



## Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

# DOCUMENTACIÓN REQUERIDA PARA SOLICITAR LA CALIFICACIÓN DE UN PRODUCTO COMO “PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA” (PIV) Y PARA SOLICITAR UN ENSAYO CLÍNICO (ECV) CON PRODUCTOS INMUNOLÓGICOS VETERINARIOS

Fecha de publicación: 7 de agosto de 2012

Categoría: La AEMPS, MEDICAMENTOS VETERINARIOS, INDUSTRIA.  
Referencia: MVET, 06/2012

*Ante las consultas formuladas sobre los requisitos y la documentación para solicitar un producto en fase de investigación clínica (PIV) y un ensayo clínico (ECV) con productos inmunológicos veterinarios, se elabora esta Nota Informativa que explica algunas de las dudas de interpretación de la Orden PRE/2938/2004, de 7 de septiembre, por la que se desarrolla el Real Decreto 109/1195, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios, en lo referente a la calificación de productos en fase de investigación clínica y realización de ensayos clínicos con medicamentos para uso veterinario y la Orden PRE/2833/2009, de 19 de octubre, por la que se modifica el anexo I del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.*

**Definiciones:** Se recuerda que además de las definiciones incluidas en la legislación española debe tenerse en cuenta las incluidas en la legislación y guías europeas indicadas en las referencias al final de la Nota, es decir:

**Según la guía EMEA/CVMP/852/99-Final: “Note for guidance FIELD TRIALS with Veterinary vaccines”<sup>1</sup>, se entiende por Ensayo de campo:** La investigación científica de una vacuna veterinaria en condiciones de campo en animales diana (en términos de categoría y especie animal), utilizando el producto como se recomienda.

Teniendo en cuenta también lo indicado en **Farmacopea Europea**<sup>2</sup> (textos generales **5.2.6 y 5.2.7**): En general, los resultados de los ensayos de laboratorio (de seguridad y eficacia) deben completarse con resultados de estudios de campo, incluyendo salvo justificación, animales controles no tratados. Si los ensayos de laboratorio han demostrado suficientemente la



seguridad y la eficacia del producto en condiciones experimentales utilizando vacunas con títulos y/o potencias máxima y mínima respectivamente, se puede utilizar un único lote de producto para demostrar la seguridad y eficacia en el ensayo de campo. En estos casos se puede usar un lote de fabricación de rutina con título o potencia intermedia. Cuando los estudios de laboratorio no puedan (o no sean adecuados para) demostrar la eficacia, se puede aceptar la realización de estudios de campo para demostrarla.

#### **A) Estructura y documentación para solicitar un PIV con un producto inmunológico veterinario:**

- Justificante del abono de las correspondientes tasas.
- Solicitud de PIV (Anexo I de la Orden PRE/2938/2004)<sup>3</sup>.
- Normas de Correcta Fabricación (GMPs) europeas.
- Propuesta de Ficha Técnica o Resumen de Características del Producto (RCP) - No es obligatorio, pero sí muy recomendable, para facilitar la evaluación.
- El PIV (cuando es una primera autorización) debe ir asociado a un ECV para realizarlo en España.

**Nota:** En el caso de productos inmunológicos que no estén autorizados en España o a nivel europeo y soliciten la primera realización de un ECV, en general se necesitará también la presentación de un PIV. Ésta es una gran diferencia respecto a los productos farmacológicos, ya que aún, en el caso de que ya existan otras vacunas autorizadas con la misma sustancia activa o con sustancias activas similares, debido a la gran variabilidad de cepas y la distinta susceptibilidad y/o inmunogenicidad que pueden conferir distintos adyuvantes u otros componentes de estos productos en los distintos animales, se necesita la evaluación del PIV (para conocer la parte de calidad de producto en investigación, así como con los ensayos de laboratorio de seguridad y eficacia que se hayan realizado).

#### **1) Estructura e información a presentar para solicitar un PIV:** Siguiendo lo indicado en el Anexo II, apartado 2.B de la Orden PRE/2938/2004<sup>3</sup> y la Orden PRE/2833/2009<sup>4</sup>:

##### **Parte 2. Documentación analítica (CALIDAD)**

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.

##### **2 A. Composición cualitativa y cuantitativa:**

- Composición cualitativa (sustancias activas, adyuvantes y otros excipientes).
- Composición cuantitativa (potencia de lote y cantidad final de adyuvantes por dosis).
- Desarrollo farmacéutico (una breve descripción).

##### **2 B. Descripción del método de fabricación.**



- 2 C. Producción y control de los materiales de partida.
- 2 D. Pruebas de control, efectuadas durante la producción.
- 2 E. Pruebas de control del producto terminado (pruebas que se dispongan hasta ese momento).
- 2 F. Constancia entre lotes (certificados completos de liberación de los lotes, aunque sean piloto).
- 2 G. Estudios de estabilidad (no es obligatorio en esta fase, pero sí muy útil).

### Parte 3. Documentación sobre **SEGURIDAD**

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

**B. Estudios de laboratorio** (Descripción de los estudios de laboratorio llevados a cabo hasta la presentación del PIV, con sus resultados tabulados y la justificación de los puntos que aún no se hayan realizado respecto a los estudios de laboratorio).

- 1. Seguridad de la administración de una sola dosis.
- 2. Seguridad de una sola administración de una sobredosis.
- 3. Seguridad de la administración repetida de una sola dosis.
- 4. Examen de la función reproductora.
- 5. Examen de la función inmunológica.
- 6. Requisitos especiales para las vacunas atenuadas.
  - 6.1 Transmisión de la cepa vacunal.
  - 6.2 Distribución en el animal vacunado.
  - 6.3 Reversión a la virulencia de vacunas atenuadas.
  - 6.4 Propiedades biológicas de la cepa vacunal.
  - 6.5 Recombinación o redistribución genómica de las cepas.
- 7. Seguridad para el usuario.
- 8. Estudio de los residuos.
- 9. Interacciones.

**D. Evaluación del riesgo medioambiental** (si se disponen).

**E. Evaluación de los medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente.**

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 (caso especial: Vacunas vivas frente a zoonosis).

#### Parte 4. Documentación sobre EFICACIA

Resumen de las pruebas de laboratorio realizadas con aportación de datos suficientes (al menos resultados tabulados) 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.

### B) Estructura y Documentación para solicitar un ECV con un producto inmunológico veterinario:

Se seguirá la estructura indicada en la **ORDEN PRE/2938/2004<sup>3</sup> (Anexo II)** y además tener en cuenta como legislación y guías siguientes:

- **EMA/CVMP/852/99-Final: "Note for guidance FIELD TRIALS with Veterinary vaccines"**<sup>1</sup>.
- **European Pharmacopoeia: 5.2.6** (Evaluation of Safety of Vet immunosera and vaccines) y **5.2.7** (Evaluation of Efficacy of Vet immunosera and vaccines)<sup>2</sup>.
- **VICH GLP9: Good Clinical Practice**<sup>5</sup>.

### Referencias

1. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products *Veterinary Medicines and Information Technology* [Web]- [EMA/CVMP/852/99-Final: "Note for guidance FIELD TRIALS with Veterinary vaccines"](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004598.pdf). Doc. Ref: EMA/CVMP/852/99-FINAL. Disponible en Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004598.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004598.pdf) (enlace revisado el 7 de agosto de 2012).
2. Farmacopea Europea [Web] [European Pharmacopoeia](http://www.edqm.eu/en/Homepage-628.html): 5.2.6 (Evaluation of Safety of Vet immunosera and vaccines) y 5.2.7 (Evaluation of Efficacy of Vet immunosera and vaccines). Disponible en Internet: <http://www.edqm.eu/en/Homepage-628.html> (enlace revisado el 7 de agosto de 2012).
3. [Orden PRE/2938/2004, de 7 de septiembre](#), que 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 (BOE núm. 220, de 11 de septiembre).
4. [Orden PRE/2833/2009, de 19 de octubre](#), por la que se modifica el Anexo I del REAL DECRETO 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regulan el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente (BOE núm. 257, de 24 de octubre).
5. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products *Veterinary Medicines and Information Technology Unit* [Web] [VICH GLP9: Good clinical practice](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC50004343.pdf)- Doc. Ref: CVMP/VICH/595/98-FINAL. Disponible en Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC50004343.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC50004343.pdf) (enlace revisado el 7 de agosto de 2012).