios con animais produtores de alimentos destinados ao consumo humano, á autorización unirásele a indicación sobre o destino que ha de dárselles.

Transcorrido o prazo para a súa realización, o promotor poderá instar unha prórroga da súa validez, comunicando o dito extremo á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. A esta comunicación deberalle xuntar o compromiso escrito de que non se producirá ningunha modificación das condicións autorizadas.

No caso particular dos medicamentos de uso veterinario de orixe biolóxica, darase traslado da solicitude ao Ministerio de Agricultura, Pesca e Alimentación, quen emitirá informe motivado, que terá carácter vinculante, dentro do prazo dun mes previsto para a resolución da solicitude.

Se existisen razóns en materia de sanidade animal que impedisen a cualificación dun produto como produto en fase de investigación clínica, o informe previsto no parágrafo anterior será remitido ao Comité de Avaliación

de Medicamentos para uso veterinario para a súa adopción por parte do dito comité.

Artigo 14. *Modificación aos protocolos de ensaios clínicos autorizados.*

Considéranse modificacións que requiren autorización expresa pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios:

1. As que afecten:
 - a) As condicións autorizadas até ese momento.
 - b) Novas indicacións.
 - c) Supoñan modificación da posoloxía e duración do tratamento, que poidan afectar o tempo de espera.
 - d) Supoñan modificación do programa vacinal recomendado (dose, pauta, etc.).
2. Que impliquen unha nova especie de destino.
3. Que impliquen unha nova vía de administración do produto.

Estas entenderanse autorizadas se no prazo de trinta días naturais seguintes á entrada da solicitude na Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, non se formularon obxeccións a elas.

O resto das modificacións non incluídas nos anteriores puntos deberán pórse en coñecemento da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Todas as modificacións deberán axustarse ao modelo publicado como anexo desta orde, ao que deberán xuntar a documentación que as xustifique.

Artigo 15. *Suspensión dun ensaio clínico autorizado.*

1. A realización dun ensaio clínico veterinario poderase suspender por:

- a) Petición xustificada do promotor.
- b) Decisión motivada da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios nos supostos previstos no artigo 46 da Lei do medicamento que lle sexan aplicables ou nos recollidos no punto 8 do artigo 56 do Real decreto 109/1995, do 27 de xaneiro, sobre medicamentos para uso veterinario.

2. As autoridades competentes das comunidades autónomas poderán suspender de forma cautelar a realización dun ensaio clínico veterinario polas causas previstas no punto 1.b) deste artigo, pondo en coñecemento da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios de forma inmediata a dita suspensión; a Axencia poderá confirmar ou levantar esta medida.

Disposición derradeira única. *Entrada en vigor.*

Esta orde entrará en vigor o día seguinte ao da súa publicación no «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 7 de setembro de 2004.

FERNÁNDEZ DE LA VEGA SANZ

Excmas. Sras. Ministras de Agricultura, Pesca e Alimentación e de Sanidade e Consumo.

ANEXO I

A. **Modelo de solicitude de cualificación de produto en fase de investigación clínica veterinaria**

1.º Tipo de solicitude. Farase referencia a algún dos seguintes supostos:

Solicitud de produto en fase de investigación clínica veterinaria.

Solicitud de ampliación do plan de investigación.

Solicitud de modificación.
Solicitud de renovación.
Solicitud de anulación.

2.º Promotor (nome, enderezo, teléfono e telefax). Cando o promotor non estea localizado no noso país indícanse ademais os datos do representante legalmente autorizado en España e o domicilio para efectos de notificación.

3.º Identificación do produto en fase de investigación clínica veterinaria no caso de que fose solicitado ou autorizado previamente. Número asignado pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

4.º Nome dos principios activos do produto (DCI, DOE, código de identificación do produto).

5.º Forma farmacéutica e vía de administración.

6.º Especies de destino.

7.º Indicacións solicitadas (por especie).

8.º Pauta posolóxica.

9.º Tempo de espera (se procede).

10.º Medidas específicas relativas á prevención da transmisión das encefalopatías esponxiformes animais.

B. Documentación necesaria que hai que presentar para a cualificación dunha substancia como produto en fase de investigación clínica

B.1 Farmacolóxicos

Documentación técnica: esta documentación pode presentarse en forma de informe emitido por profesional cualificado, vinculado ou non á entidade promotora, que deberá avalar coa súa sinatura a documentación presentada.

Parte II. Documentación química, farmacéutica e biolóxica.

1. Mediante documentación, achega de datos ou probas deberá garantir a calidade químico-farmacéutica do produto, establecendo os períodos de validez, tanto do produto acabado como do produto reconstituído ou nas condicións de uso (auga de bebida, penso medicado...) e as condicións de conservación.

Parte III. Documentación sobre seguridade e residuos.

1. Resumo xustificado do mecanismo de acción e do perfil farmacodinámico do produto, distinguindo entre aquelas probas relevantes para a indicación terapéutica que se pretende estudar e aquelas outras que achegan datos de seguridade e/ou actividade noutros sistemas ou órganos que non son relevantes para tal indicación.

2. Datos de toxicoloxía suficientes para:

Avalar a dose e tempo de exposición nos animais de destino, e

Realizar unha estimación do risco de exposición para o home (consumo de alimentos e/ou manipulación do produto).

3. Datos de farmacocinética e metabolismo.

Parte IV. Documentación sobre preclínica e clínica.

Incluirá os datos de farmacodinamia, farmacocinética e tolerancia na/s especie/s de destino, así como datos de eficacia e seguridade que avalen a dose e a duración do tratamento.

Anexos:

Entre os anexos incluírase unha lista de todos os estudos realizados até o momento, convenientemente identificados, e ordenados segundo fagan referencia ás partes II, III ou IV.

Os estudos completos só se remitirán en caso de ser solicitados pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. Así mesmo, no caso de que exista documentación relevante relacionada coa autorización do produto por parte doutras autoridades sanitarias, xuntaranse como anexos.

B.2 Inmunolóxicos

Documentación técnica: esta documentación pode presentarse en forma de informe emitido por profesional cualificado, vinculado ou non á entidade promotora, que deberá avalar coa súa sinatura a documentación presentada.

Parte II. Documentación analítica.

Deberase acreditar documentalmentemente a garantía de calidade do produto, mediante probas ou datos que permitan establecer a súa inocuidade e seguridade. Ademais, haberá que acreditar os estudos previos de eficacia necesarios para realizar a investigación clínica nas indicacións que se investigan.

Parte III. Documentación sobre seguridade.

Resumo das probas de laboratorio realizadas con achega de datos abondos sobre a inocuidade do produto:

Inocuidade da administración dunha soa dose.

Inocuidade da administración dunha sobredose.

Inocuidade da administración repetida dunha dose.

Exame da función reprodutora.

Exame das funcións inmunolóxicas.

Requisitos especiais para as vacinas vivas (transmisión da cepa vacinal, distribución no animal vacinado, reversión á virulencia, propiedades biolóxicas e recombinación xenómica das cepas), se procede.

Estudo dos residuos.

Interaccións.

Cando consistan en organismos vivos, e especialmente os que poidan ser diseminados polos animais vacinados, deberá avaliarse o risco potencial que supoñan para os animais da mesma ou de calquera outra especie que se poida expor.

Así mesmo, realizarase unha estimación do risco de exposición para o home.

Parte IV. Documentación sobre eficacia.

Resumo das probas de laboratorio realizadas con achega de datos abondos sobre a eficacia do produto que avalen as doses escollidas, pauta de vacinación, duración e establecemento da inmunidade, na/s especie/s de destino.

Anexos:

Entre os anexos incluírase unha lista de todos os estudos realizados até o momento, convenientemente identificados, e ordenados segundo fagan referencia ás partes II, III ou IV.

Os estudos completos só se remitirán en caso de ser solicitados pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. Así mesmo, no caso de que exista documentación relevante relacionada coa autorización do produto por parte doutras autoridades sanitarias, xuntaranse como anexos.

C. Plan de investigación clínica

ANEXO II

A. Modelo de solicitude de ensaio clínico: presentarse ao principio do protocolo e de acordo co seguinte formato

1.º Tipo de solicitude. Farase referencia a algún dos seguintes supostos:

1.1 Solicitude de primeiro ensaio clínico dun PIV.

1.2 Solicitude de ensaios clínicos posteriores ao primeiro autorizado cun PIV (n. de PIV).

1.3 Solicitude de ensaio clínico cunha especialidade veterinaria para modificar algunha/s das condicións de uso que xa ten autorizadas (n. de rexistro da especialidade veterinaria).

1.4 Solicitude de primeiro ensaio clínico cun medicamento novo para o solicitante pero nas condicións de uso xa autorizadas noutras especialidades veterinarias, xunto coa solicitude de identificación da substancia.

1.5 Solicitude de posteriores ensaios clínicos cun medicamento nas condicións de uso autorizadas (n. de identificación da substancia).

1.6 Solicitude de modificación de ensaio clínico xa autorizado (n. de autorización do EC).

1.7 Solicitude de anulación dun ensaio clínico xa autorizado (n. de autorización do EC).

1.8 Solicitude de prorroga dun ensaio clínico xa autorizado (n. de autorización do EC).

2.º Sumario de características do produto, se se trata dunha solicitude de ensaio clínico referida ao suposto recollido no número 1.3, do punto primeiro.

3.º Promotor (nome, enderezo, teléfono e telefax). Cando o promotor non estea situado no noso país indícanse ademais os datos do representante legalmente autorizado en España e o domicilio para efectos de notificación.

4.º Título do ensaio clínico e código do protocolo.

5.º Investigador principal. Enderezo do seu centro de traballo.

6.º Zonas e centros en que se prevé realizar o ensaio.

7.º Obxectivo principal do ensaio.

8.º Produto con que se vai realizar o ensaio clínico; dose, forma farmacéutica, vía de administración.

9.º Medidas específicas relativas á prevención da transmisión das encefalopatías esponxiformes animais.

10.º Especies de destino.

11.º Indicacións solicitadas (por especie).

12.º Tempo de espera (se procede e aínda cando fose nulo).

13.º Nome e cualificación da persoa responsable da monitorización.

B. Protocolo do ensaio clínico

O protocolo do estudo debería conter a información incluída na lista seguinte, ou a dita lista debería ser tida en conta sempre que se considere levar a cabo un estudo. A lista presentada a continuación non é exhaustiva, nin tampouco todos os puntos detallados poden ser incluídos en todos os protocolos, pero preténdese que sirva como guía.

1.º Información xeral:

1.1 Título do proxecto.

1.2 Identificador único para o estudo: n. de protocolo, estadio en que se encontra (borrador, final, enmendado), data da versión do protocolo.

2. Contactos do estudo:

Nome e puntos de contacto do promotor.

Nomes e puntos de contactos do monitor e/ou investigador principal do ensaio.

Identidade dos veterinarios que van realizar as probas e lugares de execución. En todos os casos especificarase título, cualificacións, detalles profesionais, enderezo postal, n. de teléfono e outros detalles de contacto.

Explotacións seleccionadas (se se coñecen no momento).

2.º Xustificación e obxectivos:

Obxectivo do ensaio e razón da súa execución.

Xustificación: descrición de toda a información que se considere relevante e que facilita a comprensión do estudo (datos preclínicos ou clínicos publicados e que xustifique a realización do estudo).

Problemas encontrados, orixe e referencias feitas á literatura.

3.º Esquema do ensaio:

Descrición do esquema do xeral:

Data de inicio: da fase «In vivo».

Período previsto de duración da administración do produto en investigación e do control.

Período de observación postadministración.

Data de finalización: se é coñecida.

Período de retirada se é necesario. (Tempo de espera.)

Xustificación do esquema escollido.

4.º Deseño:

Deseño xeral do estudo: especificar o tipo de ensaio que se vai realizar (controlado, piloto, non controlado...) e deseño experimental (grupos paralelos, deseño cruzado).

En caso dun ensaio controlado, se este é cego, indícanse método e proceso empregado para o enmascaramento e a lista de persoas con acceso aos códigos.

Descrición do método de distribución escollido (procedemento adoptado e a orde práctica que se vai seguir).

Procedemento aleatorio formal.

Aleatorio simple.

Aleatorio estratificado.

Aleatorio por grupos.

Deseño factorial.

Distribución non aleatoria.

Descrición e xustificación da unidade experimental.

A unidade máis pequena nun experimento á cal pode asignarse un tratamento (ubre, animal, rabaño...). Débese evitar usar máis unidades experimentais das necesarias.

5.º Selección de individuos:

Descrición dos animais usados:

Especie.

Idade.

Sexo.

Raza.

Categoría.

Estado fisiolóxico (lactación, preñadas, estro...).

Peso vivo inicial.

Número de animais.

Orixe dos animais.

Métodos de identificación.

Manexo e aloxamento dos animais.

Habitáculo dos animais (currais, canís, pastos...).

Espazo destinado por animal.

Termorregulación e ventilación dos aloxamentos.

Tratamentos e medicamentos para uso veterinario permitidos e non permitidos.

Manexo da alimentación (incluíndo manexo de pastos e preparación e almacenamento da mestura de alimentos) e da auga (incluíndo orixe, dispoñibilidade e calidade) e a súa distribución.

Alimentación animal (pódense achegar as referencias tomadas como guías útiles para determinar as necesidades nutricionais dos animais e a mestura de alimentos). Cando sexa apropiado:

Determinar as necesidades nutricionais dos animais e preparar as racións cumprindo os ditos requisitos.

Proporcionar a composición cuantitativa e as densidades nutritivas calculadas para todos os animais do estudo.

Describir os procedementos utilizados para a mostraxe dos alimentos e a súa posterior análise.

Desenvolver e seguir criterios subxectivos para comprobar se os alimentos utilizados no estudo, baseados nas análises de laboratorio realizadas, cumpren os requisitos predeterminados.

Proporcionar un plan de alimentación.

Obter rexistros da cantidade de alimento ofrecido aos animais e das cantidades non inxeridas.

6.º) Criterios de inclusión/exclusión:

Definición clara e precisa do que é un caso.

Métodos e criterios de diagnóstico.

Lista detallada de todos os criterios de inclusión (primarios e secundarios) e, se é posible, as exclusións na preadmisión.

Lista detallada de todos os criterios de exclusión.

7.º) Tratamento:

Clara, precisa e detallada identificación do produto/productos usados na fase de investigación para permitir de forma específica, sen ambigüidade, a determinación da formulación específica; estes deben ser formulados igual que o produto proposto. Ademais cumpríranse as normas especificadas no Real decreto 109/1990 relativas á etiquetaxe do produto.

Se o produto/productos en fase de investigación se administra en auga ou no alimento, describir o procedemento para determinar a concentración do PVI na auga de bebida ou no alimento, incluíndo os métodos de recollida de mostraxas e métodos de ensaio; adoptar criterios obxectivos para determinar se a concentración do PIV é a apropiada.

Descrición e xustificación do tratamento do grupo de control.

Identificarase o produto control polo seu nome comercial ou xenérico; modo de administración.

Formulación, concentración, n. de lote, data de caducidade.

Doses usadas e xustificación destas.

Pauta de tratamento/vacunación (vía de administración, lugar de inxección, doses, frecuencia e duración do tratamento).

Esquemas de uso de tratamentos concomitantes. Establecer criterios obxectivos para o uso potencial dos ditos tratamentos.

Medidas tomadas para asegurar a seguridade do operativo durante o ensaio.

Describir as medidas que hai que tomar para garantir que a administración destes produtos se fai de acordo co protocolo do estudo.

8.º) Destino dos animais do estudo, dos produtos procedentes dos ditos animais e dos PIV e produto control:

Especificar o destino proposto para os animais do estudo.

Describir os cuidados que recibirán os animais retirados do estudo segundo criterios preestablecidos.

Establecer as condicións para o uso dos produtos comestibles derivados de APA que han de seguirse para se axustar á autorización obtida por parte das autoridades reguladoras relevantes.

Declarar o destino proposto para o PIV e o produto control.

Declarar o destino proposto para a auga e/ou penso en caso de que os produtos se administren a través deles.

Declarar o destino do esterco.

Declarar o destino proposto para envases, xiringas e material clínico.

9.º) Acontecementos adversos (AA) (reaccións adversas/efectos secundarios):

Método para as rexistrar (reaccións adversas, efectos secundarios e reaccións desfavorables esperadas).

Método de control das ditas reaccións (rexistrar os AA na documentación do estudo).

Cambios que implican as ditas reaccións (modificación do tratamento, ruta de administración, desenmascaramento do tratamento...).

Método para informar ao monitor dos ditos AA.

10.º) Valoración da eficacia:

Definir os efectos que deben obterse e os marcadores clínicos que hai que conseguir para poder xustificar a efectividade do produto.

Definir de forma clara e detallada como se van medir e rexistrar os ditos efectos e marcadores. Método de control individual para cada animal; patrón de fichas clínicas.

Establecer os tempos e frecuencias cos que se vai levar a cabo as observacións do estudo.

Describir as análises especiais e/ou outras probas para realizar incluído o tempo de toma de mostraxas, o intervalo entre mostraxas, o almacenamento das mostraxas e as análises ou probas.

Seleccionar e definir calquera sistema de puntuación e medición necesario para a avaliación obxectiva da resposta esperada no animal do estudo, e para a avaliación da resposta clínica.

Definir os métodos para analizar informaticamente e calcular o efecto do produto veterinario en investigación.

Animais eliminados e causa da eliminación.

Control de calidade dos procesos de valoración.

11.º) Estatística:

Descrición dos métodos estatísticos que se van empregar (Directriz EMEA/CVPM/816/00). Hipóteses que serán sometidas a proba, parámetros sometidos a avaliación, as presuncións para realizar, o nivel de significación e o modelo estatístico que se vai seguir.

Xustificación do:

N. de animais totais.

N. de animais en cada grupo.

Xustificación de calquera cambio.

Descrición da unidade estatística.

Nivel de significación.

12.º) Manexo dos rexistros:

Especificar os procedementos para rexistrar, procesar, xestionar e reter os datos orixinais e outra documentación do estudo solicitada polas autoridades reguladoras.

13.) Suplementos que deben xuntarse ao protocolo:

Lista de calquera procedemento normalizado de traballo específico do estudo, que sexa relevante á realización e monitorización do estudo como á redacción de informes do estudo.

Xuntar a copia de todos os formularios de recollida de datos e sucesos que se vaian utilizar durante o ensaio.

Incluír calquera outra información relevante.

14.º) Cambios no protocolo:

Débense proporcionar instrucións para a preparación de emendas e a redacción de informes sobre desviacións ao protocolo.

15.º) Referencias:

Proporcionar un índice coas referencias á literatura realizadas no protocolo do estudo.