

**Recomendaciones sobre principios éticos y condiciones de protección y bienestar animal, consensuados con el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y con el Ministerio de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030, que deben respetarse en la realización de Ensayos Clínicos Veterinarios recogidos en el Real Decreto 1157/2021, de 29 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente**

Versión 1

Febrero 2025



## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	3
OBJETIVO .....	3
PRINCIPIO DE LAS 3Rs .....	5
PRINCIPIOS APLICABLES AL DISEÑO Y DESARROLLO DE LOS ECV .....	5
BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS .....	6
CUALIFICACIÓN DEL PERSONAL IMPLICADO EN EL ECV .....	9
CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	11
REFERENCIAS .....	12

## OBJETIVO

Este documento tiene como objetivo desarrollar una guía para los solicitantes que pretenden llevar a cabo un ensayo clínico veterinario (en adelante, ECV) para que, de acuerdo con las disposiciones legales vigentes aplicables y las consideraciones actuales sobre ética y bienestar animal, se pueda asegurar que el empleo de animales en dichos ensayos se realiza de forma que, en todo momento, se garantice la protección y el bienestar animal.

Además, con este documento se da cumplimiento a la Disposición adicional 5ª de la Ley 7/2023, de 28 de marzo, de protección de los derechos y el bienestar de los animales.

## INTRODUCCIÓN

Con carácter general, por “estudios en animales” se entiende todo estudio realizado en animales con fines científicos, incluida la docencia, independientemente del origen o su relación con las personas (compañía, producción, investigación, trabajo, etc.).

Es relevante diferenciar qué tipo de estudio se va a realizar, ya que los distintos tipos están regulados por normativas diferentes.

En este sentido, aunque de forma general el empleo de animales con fines científicos y docentes, se regula mediante el Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia, esta norma excluye en su artículo 2.5 apartado c) de su ámbito de aplicación a los ensayos clínicos veterinarios (ECV) necesarios en el marco de la obtención de la autorización de comercialización de medicamentos veterinarios.

Dichos ECV se regulan mediante el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos

veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE y el Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

Así, a la hora de realizar estudios en animales, podemos encontrarnos con diferentes escenarios:

1. Los proyectos de investigación, regulados por el Real Decreto 53/2013.
2. Los estudios con medicamentos veterinarios donde podemos diferenciar tres tipos:
  - a) Estudios preclínicos, definidos a través del artículo 4.18 del Reglamento (UE) 2019/6 como “estudio no cubierto por la definición de ECV y cuyo objetivo es investigar la seguridad o la eficacia de un medicamento veterinario con el fin de obtener una autorización de comercialización o una modificación de ésta”. Estos estudios se encuentran incluidos en el ámbito de aplicación del Real Decreto 53/2013 y regulados por el Reglamento (UE) 2019/6.
  - b) Ensayos clínicos definidos en el artículo 4.17 del Reglamento (UE) 2019/6 como “estudio cuyo objetivo es examinar, en condiciones de campo, la seguridad o la eficacia de un medicamento veterinario en condiciones normales de cría de animales o como parte de prácticas veterinarias normales con el fin de obtener una autorización de comercialización o una modificación de ésta”. Estos ensayos clínicos están regulados por el Reglamento (UE) 2019/6 y el Capítulo IX del Real Decreto 1157/2021.
  - c) Estudios posautorización o estudios posteriores a la autorización, definidos en el artículo 2 apartado d) del RD 1157/2021 como “estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento tras su autorización, según las condiciones autorizadas en su resumen de características”, estando recogidos en el artículo 75, correspondiente a la Sección 4ª (Estudios posteriores a la autorización) del Capítulo IX del RD 1157/2021.

Por tanto, en España, la realización de ECV con medicamentos veterinarios en fase de investigación (ensayos clínicos) o con medicamentos ya autorizados

(ensayos posautorización), así como la autorización de la comercialización de medicamentos veterinarios o su modificación, deberán seguir la normativa específica en la materia, recogida en el Capítulo IX del Real Decreto 1157/2021. Dichos estudios requieren autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios “A.E.” (AEMPS), quedando fuera del ámbito de aplicación del Real Decreto 53/2013.

## 1. PRINCIPIOS APLICABLES AL DISEÑO Y DESARROLLO DE LOS ECV

Serán principios aplicables al diseño y la evaluación de los ECV, dirigidos a la consecución de los objetivos de los ECV, los siguientes:

- Principio de la 3Rs.
- Cualificación adecuada del personal implicado en el ECV.
- Principio de Buenas Prácticas Clínicas (BPC).
- Consentimiento informado.

Estos principios deberán ser tenidos en cuenta por todas las personas implicadas en los ECV, garantizando la protección y el bienestar animal.

## 2. PRINCIPIO DE LAS 3Rs

El principio de las 3Rs es un pilar fundamental del concepto de protección animal en investigación, que hace referencia a:

- **El reemplazo de animales**, por alternativas que no requieran el empleo de éstos. Entre los métodos de reemplazo se incluyen el empleo de líneas celulares preestablecidas, cultivos celulares o tisulares, así como el de modelos bioinformáticos, entre otros.
- **La reducción del número de animales**, necesarios para obtener datos suficientes que respondan a la cuestión planteada. Esto se puede lograr, por ejemplo, mejorando el diseño experimental y los análisis estadísticos, combinando estudios, armonizando a nivel internacional los requisitos de

los ensayos (p. ej. (V)ICH – Cooperación Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el registro de Medicamentos Veterinarios) para evitar duplicaciones de los mismos, o empleando tecnologías que permitan llevar a cabo estudios longitudinales con los mismos animales.

- **El refinamiento de los procedimientos realizados con animales**, para minimizar la aparición y la duración de dolor, sufrimiento o angustia que puedan darse durante el ECV. Las estrategias de refinamiento se deben aplicar en todos los aspectos relacionados con el empleo de animales, desde el manejo y el alojamiento, hasta los procedimientos científicos llevados a cabo con ellos. Un ejemplo de refinamiento es el uso de anestesia y analgesia en procedimientos que puedan causar dolor.

El Real Decreto 53/2013, en su artículo 4, respalda completamente el principio de las 3Rs y promueve que los métodos empleados en los ensayos con animales se lleven a cabo de acuerdo con las estrategias de reemplazo, reducción y refinamiento. Aunque los ECV quedan excluidos de dicho real decreto, este principio se encuentra actualmente integrado en las guías científicas internacionales para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios VICH, de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y en las monografías de la Farmacopea Europea, con idéntico fin, el de minimizar el empleo de animales en investigación y que, cuando éste sea imprescindible, se realice causando el menor grado de dolor, sufrimiento o angustia posible a estos durante los ECV.

La EMA dispone de un grupo de trabajo (*3Rs Working party*) que se dedica a asesorar sobre el principio de las 3Rs, a preparar, revisar y actualizar las guías relacionadas con el desarrollo y la autorización de medicamentos según estos principios éticos, y a promover la formación de los evaluadores de las agencias regulatorias en materia de 3Rs, así como la cooperación internacional.

### **3. BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS**

El principio esencial subyacente a la evaluación ética de cualquier ECV consiste en determinar que los beneficios de la investigación propuesta superen los riesgos que potencialmente puedan resultar de la misma, para la población de animales objeto de estudio.

El Reglamento (UE) 2019/6 establece que los ECV se diseñarán, realizarán y comunicarán teniendo en cuenta las directrices de la VICH (Programa trilateral UE-Japón-EEUU destinado a la Cooperación Internacional para la armonización de los requisitos técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios) y las directrices pertinentes publicadas por la EMA.

En el caso de los ECV, el principal documento de referencia es la guía VICH-GL9 de BPC, que es un estándar internacional ético y científico aplicable en la UE, EEUU, Japón, Australia y Nueva Zelanda. La guía establece un conjunto de pautas estandarizadas para el diseño, desarrollo, monitorización, recopilación de datos, auditoría, análisis y comunicación de los resultados de los ECV.

La aplicación de estas pautas asegura, por una parte, que los datos y los resultados obtenidos sean completos, correctos y precisos, lo que facilita la implementación de estrategias de reducción y refinamiento; y, por otra, garantiza que se haya considerado la protección y el bienestar de los animales que participen en el estudio, así como la protección del personal involucrado en el mismo, del medio ambiente y el destino de los animales y de sus producciones durante y al finalizar el ECV.

La guía VICH-GL9 de BPC indica que la elaboración sistemática de protocolos de estudio previos a su realización es necesaria para asegurar la validez de los datos que se obtengan y verificar la calidad ética, científica y técnica de los ECV. Esta guía también sugiere que, siguiendo este tipo de protocolos preestablecidos, es más probable que se evite la repetición de estudios, en línea con el principio de reducción, al asegurar la obtención de datos fiables. Además, la revisión exhaustiva de los protocolos de los ECV puede contribuir a identificar, corregir y/o mejorar posibles deficiencias que no hayan sido detectadas por los investigadores, previamente a que los estudios se lleven a cabo, y reducir así el uso innecesario de animales.

En el Real Decreto 1157/2021 se establecen las bases fundamentales que deben seguir los ECV, incluyendo una exhaustiva revisión por parte de la AEMPS del protocolo propuesto y del modelo de consentimiento informado, que tendrá en cuenta tanto aspectos científicos y clínicos, como éticos y de protección y bienestar animal, en línea con las guías antes indicadas.

Por tanto, la evaluación ética de los ECV comprende una parte esencial de su proceso de autorización, al asegurar que se garantiza la protección y bienestar de los animales, comprobando, entre otros, los siguientes aspectos:

- La existencia de una justificación adecuada de la necesidad de realizar el ECV.
- Los objetivos del ECV son relevantes.
- En la medida de lo posible, se aplican los principios de las 3Rs.
- Están previstas medidas para evitar, reducir y aliviar cualquier forma de dolor, sufrimiento o angustia de los animales.
- Los alojamientos son adecuados, cuando proceda.
- El personal implicado está formado.
- El promotor presenta un modelo de consentimiento informado completo y comprensible para el propietario o cuidador del animal a incluir en el ensayo clínico, en unas condiciones que aseguren la libertad en la toma de decisiones y que favorezcan la adherencia al protocolo del estudio.
- La aplicación de medidas que garanticen la protección y el bienestar de los animales a lo largo de todas las fases del ECV (p.ej. protocolos de rescate), así como su adecuación a la legislación vigente relacionada.

## 4. CUALIFICACIÓN DEL PERSONAL IMPLICADO EN EL ECV

La evaluación ética del protocolo de cualquier ECV también incluye la verificación de que todos los que van a participar en la investigación están suficientemente formados y cualificados para llevar a cabo sus correspondientes funciones.

En este contexto, la guía VICH-GL9 asigna al promotor del ECV, definido en el artículo 2 apartado n) del RD 1157/2021 como la “persona física o jurídica que solicita a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la autorización de un ensayo clínico, responsable de la iniciación, gestión y financiación del ensayo clínico”, la responsabilidad de comprobar, antes de solicitar la autorización para el ensayo clínico, que:

- Existe suficiente información científica previa que respalde la eficacia y la seguridad del medicamento que se desea investigar en el ensayo clínico.
- No hay indicios de que la realización del ECV pueda generar problemas medioambientales o de bienestar animal, ni dar lugar a conflictos éticos o científicos.
- La propuesta del ECV cumple con la normativa correspondiente.

Del mismo modo el investigador principal, definido en el artículo 2 apartado ñ) del RD 1157/2021 como “la persona responsable de supervisar un ensayo clínico y de asegurar que se realiza, documenta y se redactan los informes conforme al protocolo de estudio, procedimientos normalizados de trabajo, buenas prácticas clínicas y los requisitos legales exigidos por la normativa”, deberá hacerse cargo de que se aplique dicha normativa sobre protección y bienestar animal, además de:

- Obtener el consentimiento informado del propietario de cada animal o grupo de animales que participe en el ECV.
- Supervisar que el alojamiento, la alimentación y el cuidado de todos los animales incluidos en el estudio sean adecuados, conforme a la legislación

vigente relacionada con dicha materia para las distintas especies animales y a otras recomendaciones internacionalmente aceptadas.

- Informar a los propietarios de sus obligaciones, según lo establecido en el protocolo del ECV, especialmente en el caso de que los animales permanezcan en su vivienda o explotación habitual durante el desarrollo del estudio.
- Documentar cualquier tipo de cuidado o procedimiento veterinario que sea necesario llevar a cabo durante el ECV, así como cambios en la salud de los animales (incluyendo los acontecimientos adversos) o del medio ambiente.

Además, los ECV contarán con un monitor, que será el responsable de supervisar y comunicar el progreso del estudio, así como de verificar los datos generados y comprobar que todo el proceso se lleva a cabo de acuerdo con la guía VICH GL-9 y la normativa correspondiente. Para ello, el monitor debe asegurarse, entre otras cosas, de que:

- El investigador principal acepta la responsabilidad de llevar a cabo el ECV y conoce la legislación relativa a este tipo de estudios, incluyendo aquella aplicable en materia de protección y bienestar animal, y otras recomendaciones internacionalmente aceptadas.
- El estudio se desarrolla según lo establecido en el protocolo presentado para la autorización del ECV, y de acuerdo con la guía VICH GL-9 y la legislación vigente.
- El propietario del animal o grupos de animales haya sido informado adecuadamente y haya dado su consentimiento por escrito para permitir la participación de su/s animal/es en el ECV, antes de que estos se incluyan en el estudio.

## 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado de los propietarios o responsables de los animales que van a ser incluidos en el ensayo es otro elemento fundamental en el proceso de desarrollo de un ECV. Este consentimiento informado es definido en el artículo 2 apartado q) del RD 1157/2021 como el “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”. Por ello, el Real Decreto 1157/2021 establece como requisito previo a la autorización de la AEMPS y al inicio del ensayo clínico la presentación del modelo de consentimiento informado del ECV.

El modelo de consentimiento informado debe ser congruente con el diseño y el protocolo del estudio, claro y conciso a la hora de describir los procedimientos que se van a llevar a cabo con el animal o grupos de animales, la información sobre la seguridad y tolerancia del medicamento estudiado, los posibles riesgos y beneficios, las alternativas terapéuticas y los motivos o situaciones por las que el animal podría ser retirado del estudio, así como los derechos y obligaciones del propietario y las instrucciones sobre qué hacer y con quién contactar en caso de urgencia. La información suministrada debe ser suficiente para que, de esta manera, el propietario pueda adoptar una decisión con conocimiento de causa.

La decisión de incluir en un ECV animales que carezcan de propietario (p.ej. silvestres, vagabundos) y de los que no se pueda obtener un consentimiento informado, deberá evaluarse con extrema precaución, considerando especialmente los riesgos y beneficios para el propio animal y su población más directa. Los ensayos con este tipo de animales podrán llevarse a cabo siempre y cuando se haya obtenido autorización expresa de la AEMPS, tras presentar justificación científica de que la finalidad del procedimiento no puede alcanzarse utilizando animales con dueño, y de que existe una necesidad esencial de realizar estudios relacionados con la salud y el bienestar de estos animales o con amenazas graves para el medio ambiente o para la salud humana o animal. Todo ello sin perjuicio de las autorizaciones pertinentes para llevar a cabo dichos

estudios que puedan depender de los Organismos competentes en materia de medio ambiente, ya sea a nivel nacional o autonómico e incluso local.

## 6. REFERENCIAS

- 1) Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. BOE núm. 34, de 8/2/2013. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2013/02/01/53>.
- 2) Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo de 11 de diciembre de 2018 sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE. Diario Oficial de la Unión Europea. L4/43. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.
- 3) Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente. BOE núm. 312, de 29/12/2021. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2021/12/28/1157/con>.
- 4) Ley 7/2023, de 28 de marzo, de protección de los derechos y el bienestar de los animales. BOE núm. 75, de 29/3/2023. <https://www.boe.es/eli/es/l/2023/03/28/7>.
- 5) Legislación y guías específicas para la realización de ensayos clínicos con medicamentos veterinarios en España:  
[https://www.aemps.gob.es/medicamentos-veterinarios/investigacionclinica\\_medicamentos\\_vet/](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-veterinarios/investigacionclinica_medicamentos_vet/)  
[\(Última actualización enero de 2023\)](#)

En especial los siguientes apartados:

- Documento de preguntas y respuestas sobre medicamentos veterinarios en fase de investigación clínica (MIV), ensayos clínicos ECV) y estudios posautorización (EPA) veterinarios.

- Comité español para la protección de los animales utilizados con fines científicos (CEPAFIC).
  - Infografía del grupo de trabajo de Ensayos Clínicos Veterinarios.
  - Guía de evaluación y autorización de Estudios en Animales.
- 6)** European Medicines Agency (EMA) (2016). Guideline on the principles of regulatory acceptance of 3Rs (replacement, reduction, refinement) testing approaches (EMA/CHMP/CVMP/JEG-3Rs/450091/2012). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-principles-regulatory-acceptance-3rs-replacement-reduction-refinement-testing-approaches\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-principles-regulatory-acceptance-3rs-replacement-reduction-refinement-testing-approaches_en.pdf) (accessed in May 2023).
- 7)** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal products for Veterinary Use (CVMP) (2016). Reflection paper providing an overview of the current regulatory testing requirements for veterinary medicinal products and opportunities for implementation of the 3Rs. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-providing-overview-current-regulatory-testing-requirements-veterinary-medicinal-products-and-opportunities-implementation-3rs\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-providing-overview-current-regulatory-testing-requirements-veterinary-medicinal-products-and-opportunities-implementation-3rs_en.pdf) (accessed in June 2023).
- 8)** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal products for Veterinary Use (CVMP) (2017). Statement of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) position on the ethical use of animals in the testing, development and manufacture of veterinary medicines. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/statement-committee-medicinal-products-veterinary-use-position-ethical-use-animals-testing-development-and-manufacture-veterinary-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/statement-committee-medicinal-products-veterinary-use-position-ethical-use-animals-testing-development-and-manufacture-veterinary-medicines_en.pdf) (accessed in June 2023).
- 9)** Veterinary International Conference on Harmonization (VICH) (2000). Good Clinical Practices (GCP) - VICH GL9. Available at: <https://vichsec.org/en/guidelines/pharmaceuticals/pharma-efficacy/good-clinical-practice.html> (accessed in May 2023).