

Seis. El apartado 3 del artículo 10 queda redactado como sigue:

«3. Antes del 31 de enero de 2005 para los programas de actividades que abarquen las campañas de comercialización 2002/2003 y 2003/2004 y del 31 de enero de 2006 para los programas de la campaña 2004/2005, las organizaciones de operadores del sector oleícola presentarán, ante el órgano competente para la aprobación provisional de los programas de actividades, una solicitud que contenga como mínimo los datos del Anexo III, para el cobro de la correspondiente financiación comunitaria y nacional. Dicha solicitud deberá ir acompañada de la documentación establecida en el apartado 2 del artículo 9 del Reglamento (CE) 1334/2002.»

Siete. En los anexos I y II, punto V, la mención a la fecha queda redactada como sigue:

«En, a de de 200 ...»

Ocho. En el Anexo I, en el encabezamiento de la tercera columna del cuadro titulado «Relación de productores del apartado d) del anexo I», se añade la frase:

«Media de la producción (Kg) Camp 2000/01, 2001/02 y 2002/03, en el caso de solicitud de reconocimiento exclusivamente para la campaña 2004/05.»

Disposición final única. *Entrada en vigor.*

La presente Orden entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 10 de septiembre de 2004.

ESPINOSA MANGANA

MINISTERIO DE LA PRESIDENCIA

15988 *ORDEN PRE/2938/2004, de 7 de septiembre, por la que se desarrolla el Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos para uso veterinario en lo referente a la calificación de productos en fase de investigación clínica y realización de ensayos clínicos con medicamentos para uso veterinario.*

El artículo 41 del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos para uso veterinario, establece el procedimiento para la calificación de los productos en fase de investigación clínica y la intervención de las autoridades sanitarias en la misma y su posterior aplicación en ensayos clínicos con animales.

Asimismo, el Título III del mismo Real Decreto «de los ensayos clínicos veterinarios» establece que para la realización de un ensayo clínico con animales, éste ha de estar autorizado previamente por las autoridades sanitarias competentes.

El procedimiento para el desarrollo de las distintas fases para el estudio y, en su caso, autorización de las solicitudes de calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica y para autorizar la realización de ensayos clínicos veterinarios, precisan de un desarrollo que se lleva a cabo mediante la presente Orden.

Esta Orden se dicta al amparo de lo establecido en la disposición final segunda del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos para uso veterinario, y en su tramitación han sido oídos los sectores afectados.

En su virtud, previa aprobación del Ministro de Administraciones Públicas, y a propuesta de las Ministras de Agricultura, Pesca y Alimentación, y de Sanidad y Consumo, dispongo:

CAPÍTULO I

Artículo 1. *Ámbito de aplicación.*

Esta Orden será de aplicación a los ensayos clínicos con medicamentos de uso veterinario que se realicen en territorio español, y a las solicitudes de calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica veterinaria.

Artículo 2. *Definiciones.*

a) Producto en fase de investigación clínica veterinaria (PIV): A los efectos de lo previsto en la presente disposición es el calificado como tal por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, destinado únicamente a ser utilizado por expertos para la investigación en el ámbito de un ensayo clínico.

b) Ensayo clínico veterinario: Valoración experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a la especie de destino, o a una categoría particular de la misma, a la que se pretende destinar el futuro tratamiento, orientado a confirmar cuando se estime oportuno los efectos farmacodinámicos y/o farmacocinéticos y/o establecer la eficacia para una indicación terapéutica y/o conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer la seguridad y/o tolerancia en las condiciones normales de uso.

c) Promotor de un producto en fase de investigación clínica veterinaria: Es la persona física o jurídica que firma la solicitud de autorización dirigida a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, responsable de garantizar la calidad del producto, su aptitud para la investigación en las indicaciones propuestas y que el Plan de Investigación se lleve a cabo en las condiciones en que se haya autorizado.

d) Promotor de un Ensayo Clínico: Es la persona física o jurídica que toma la responsabilidad de la iniciación, gestión y financiación de un ensayo clínico.

e) Monitor: Persona responsable de supervisar un ensayo clínico y de asegurarse que se realiza, documenta y se redactan los informes conforme al protocolo del estudio, Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT), Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y los requisitos legales exigidos por la normativa.

f) Investigador principal: Veterinario responsable de todos los aspectos relacionados con la realización de un ensayo en el emplazamiento de dicho ensayo.

g) Protocolo del ensayo: Documento elaborado por el investigador y por el promotor que describe de forma completa el objetivo, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización del ensayo. El protocolo del ensayo podrá motivar la realización del ensayo clínico.

h) Consentimiento informado: Documento por el cual el dueño del animal o su representante aceptan de forma voluntaria la participación de un animal de su propiedad en un ensayo clínico veterinario, tras haber sido debidamente informado de los aspectos relevantes del mismo.

CAPÍTULO II

Producto en fase de investigación clínica veterinaria**Artículo 3. Calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica.**

Podrán ser calificados como productos en fase de investigación clínica:

a) Las entidades químicas/biológicas no incluidas como principio activo en especialidades farmacéuticas/biológicas de uso veterinario registradas en España.

b) Los productos cuyas características les diferencien sustancialmente de las conocidas hasta el momento (especies de destino, indicaciones, vías de administración o, en general, condiciones de uso que impliquen una innovación relevante).

Se excepcionan de la calificación como productos en fase de investigación clínica:

Los principios activos incluidos en especialidades farmacéuticas registradas mediante procedimiento centralizado y,

Los nuevos medicamentos que contengan principios activos ya incluidos en especialidades farmacéuticas de uso veterinario autorizadas y no se diferencien sustancialmente de las características conocidas hasta el momento. En este supuesto, junto con la solicitud del primer ensayo clínico se presentará una solicitud de identificación del producto.

Artículo 4. Solicitud de calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica.

La solicitud de autorización de un producto como producto en fase de investigación clínica se ajustará al modelo publicado como Anexo I.

Las solicitudes se presentarán en el Registro de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por cualquiera de los medios previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

A la solicitud de calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica habrá de acompañarse la siguiente documentación:

1. Documentación técnica.

1.1 En el caso de medicamentos farmacológicos, se deberá documentar y aportar datos y pruebas que garanticen la calidad químico-farmacéutica del producto, que permitan establecer el perfil farmacológico y toxicológico, la seguridad para los animales, e indirectamente para el hombre y el medio ambiente, los estudios preclínicos y clínicos necesarios para realizar la investigación clínica en las indicaciones propuestas y establecer un tiempo de espera, cuando los ensayos se realicen en explotaciones de animales, cuyos productos puedan destinarse al consumo humano.

1.2 Si se trata de medicamentos inmunológicos, deberá documentar y aportar datos y pruebas que garanticen la calidad del producto, que permitan establecer su inocuidad y seguridad para los animales e indirectamente para el hombre y el medio ambiente y los estudios previos de eficacia necesarios para realizar la investigación clínica en las indicaciones propuestas.

2. Plan de investigación clínica. La extensión de la información requerida dependerá del plan de investigación propuesto, de la novedad del producto, de los riesgos previsibles, de los conocimientos previos sobre el producto o de la indicación en estudio.

3. Justificante acreditativo del abono de la tasa correspondiente.

Artículo 5. Resolución.

El plazo para la resolución de una solicitud de autorización de un producto como producto en fase de investigación clínica será de un mes, a contar desde la fecha de presentación de una solicitud válida.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá recabar del solicitante los informes o la documentación complementaria que considere necesaria para la resolución de la solicitud, esto producirá la suspensión del cómputo del plazo hasta el momento en el que se produzca la evacuación de los informes o la presentación de la documentación solicitada.

Si la resolución es positiva, además de lo establecido en la Ley 30/1992, habrán de hacerse constar las siguientes cuestiones:

a) Composición del producto.

b) La/s especie/s de destino.

c) Las indicaciones concretas del producto que serán objeto de investigación clínica incluyendo la vía de administración, pauta posológica y forma farmacéutica.

d) El tiempo de espera, aun cuando fuera nulo, si se trata de ensayos en explotaciones animales cuyos productos puedan destinarse al consumo humano.

La duración de la validez de la calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica será de cuatro años, salvo que en la resolución se indique otra menor, y sin perjuicio de su ulterior renovación o prórroga,

En el caso particular de los medicamentos de uso veterinario de origen biológico, se dará traslado de la solicitud al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación quien emitirá informe motivado, que tendrá carácter vinculante, dentro del plazo de un mes previsto para la resolución de la solicitud.

Si existieran razones en materia de sanidad animal que impidiera la calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica, el informe previsto en el párrafo anterior será remitido al Comité de Evaluación de Medicamentos para uso veterinario para su adopción por parte de dicho Comité.

Artículo 6. Obligaciones del promotor.

El promotor está obligado a iniciar, dentro del plazo de un año a partir de la fecha de autorización del producto como producto en fase de investigación clínica, al menos uno de los ensayos clínicos previstos en el plan de investigación.

El promotor deberá elaborar un informe final de todo el estudio, con una descripción detallada, en el que se incluirá una evaluación de los aspectos clínicos, científicos y estadísticos del estudio.

El informe ha de seguir el formato establecido para el protocolo. Cualquier elemento adicional, borrado o corregido en este informe final deberá realizarse por los autores en forma de enmienda, que habrán de firmar. Esta enmienda debe identificar claramente qué parte del informe ha sido añadida, borrada o modificada, y las razones que justifiquen su modificación.

En caso de que el ensayo se realice con un producto en fase de investigación clínica deberá elaborarse este informe aunque éste no se llegue a completar.

Artículo 7. Renovación de la calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica.

Transcurridos cuatro años desde la autorización, podrá solicitarse la renovación de la calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica.

El solicitante deberá justificar la necesidad de renovación.

La renovación se entenderá concedida si transcurridos quince días a contar desde la fecha de presentación de una solicitud válida, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante.

Artículo 8. *Modificación de la calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica.*

Se consideran modificaciones que requieren autorización expresa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:

1. Las que afecten:
 - a) A las condiciones autorizadas hasta ese momento.
 - b) A nuevas indicaciones.
 - c) Supongan modificación de la posología y duración del tratamiento, que puedan afectar al tiempo de espera.
 - d) Supongan modificación del programa vacunal recomendado (dosis, pauta, etc.).
2. Que impliquen una nueva especie de destino.
3. Que impliquen una nueva vía de administración del producto.

La solicitud de modificación se dirigirá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se tramitarán por el procedimiento previsto en el artículo 5 de la presente disposición.

El resto de las modificaciones no incluidas en los anteriores apartados habrán de ponerse en conocimiento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todas las modificaciones deberán justificarse y acompañarse de la documentación pertinente.

Un cambio en la composición del producto, a menos que se justifique, será objeto de una nueva solicitud.

Artículo 9. *Suspensión de la calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica.*

La calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica puede suspenderse:

- a) A petición del promotor.
- b) Por decisión motivada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:
 - b.1) Si concurre alguna de las causas establecidas en el artículo 46 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
 - b.2) Cuando deje de estar justificada dicha calificación.

CAPÍTULO III

Intervención administrativa en ensayos clínicos con medicamentos para uso veterinario

Artículo 10. *Autorización para la realización de un ensayo clínico veterinario.*

Todos los ensayos clínicos que se realicen fuera del ámbito laboratorio, con una sustancia calificada como producto en fase de investigación clínica, o bien con una especialidad veterinaria ya registrada en España, pero que contemplen condiciones distintas de las autorizadas, como pueden ser nueva especie de destino, nueva indicación terapéutica o nuevas dosificaciones, o con

un medicamento nuevo, que no precise calificación como producto en fase de investigación clínica, pero sí identificación del producto, estarán sometidos a autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 11. *Solicitud de autorización de ensayo clínico.*

La solicitud de autorización de un ensayo clínico se ajustará al modelo publicado como Anexo II de esta Orden.

Las solicitudes se presentarán en el Registro de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por cualquiera de los medios previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

A la solicitud de autorización de un ensayo clínico habrá de acompañarse la siguiente documentación:

1. Protocolo del ensayo.
2. Consentimiento informado o compromiso de su presentación antes del inicio del ensayo.
3. Documento acreditativo del aseguramiento del ensayo o compromiso de su presentación antes del inicio del mismo.
4. Justificante acreditativo de abono de la tasa correspondiente.

Artículo 12. *Resolución.*

El plazo para la resolución de una solicitud de autorización de un ensayo clínico será treinta días naturales, a contar desde la fecha de presentación de una solicitud válida.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá recabar del solicitante los informes o la documentación complementaria que considere necesaria para la resolución de la solicitud, esto producirá la suspensión del cómputo del plazo hasta el momento en el que se produzca la evacuación de los informes o la presentación de la documentación solicitada.

En caso necesario la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá acordar una ampliación del plazo de resolución en quince días naturales.

Se dará traslado de la resolución al promotor y a las Comunidades Autónomas implicadas.

Artículo 13. *Condiciones de autorización.*

En la resolución de un ensayo clínico se fijará el plazo y las condiciones para su realización.

En el caso de ensayos con animales productores de alimentos destinados al consumo humano, a la autorización se unirá la indicación sobre el destino que ha de darse a los mismos.

Transcurrido el plazo para su realización, el promotor podrá instar una prórroga de su validez, comunicando dicho extremo a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. A esta comunicación habrá de acompañar el compromiso escrito de que no se producirá ninguna modificación de las condiciones autorizadas.

En el caso particular de los medicamentos de uso veterinario de origen biológico, se dará traslado de la solicitud al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, quien emitirá informe motivado, que tendrá carácter vinculante, dentro del plazo de un mes previsto para la resolución de la solicitud.

Si existieran razones en materia de sanidad animal que impidieran la calificación de un producto como producto en fase de investigación clínica, el informe previsto en el párrafo anterior será remitido al Comité de Evaluación de Medicamentos para uso veterinario para su adopción por parte de dicho Comité.

Artículo 14. Modificación a los protocolos de ensayos clínicos autorizados.

Se consideran modificaciones que requieren autorización expresa por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:

1. Las que afecten:
 - a) A las condiciones autorizadas hasta ese momento.
 - b) A nuevas indicaciones.
 - c) Supongan modificación de la posología y duración del tratamiento, que puedan afectar al tiempo de espera.
 - d) Supongan modificación del programa vacunal recomendado (dosis, pauta, etc.).
2. Que impliquen una nueva especie de destino.
3. Que impliquen una nueva vía de administración del producto.

Estas se entenderán autorizadas si en el plazo de treinta días naturales siguientes a la entrada de la solicitud en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, no se han formulado objeciones a las mismas.

El resto de las modificaciones no incluidas en los anteriores apartados habrán de ponerse en conocimiento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todas las modificaciones deberán ajustarse al modelo publicado como anexo de esta Orden, al que habrán de acompañar la documentación que las justifique.

Artículo 15. Suspensión de un ensayo clínico autorizado.

1. La realización de un ensayo clínico veterinario se podrá suspender por:

- a) Petición justificada del promotor.
- b) Decisión motivada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los supuestos previstos en el artículo 46 de la Ley del Medicamento que le sean aplicables o en los recogidos en el apartado 8 del artículo 56 del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos para uso veterinario.

2. Las autoridades competentes de las comunidades autónomas podrán suspender de forma cautelar la realización de un ensayo clínico veterinario por las causas previstas en el apartado 1.b) de este artículo, poniendo en conocimiento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de forma inmediata dicha suspensión, quien podrá confirmar o levantar esta medida.

Disposición final única. Entrada en vigor.

La presente Orden entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 7 de septiembre de 2004.

FERNÁNDEZ DE LA VEGA SANZ

Excmas. Sras. Ministras de Agricultura, Pesca y Alimentación y de Sanidad y Consumo.

ANEXO I

A. Modelo de solicitud de calificación de Producto en fase de investigación clínica veterinaria

1.º Tipo de solicitud. Se hará referencia a alguno de los siguientes supuestos:

Solicitud de producto en fase de investigación clínica veterinaria.

Solicitud de ampliación del plan de investigación.
Solicitud de modificación.
Solicitud de renovación.
Solicitud de anulación.

2.º Promotor (nombre, dirección, teléfono y telefax). Cuando el promotor no esté ubicado en nuestro país se indicarán además los datos del representante legalmente autorizado en España y el domicilio a efectos de notificación.

3.º Identificación del producto en fase de investigación clínica veterinaria en el caso de que haya sido solicitado o autorizado previamente. Número asignado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4.º Nombre de los principios activos del producto (DCI, DOE, código de identificación del producto).

5.º Forma farmacéutica y vía de administración.

6.º Especies de destino.

7.º Indicaciones solicitadas (por especie).

8.º Pauta posológica.

9.º Tiempo de espera (si procede).

10.º Medidas específicas relativas a la prevención de la transmisión de las encefalopatías espongiiformes animales.

B. Documentación necesaria a aportar para la calificación de una sustancia como producto en fase de investigación clínica

B.1 Farmacológicos

Documentación Técnica: Esta documentación puede presentarse en forma de informe emitido por profesional cualificado, vinculado o no a la entidad promotora que deberá avalar con su firma la documentación presentada.

Parte II. Documentación química, farmacéutica y biológica.

1. Mediante documentación, aportación de datos o pruebas deberá garantizar la calidad químico-farmacéutica del producto, estableciendo los períodos de validez, tanto del producto acabado como del producto reconstituido o en las condiciones de uso (agua de bebida, pienso medicado...) y las condiciones de conservación.

Parte III. Documentación sobre seguridad y residuos.

1. Resumen justificado del mecanismo de acción y del perfil farmacodinámico del producto, distinguiendo entre aquellas pruebas relevantes para la indicación terapéutica que se pretende estudiar y aquellas otras que aportan datos de seguridad y/o actividad en otros sistemas u órganos que no son relevantes para tal indicación.

2. Datos de toxicología suficientes para:

Avalar la dosis y tiempo de exposición en los animales de destino, y

Realizar una estimación del riesgo de exposición para el hombre (consumo de alimentos y/o manipulación del producto).

3. Datos de farmacocinética y metabolismo.

Parte IV. Documentación sobre preclínica y Clínica.

Incluirá los datos de farmacodinamia, farmacocinética y tolerancia en la/s especie/s de destino, así como datos de eficacia y seguridad que avalen la dosis y la duración del tratamiento.

Anexos:

Entre los anexos se incluirá un listado de todos los estudios realizados hasta el momento, convenientemente identificados, y ordenados según hagan referencia a las partes II, III o IV.

Los estudios completos sólo se remitirán en caso de ser solicitados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Asimismo, en el caso de que exista documentación relevante relacionada con la autorización del producto por parte de otras autoridades sanitarias, se adjuntarán como anexos.

B.2 Inmunológicos

Documentación Técnica: Esta documentación puede presentarse en forma de informe emitido por profesional cualificado, vinculado o no a la entidad promotora que deberá avalar con su firma la documentación presentada.

Parte II. Documentación analítica.

Se deberá acreditar documentalmente la garantía de calidad del producto, mediante pruebas o datos que permitan establecer su inocuidad y seguridad, además habrá que acreditar los estudios previos de eficacia necesarios para realizar la investigación clínica en las indicaciones que se investigan.

Parte III. Documentación sobre Seguridad.

Resumen de las pruebas de laboratorio realizadas con aportación de datos suficientes sobre la inocuidad del producto:

Inocuidad de la administración de una sola dosis.
 Inocuidad de la administración de una sobredosis.
 Inocuidad de la administración repetida de una dosis.
 Examen de la función reproductora.
 Examen de las funciones inmunológicas.
 Requisitos especiales para las vacunas vivas (transmisión de la cepa vacunal, distribución en el animal vacunado, reversión a la virulencia, propiedades biológicas y recombinación genómica de las cepas), si procede.
 Estudio de los residuos.
 Interacciones.

Cuando consistan en organismos vivos, y especialmente los que puedan ser diseminados por los animales vacunados, deberá evaluarse el riesgo potencial que supongan para los animales de la misma o de cualquier otra especie que pueda exponerse.

Asimismo, se realizará una estimación del riesgo de exposición para el hombre.

Parte IV. Documentación sobre Eficacia.

Resumen de las pruebas de laboratorio realizadas con aportación de datos suficientes sobre la eficacia del producto que avalen las dosis escogidas, pauta de vacunación, duración y establecimiento de la inmunidad, en la/s especie/s de destino.

Anexos:

Entre los anexos se incluirá un listado de todos los estudios realizados hasta el momento, convenientemente identificados, y ordenados según hagan referencia a las partes II, III o IV.

Los estudios completos sólo se remitirán en caso de ser solicitados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Asimismo, en el caso de que exista documentación relevante relacionada con la autorización del producto por parte de otras autoridades sanitarias, se adjuntarán como anexos.

C. Plan de Investigación Clínica**ANEXO II****A. Modelo de solicitud de Ensayo clínico: Se presentará al principio del protocolo y de acuerdo con el siguiente formato**

1.º Tipo de solicitud. Se hará referencia a alguno de los siguientes supuestos:

1.1 Solicitud de Primer ensayo clínico de un PIV.

1.2 Solicitud de Ensayos Clínicos posteriores al primero autorizado con un PIV (n.º de PIV).

1.3 Solicitud de Ensayo clínico con una especialidad veterinaria para modificar alguna/s de las condiciones de uso que ya tiene autorizadas (n.º de registro de la especialidad veterinaria).

1.4 Solicitud de Primer ensayo clínico con un medicamento nuevo para el solicitante pero en las condiciones de uso ya autorizadas en otras especialidades veterinarias, junto con la solicitud de identificación de la sustancia.

1.5 Solicitud de Posteriores ensayos clínicos con un medicamento en las condiciones de uso autorizadas (n.º de identificación de la sustancia).

1.6 Solicitud de modificación de ensayo clínico ya autorizado (n.º de autorización del EC).

1.7 Solicitud de anulación de un ensayo clínico ya autorizado (n.º de autorización del EC).

1.8 Solicitud de prórroga de un ensayo clínico ya autorizado (n.º de autorización del EC).

2.º Sumario de características del producto, si se trata de una solicitud de ensayo clínico referida al supuesto recogido en el apartado 1.3, del punto primero.

3.º Promotor (nombre, dirección, teléfono y telefax). Cuando el promotor no esté ubicado en nuestro país se indicarán además los datos del representante legalmente autorizado en España y el domicilio a efectos de notificación.

4.º Título del Ensayo Clínico y código del protocolo.

5.º Investigador principal. Dirección de su centro de trabajo.

6.º Zonas y centros en los que se prevé realizar el ensayo.

7.º Objetivo principal del ensayo.

8.º Producto con el que se va a realizar el ensayo clínico; dosis, forma farmacéutica, vía de administración.

9.º Medidas específicas relativas a la prevención de la transmisión de las encefalopatías espongiiformes animales.

10.º Especies de destino.

11.º Indicaciones solicitadas (por especie).

12.º Tiempo de espera (si procede y aun cuando fuera nulo).

13.º Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización.

B. Protocolo del ensayo clínico

El protocolo del estudio debería contener la información incluida en la lista siguiente, o dicha lista debería ser tenida en cuenta siempre que se considere llevar a cabo un estudio. La lista presentada a continuación no es exhaustiva, ni tampoco todos los puntos detallados pueden ser incluidos en todos los protocolos, pero se pretende que sirva como guía.

1.º) Información general:

1.1 Título del proyecto.

1.2 Identificador único para el estudio: n.º de protocolo, estadio en el que se encuentra (borrador, final, enmendado), fecha de la versión del protocolo.

2. Contactos del estudio:

Nombre y puntos de contacto del promotor.

Nombres y puntos de contactos del monitor y/o investigador principal del ensayo.

Identidad de los veterinarios que van a realizar las pruebas y lugares de ejecución. En todos los casos se especificará título, cualificaciones, detalles profesionales, dirección postal, n.º de teléfono y otros detalles de contacto.

Explotaciones seleccionadas (si se conocen en el momento).

2.º) Justificación y objetivos:

Objetivo del ensayo y razón de su ejecución.

Justificación: Descripción de toda la información que se considere relevante y que facilita la comprensión del estudio (datos preclínicos o clínicos publicados y que justifique la realización del estudio).

Problemas encontrados, origen y referencias hechas a la literatura.

3.º) Esquema del ensayo:

Descripción del esquema del general:

Fecha de inicio: De la fase «In vivo».

Periodo previsto de duración de la administración del producto en investigación y del control.

Periodo de observación postadministración.

Fecha de finalización: Si es conocida.

Periodo de retirada si es necesario. (Tiempo de espera.)

Justificación del esquema escogido.

4.º) Diseño:

Diseño general del estudio: Especificar el tipo de ensayo que se va a realizar (controlado, piloto, no controlado...) y diseño experimental (grupos paralelos, diseño cruzado).

En caso de un ensayo controlado, si éste es ciego, indicarán método y proceso empleado para el enmascaramiento y la lista de personas con acceso a los códigos.

Descripción del método de distribución escogido (procedimiento adoptado y el orden práctico a seguir).

Procedimiento aleatorio formal.

Aleatorio simple.

Aleatorio estratificado.

Aleatorio por grupos.

Diseño Factorial.

Distribución no aleatoria.

Descripción y justificación de la unidad experimental.

La unidad más pequeña en un experimento a la que puede asignarse un tratamiento (ubre, animal, rebaño...). Se debe evitar usar más unidades experimentales de las necesarias.

5.º) Selección de individuos:

Descripción de los animales usados:

Especie.

Edad.

Sexo.

Raza.

Categoría.

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

Peso vivo inicial.

Número de animales.

Origen de los animales.

Métodos de identificación.

Manejo y alojamiento de los animales.

Habitáculo de los animales (corrales, perreras, pastos...).

Espacio destinado por animal.

Termorregulación y ventilación de los alojamientos.

Tratamientos y medicamentos para uso veterinario permitidos y no permitidos.

Manejo de la alimentación (incluyendo manejo de pastos y preparación y almacenamiento de la mezcla de alimentos) y del agua (incluyendo origen, disponibilidad y calidad) y su distribución.

Alimentación animal (se pueden aportar las referencias tomadas como guías útiles para determinar las necesidades nutricionales de los animales y la mezcla de alimentos). Cuando sea apropiado:

Determinar las necesidades nutricionales de los animales y preparar las raciones cumpliendo dichos requisitos.

Proporcionar la composición cuantitativa y las densidades nutritivas calculadas para todos los animales del estudio.

Describir los procedimientos utilizados para el muestreo de los alimentos y su posterior análisis.

Desarrollar y seguir criterios subjetivos para comprobar si los alimentos utilizados en el estudio, basados en los análisis laboratoriales realizados, cumplen los requisitos predeterminados.

Proporcionar un plan de alimentación.

Obtener registros de la cantidad de alimento ofrecido a los animales y de las cantidades no ingeridas.

6.º) Criterios de inclusión/exclusión:

Definición clara y precisa de lo que es un caso.

Métodos y criterios de diagnóstico.

Lista detallada de todos los criterios de inclusión (primarios y secundarios) y, si es posible, las exclusiones en la preadmisión.

Lista detallada de todos los criterios de exclusión.

7.º) Tratamiento:

Clara, precisa y detallada identificación del producto/productos usados en la fase de investigación para permitir de forma específica, sin ambigüedad, la determinación de la formulación específica; estos deben ser formulados igual que el producto propuesto. Además se cumplirán las normas especificadas en el Real Decreto 109/1990 relativas al etiquetado del producto.

Si el producto/productos en fase de investigación se administra en agua o en el alimento, describir el procedimiento para determinar la concentración del PVI en el agua de bebida o en el alimento, incluyendo los métodos de recogida de muestras y métodos de ensayo; adoptar criterios objetivos para determinar si la concentración del PIV es la apropiada.

Descripción y justificación del tratamiento del grupo de control.

Se identificará el producto control por su nombre comercial o genérico; modo de administración.

Formulación, concentración, n.º de lote, fecha de caducidad.

Dosis usadas y justificación de éstas.

Pauta de tratamiento/vacunación (vía de administración, lugar de inyección, dosis, frecuencia y duración del tratamiento).

Esquemas de uso de tratamientos concomitantes. Establecer criterios objetivos para el uso potencial de dichos tratamientos.

Medidas tomadas para asegurar la seguridad del operario durante el ensayo.

Describir las medidas a tomar para garantizar que la administración de estos productos se hace de acuerdo con el protocolo del estudio.

8.º) Destino de los animales del estudio, de los productos procedentes de dichos animales y de los PIV y producto control:

Especificar el destino propuesto para los animales del estudio.

Describir los cuidados que recibirán los animales retirados del estudio según criterios preestablecidos.

Establecer las condiciones para el uso de los productos comestibles derivados de APA que han de seguirse para ajustarse a la autorización obtenida por parte de las autoridades reguladoras relevantes.

Declarar el destino propuesto para el PIV y el producto control.

Declarar el destino propuesto para el agua y/o pienso en caso de que los productos se administren a través de ellos.

Declarar el destino del estiércol.

Declarar el destino propuesto para envases, jeringas y material clínico.

9.º) Acontecimientos adversos (AA) (reacciones adversas/efectos secundarios):

Método para registrarlas (reacciones adversas, efectos secundarios y reacciones desfavorables esperadas).

Método de control de dichas reacciones (registrar los AA en la documentación del estudio).

Cambios que implican dichas reacciones (modificación del tratamiento, ruta de administración, desenmascaramiento del tratamiento...).

Método para informar al monitor de dichos AA.

10.º) Valoración de la eficacia:

Definir los efectos que deben obtenerse y los marcadores clínicos a conseguir para poder justificar la efectividad del producto.

Definir de forma clara y detallada como se van a medir y registrar dichos efectos y marcadores. Método de control individual para cada animal; patrón de fichas clínicas.

Establecer los tiempos y frecuencias con los que se va a llevar a cabo las observaciones del estudio.

Describir los análisis especiales y/u otras pruebas a realizar incluido el tiempo de toma de muestras, el intervalo entre muestreos, el almacenamiento de las muestras y los análisis o pruebas.

Seleccionar y definir cualquier sistema de puntuación y medición necesario para la evaluación objetiva de la respuesta esperada en el animal del estudio, y para la evaluación de la respuesta clínica.

Definir los métodos para analizar informáticamente y calcular el efecto del producto veterinario en investigación.

Animales eliminados y causa de la eliminación.

Control de calidad de los procesos de valoración.

11.º) Estadística:

Descripción de los métodos estadísticos que se van a emplear (Directriz EMEA/CVPM/816/00). Hipótesis que serán sometidas a prueba, parámetros sometidos a evaluación, las presunciones a realizar, el nivel de significación y el modelo estadístico a seguir.

Justificación del:

N.º de animales totales.

N.º de animales en cada grupo.

Justificación de cualquier cambio.

Descripción de la unidad estadística.

Nivel de significación.

12.º) Manejo de los registros:

Especificar los procedimientos para registrar, procesar, gestionar y retener los datos originales y otra documentación del estudio solicitada por las autoridades reguladoras.

13.º) Suplementos que deben adjuntarse al protocolo:

Listado de cualquier procedimiento normalizado de trabajo específico del estudio, que sea relevante a la realización y monitorización del estudio como a la redacción de informes del estudio.

Adjuntar la copia de todos los formularios de recogida de datos y sucesos que se vayan a utilizar durante el ensayo.

Incluir cualquier otra información relevante.

14.º) Cambios en el protocolo:

Se deben proporcionar instrucciones para la preparación de enmiendas y la redacción de informes sobre desviaciones al protocolo.

15.º) Referencias:

Proporcionar un índice con las referencias a la literatura realizadas en el protocolo del estudio.