

Richtsnoer met betrekking tot de gegevens over veiligheid en werkzaamheid die verschaft moeten worden ter ondersteuning van een aanvraag voor een klinische diergeneeskundige proef aan het FAGG

I. Inleiding: definities en wettelijke basis

De nieuwe Verordening 2019/6 van de Europese Commissie betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG, die in werking treedt op 28 januari 2022, bepaalt dat "klinische proef" betekent *"een studie die tot doel heeft om onder praktijkomstandigheden de veiligheid of de werkzaamheid van een diergeneesmiddel onder normale veehouderij-omstandigheden of volgens normale veterinaire praktijken te beoordelen met het oog op het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen of een verandering daarvan"*. Een "preklinische studie" wordt gedefinieerd als *"een studie die niet onder de definitie van klinische proeven valt en tot doel heeft de veiligheid of werkzaamheid van een diergeneesmiddel te onderzoeken met het oog op het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen of een verandering daarvan"* (Artikel 4, definities 17 en 18).

In artikel 9, dat gaat over klinische proeven, bepaalt Verordening 2019/6 met name het volgende:

- *"Een aanvraag voor de goedkeuring van een klinische proef wordt overeenkomstig het toepasselijk nationaal recht ingediend bij een bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de klinische proef zal plaatsvinden."*
- *"De bevoegde autoriteit neemt binnen 60 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag een besluit over de goedkeuring of afwijzing van de klinische proef."*
- *"Voor klinische proeven wordt goedkeuring verleend op voorwaarde dat voedselproducerende dieren die in de klinische proeven worden gebruikt of de van die dieren afkomstige producten niet in de voedselketen terechtkomen, tenzij door de bevoegde autoriteit een passende wachttijd is vastgesteld."*
- *"De klinische proeven worden uitgevoerd met inachtneming van de internationale richtsnoeren inzake goede klinische praktijken van de internationale samenwerking voor de harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van diergeneesmiddelen (VICH)."*

In overweging (28) wordt er ook op gewezen dat klinische proeven rekening moeten houden met de in Richtlijn 2010/63/EU vastgestelde ethische beginselen van vervanging, vermindering en verfijning. Er dient te worden opgemerkt dat dit niet verwijst naar een strikte toepassing, aangezien Richtlijn 2010/63/EU, betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt, klinische diergeneeskundige proeven die nodig zijn voor vergunningen voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel (evenals niet-experimentele klinische diergeneeskundige praktijken) uitdrukkelijk van haar toepassingsgebied uitsluit.

Volgens haar toepassingsgebied is de Verordening van toepassing op diergeneesmiddelen die industrieel of door middel van een industrieel procedé zijn vervaardigd en bestemd zijn om in de handel te worden gebracht; diergeneesmiddelen die voor onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd, worden uitgesloten.

Hieruit volgt dat de nieuwe Verordening de indiening vereist van een aanvraag voor goedkeuring voorafgaand aan de uitvoering van een klinische proef, waarmee bedoeld wordt een studie uitgevoerd

onder praktijkomstandigheden met een product waarbij een industrieel productieproces betrokken is en dat bestemd is om in de handel te worden gebracht, of dat reeds een vergunning heeft verkregen. De hieraan verbonden procedure en wettelijke bepalingen dienen vastgesteld te worden door elke nationale bevoegde autoriteit.

De vergunning van klinische proeven is momenteel *de facto* een nationale aangelegenheid. In België valt deze materie tot op heden onder de Wet op de geneesmiddelen van 25 maart 1964, artikel 6 *quinquies*. Hierin wordt bepaald dat de voorwaarden voor de uitvoering van een klinische proef met een diergeneesmiddel, die betrekking hebben op de bescherming van de consument, de opzet van de proef, de personen verantwoordelijk voor de uitvoering ervan, de mededeling van gegevens, de bijwerkingen die worden vastgesteld en de kwaliteit van het geneesmiddel voor onderzoek, vastgesteld kunnen worden bij Koninklijk Besluit. Een dergelijk besluit is er echter nooit gekomen, en tot nu toe werden de regels in dit verband vastgesteld en bekendgemaakt door de nationale bevoegde autoriteit, waarbij *in fine* verwezen wordt naar het koninklijk besluit van 6 juni 1960 (artikel 3-7), dat de melding van een niet-goedgekeurd geneesmiddel vereist. Momenteel vereist het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), zoals uitgelegd op zijn website, de aanvraag van een voorafgaande vergunning voor de uitvoering van dierproeven met een diergeneesmiddel buiten een laboratorium; voor een proef in laboratoriumomstandigheden waarbij uitsluitend laboratoriumdieren zijn betrokken, is een dergelijke vergunning niet vereist (https://www.fagg.be/nl/DIERGENEESKUNDIG_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/onderzoek_ontwikkeling/klinische_proeven). De vergunning wordt verleend voor 1 jaar en kan verlengd of hernieuwd worden. Elke wijziging in het protocol moet eveneens vergund worden. Het FAGG stelt voor deze aanvraag een aanvraagformulier ter beschikking, een standaarddocument voor de etikettering en een standaarddocument voor de voorgelichte toestemming.

II. Toepassingsgebied

Het doel van dit document is om aanbevelingen te doen over het soort gegevens over veiligheid en werkzaamheid dat moet worden verschaft ter ondersteuning van een aanvraag voor een klinische proef, en over de wetenschappelijke criteria die toegepast zullen worden bij de beoordeling ervan. Het is bedoeld voor gebruik door aanvragers en assessoren, om de voorbereiding van de aanvraag te vergemakkelijken, het resultaat van de beoordelingen te harmoniseren en onnodige vertragingen in het vergunningsproces door onverwachte vragen of verzoeken om bijkomende gegevens te voorkomen.

Dit richtsnoer heeft betrekking op klinische proeven voor zowel niet-biologische (farmaceutische) als biologische producten, met inbegrip van immunologische diergeneesmiddelen.

Dit richtsnoer werd ontwikkeld met de bedoeling om alle studies te omvatten die uitgevoerd worden buiten laboratoriumomstandigheden met een diergeneesmiddel, ongeacht of het vergund is of niet, en dat gebruikt wordt binnen of buiten het kader van zijn huidige vergunning voor het in de handel brengen ervan.

Er wordt aanbevolen om juridisch advies in te winnen wanneer het experimentele deel van de studie duidelijk verder gaat dan de erkende diergeneeskundige procedures, bijvoorbeeld wanneer men een invasieve of pijnlijke onderzoekstechniek wil gebruiken die normaal niet gebruikt wordt in een praktijkomgeving.

De eisen met betrekking tot de kwaliteit van diergeneeskundige onderzoeksproducten in de context van aanvragen voor klinische proeven vormen het onderwerp van een ander richtsnoerdocument.

In België zijn proeven onder praktijkomstandigheden waarbij een genetisch gemodificeerd organisme (ggo) betrokken is, eveneens onderworpen aan het verkrijgen van een vergunning van het FAGG. Deze moeten echter voldoen aan Richtlijn 2001/18/EG inzake de doelbewuste introductie van ggo's in het milieu, getransponeerd in het Belgisch recht door het koninklijk besluit van 21 februari 2005. Dit houdt een specifieke beoordeling van de bioveiligheid in, die uitgevoerd wordt door de Adviesraad voor Bioveiligheid (ARB) als adviesorgaan (zie *Belgian Regulatory Guidance On The Use Of Genetically Modified Organisms In A Clinical Trial*, FAGG en Sciensano, april 2019). Het huidige document is niet relevant voor de beoordeling van de bioveiligheid. De documentatie in verband met de andere aspecten, zoals hieronder beschreven, moet echter wel ingediend worden.

III. Algemene overwegingen

- In overeenstemming met de wettelijke vereisten moeten bij het plannen van de studie en de voorbereiding van het protocol de beginselen van goede klinische praktijken (GKP), zoals gedetailleerd in VICH GL 9, in acht genomen worden. Aspecten van de proef die niet aan die norm zouden voldoen, moeten verantwoord worden.
- De aanvraag zal worden beoordeeld op basis van het algemene beginsel dat de proef enkel mag worden uitgevoerd als de verhoopte resultaten de verwachte risico's rechtvaardigen. Wanneer deze resultaten en risico's onvoldoende duidelijk zijn, of wanneer de uitvoering van de studie onethisch blijkt in het licht van de verhoopte resultaten, zal de vergunning geweigerd worden.

"Verhoopte resultaten" dient te worden begrepen als de informatie die verkregen wordt over de eigenschappen van het testproduct en de verwachte vooruitgang op het vlak van dier- of volksgezondheid. De studie kan geweigerd worden als er geen toegevoegde waarde wordt verwacht van haar doelstelling, of als blijkt dat de doelstelling niet bereikt kan worden met de voorgestelde methode, zelfs niet met redelijke aanpassingen van het protocol.

"Verwachte risico's" betekent potentiële risico's voor de personen die bij de proef betrokken zijn, de behandelde dieren, de consumenten en het milieu, naar aanleiding van de proef. De studie kan geweigerd worden indien deze niet nauwkeurig beschreven zijn tijdens de niet-klinische ontwikkelingsfase, of indien ze geacht worden zwaarder te wegen dan de verhoopte resultaten, zelfs wanneer men rekening houdt met de voorgestelde risicobeperkende maatregelen.

- In de meeste gevallen is een klinische proef bedoeld om de veiligheid en/of werkzaamheid van een diergeneesmiddel onder praktijkomstandigheden te bevestigen. Tenzij deze gerechtvaardigd is, moet de aanvraag voor een klinische proef dus vergezeld gaan van preklinische studies inzake veiligheid en werkzaamheid in overeenstemming met de vereisten van Verordening 2019/6.
- In de context van een aanvraagprocedure voor een klinische proef, is het FAGG niet in een positie om alle experimenten en gegevens die reeds zijn gegenereerd in verband met het testproduct in detail te beoordelen, in het bijzonder wanneer de werkzame stof niet gevestigd is. Een dergelijke uitvoerige beoordeling is enkel relevant in de vergunningsprocedure voor het in de handel brengen. De beoordeling van de aanvraag voor een klinische proef zal dus grotendeels gebaseerd zijn op de conclusies en samengevatte informatie van de aanvrager. De aanvrager is verantwoordelijk voor het opstellen van volledige overzichten, het aangeven van alle resultaten (of gebrek aan resultaten) die essentieel zijn voor de rechtvaardiging van de studie, en het voorstellen van betrouwbare conclusies in overeenstemming met de beschikbare gegevens.

- Het verlenen van een vergunning voor de uitvoering van een klinische proef betekent geenszins dat het protocol van de studie door het FAGG gevalideerd is.

De geschiktheid van de opzet en de methodologie van de studie voor het aantonen van de werkzaamheid zal niet uitvoerig beoordeeld worden, aangezien de beoordeling van de aanvraag voor een klinische proef niet bedoeld is om te leiden tot een wetenschappelijk advies. Er kunnen echter wel bezorgdheden worden uitgedrukt indien er een aspect geïdentificeerd wordt dat de interne/externe geldigheid van de studie, de integriteit van de resultaten of de overeenstemming met de toepasselijke normen in gevaar zou kunnen brengen, waardoor ze zou kunnen leiden tot niet-optimale dierproeven en gebruik van middelen. Dergelijke aspecten zullen in principe leiden tot aanbevelingen aan de aanvrager, behalve wanneer, zoals hierboven vermeld, ernstige twijfels over de verwachte toegevoegde waarde van de resultaten van de studie tot de conclusie leiden dat de uitvoering van de proef onethisch zou zijn.

Eventueel advies over de opzet van de studie zou niet bindend zijn voor het FAGG.

In geval van onzekerheid wordt de aanvrager uitgenodigd om wetenschappelijk advies in te winnen bij het FAGG.

IV. In te dienen documentatie

IV.1. Stand van ontwikkeling

Dit is een wetenschappelijk overzicht van de preklinische gegevens die beschikbaar zijn voor het diergeneeskundige onderzoeksproduct en van de voorafgaande klinische gegevens, waar relevant. Dit moet verwijzen naar en een samenvatting geven van elk studierapport, bibliografische referentie, risicobeoordeling of ander document dat relevant is voor de veiligheid en de werkzaamheid van het testproduct. Het document moet beknopt maar op zichzelf te begrijpen zijn. Het moet voldoende gedetailleerd zijn om een beeld te krijgen van de algemene omstandigheden waarin het product werd getest en van de voornaamste bereikte resultaten.

De documenten waarnaar verwezen wordt, kunnen indien nodig apart worden overgemaakt als bijlagen. De volledige rapporten en documenten die aan de basis liggen van dit overzicht moeten op aanvraag of tijdens GKP-inspecties ter beschikking gesteld worden.

Het soort achtergrondgegevens dat vereist is voor een bepaald testproduct zal met name afhangen van zijn vergunningssituatie.

Voor producten die reeds goedgekeurd werden in een lidstaat van de EU is het normaal niet nodig om een goedgekeurd gebruik of gebruikersinstructie te rechtvaardigen of om ondersteunende gegevens te verschaffen die reeds aan autoriteiten werden overgemaakt.

Wanneer een diergeneeskundig onderzoeksproduct reeds vergund werd in de EU, maar getest wordt buiten de goedgekeurde voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, moet het overzicht zich concentreren op de gegevens die de wijziging in het gebruik ondersteunen en moeten enkel de aspecten besproken worden die rechtstreeks relevant zijn voor de aangevraagde uitbreiding of variatie. Evenzo moet het overzicht, indien het diergeneeskundig onderzoeksproduct bestaat uit een nieuwe formulering van een bekende werkzame stof die reeds een vergunning heeft verkregen voor diergeneesmiddelen in de EU, zich concentreren op de eigenschappen van de nieuwe formulering.

Voor producten die niet goedgekeurd zijn in België moeten aanvragers de goedgekeurde SKP/bijsluiter voor het publiek indienen. Verder moet er een samenvatting van de beschikbare gegevens inzake geneesmiddelenbewaking worden verschaft wanneer deze eigendom zijn van de aanvrager, evenals een schatting van de verkoopvolumes.

In het geval van producten die vergund zijn in een derde land, moet de goedgekeurde productliteratuur ingediend worden; andere documenten in verband met de vergunning van het product, zoals beoordelingsrapporten of gegevens die verzameld zijn na het in de handel brengen, kunnen de rechtvaardiging van de proef ondersteunen, maar de betrouwbaarheid ervan en de nood aan aanvullende gegevens zal per geval beoordeeld worden. De overgemaakte documenten moeten in het Engels of in een officiële taal van België opgesteld of vertaald zijn.

Het aanvraagdossier mag niet overladen worden met referenties die niet rechtstreeks relevant zijn voor de opzet of uitvoering van de studie. Er dient geen documentatie te worden verschaft met betrekking tot aspecten die behoren tot de algemene wetenschappelijke kennis of de erkende diergeneeskundige praktijken. Er dient geen informatie te worden opgenomen over bekende farmacologische eigenschappen van gevestigde stoffen.

Hieronder wordt er meer gedetailleerde informatie gegeven over de achtergrondgegevens die vereist zijn in verband met specifieke aspecten.

IV.1.1. Veiligheid van de gebruiker

Een samengevatte beoordeling van de risico's voor gebruikers moet in het overzicht worden opgenomen of er als bijlage worden aangehecht, voor het/de blootstellingsscenario('s) die voor de voorgestelde proef van toepassing zijn.

De beoordeling van de risico's voor gebruikers moet de voornaamste aspecten van een risicobeoordeling bevatten, met name de identificatie en karakterisering van de gevaren, de blootstelling en de karakterisering van het risico. Ze moet duidelijk aangeven of er bezorgdheden werden uitgedrukt met betrekking tot voortplantingstoxiciteit, genotoxiciteit en lokale tolerantie.

Er moeten duidelijke conclusies worden getrokken op het vlak van risicobeperkende maatregelen, die duidelijk tot uiting moeten komen in het studieprotocol en de etikettering van het product (zie onder).

De beoordeling moet enkel de gevolgen van het nieuwe beoogde gebruik bespreken indien het diergeneeskundig onderzoeksproduct reeds is goedgekeurd in de EU, of van de nieuwe formulering indien de werkzame stof als algemeen bekend beschouwd kan worden; een in de EU reeds bestaand risicoprofiel moet niet besproken worden.

IV.1.2. Veiligheid van de consument

Het overzicht moet de huidige MRL-status van de werkzame stof aangeven, de beschikbare gegevens inzake residu-depletie voor het diergeneeskundig onderzoeksproduct, en de reeds vergunde wachttijd(en), indien van toepassing. De verschafte gegevens inzake residu-depletie moeten altijd individuele residuconcentraties bevatten.

Op basis hiervan dient een rechtvaardiging van de voorgestelde wachttijd voor het diergeneeskundig onderzoeksproduct verschaft te worden in het overzicht of als bijlage. De beginselen van de huidige richtlijnen van het CVMP/VICH met betrekking tot residu-depletiestudies en de berekening van wachttijden moeten zoveel mogelijk gerespecteerd worden. In bepaalde specifieke gevallen echter, bv. voor studies die in een vroege fase van de productontwikkeling uitgevoerd worden, kan aanvaard worden dat de voor de klinische proef vastgestelde wachttijden niet gebaseerd zijn op dezelfde kwaliteit en hoeveelheid van residu-depletiegegevens dan verwacht voor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, en kunnen extrapolaties (bv. van een andere diersoort of

een ander dosisregime) gepast zijn. In dergelijke gevallen dienen voldoende veiligheidsmarges in acht genomen te worden om de veiligheid van de consumenten te garanderen. Een dergelijke flexibele aanpak zal enkel aanvaard worden voor specifieke gevallen, waarin aangetoond wordt dat de residudepletie snel en weinig variabel is.

Waar de werkzame stof geen geldige MRL-status heeft in het doeldier, of wanneer er geen voldoende betrouwbare wachttijd voorgesteld kan worden, mogen levensmiddelen afkomstig van de behandelde dieren niet in de voedselketen terechtkomen.

De voorgestelde wachttijd, of de voorgestelde voorwaarden voor de verwijdering van de behandelde dieren, moet passend weergegeven worden in het studieprotocol en in de etikettering van het product (zie onder).

IV.1.3. Milieuveiligheid

In de context van klinische proeven wordt erkend dat de milieu-impact van het testproduct algemeen gesproken niet significant zal zijn, aangezien het product gebruikt wordt gedurende een beperkte periode, op een beperkt aantal plaatsen. Niettegenstaande moet men zich ervan verzekeren, vooral in het geval van nieuwe stoffen, dat de mogelijkheid van een schadelijke impact op de plaatsen waar de studie plaatsvindt in aanmerking werd genomen en doeltreffend wordt beheerst.

Als onderdeel van of bijlage bij het overzicht moet de aanvrager:

(i) De bekende milieu-eigenschappen van de betrokken stof beschrijven, in verhouding tot de milieublootstelling, de bestemming en de toxiciteit. In het geval van een stof die reeds goedgekeurd werd in diergeneesmiddelen in de EU, kan eenvoudigweg verwezen worden naar goedgekeurde productliteratuur of beoordelingen van autoriteiten.

(ii) In het licht van deze eigenschappen aangeven of en welke risicobeperkende maatregelen die de milieublootstelling voorkomen of beperken, er tijdens of na de uitvoering van de klinische proef genomen zullen worden. Deze kunnen betrekking hebben op de behandeling van de dieren of het dierlijk afval en/of op de verwijdering van het product. Deze moeten duidelijk weergegeven worden in het studieprotocol en de etikettering van het product (zie onder).

Bij gebrek aan gegevens over de milieutoxiciteit bij een nieuwe stof, moeten er conservatieve maatregelen worden genomen om de blootstelling van het milieu zoveel mogelijk te voorkomen.

Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan stoffen die ingedeeld zijn als PBT (zie richtlijn betreffende de beoordeling van persistente, toxische en bioaccumuleerbare stoffen (PBT) of zeer persistente en zeer bioaccumuleerbare stoffen (vPvB) in diergeneesmiddelen, EMA/CVMP/ERA/52740/2012).

Voor levende vaccins moet een beoordeling van het risico in verband met de verspreiding en de terugkeer naar virulentie verschaft worden.

IV.1.4. Tolerantie bij dieren

Het overzicht moet een samenvatting bevatten van de bestaande preklinische gegevens (en klinische gegevens indien van toepassing) met betrekking tot potentiële bijwerkingen en van de veiligheidsmarge van het/de testproduct(en) in de studiepopulatie. Indien een product reeds

goedgekeurd is in de EU, moet de nadruk hierbij liggen op de mogelijke vergroting van de reeds vastgestelde risico's, of de mogelijkheid dat er zich nieuwe gevaren voordoen, naar aanleiding van het nieuwe beoogde gebruik.

De klemtoon moet liggen op de resultaten van de cruciale tolerantiestudie(s) met betrekking tot de labodieren waarmee gewerkt zal worden.

De aanvrager moet een duidelijke conclusie trekken over welke bijwerkingen aan het testproduct toegeschreven kunnen worden, en wat hun geschatte frequentie is. Elke specifieke procedure die naar aanleiding hiervan als onderdeel van het studieprotocol wordt ingevoerd, moet duidelijk vermeld worden (bv. specifieke uitsluitingscriteria, opvolgingsprocedures of therapeutische behandeling van bijwerkingen).

IV.1.5. Werkzaamheid

Er moet een overzicht worden gegeven van de studies met betrekking tot klinische werkzaamheid die reeds zijn uitgevoerd met het diergeneeskundig onderzoeksproduct of met het nieuwe beoogde gebruik of formulering. Er dient een conclusie getrokken te worden met betrekking tot de verwachte werkzaamheid in de voorgestelde proef.

Voor vaccins moet de klemtoon gelegd worden op de resultaten van de studies over het begin van de immuniteit.

Indien nodig als aanvulling bij de studies over de klinische werkzaamheid, of bij gebrek hieraan, moet de verwachte werkzaamheid met andere gegevens gerechtvaardigd worden, bijvoorbeeld met PK/PD-gegevens of klinische gegevens voor andere doeldieren.

IV.2. Studieprotocol

IV.2.1. In het studieprotocol op te nemen informatie

Het is niet de bedoeling van dit richtsnoer om uitgebreid advies te geven over de structuur en de inhoud van het protocol van de klinische proef; hiervoor wordt verwezen naar bv. de GKP-beginselen in VICH GL 9. De volgende zaken moeten echter in elk geval opgenomen worden.

- Indien de in België uit te voeren studie deel uitmaakt van een studie van verschillende centra, of indien er in andere EU-landen of derde landen gelijktijdig studies worden georganiseerd met dezelfde algemene doelstelling, dan moet dit duidelijk gemaakt worden en moet een overzicht worden gegeven van de volledige studiestructuur of van de aanverwante studies, hetzij als onderdeel van het kernprotocol, hetzij als bijlage.

Elke vergunning, weigering of vraag die reeds werd ontvangen van een andere nationale autoriteit voor dezelfde studie van verschillende centra of voor een aanverwante studie moet vermeld worden.

- De *doelstelling(en) van de studie* vormt/vormen een cruciaal onderdeel van het protocol en moet(en) nauwkeurig zijn wat betreft het verwachte medische resultaat. De doelstelling van de studie vanuit statistisch oogpunt moet ook opgenomen worden, d.w.z. welk statistisch resultaat, en voor welk(e) eindpunt(en), zou tot een positieve conclusie leiden. Het onderdeel zou in de mate van het mogelijke moeten specificeren welke vergunning of variatie

nagestreefd wordt (bv. wat betreft de therapeutische indicaties), of aan welke wettelijke vereiste men poogt te voldoen, met de uitvoering van de proef.

- De *rechtvaardiging van de studie* moet het onderwerp zijn van een afzonderlijk onderdeel binnen het protocol.

Het doel ervan is om aan te tonen dat, gezien de ontwikkelingsfase van het diergeneeskundig onderzoeksproduct en de wetenschappelijke bewijzen en ervaring die ermee bekomen worden, de voorgestelde proef het meest geschikt is om de ontwikkeling te realiseren, en dat de voordelen van de informatie die men verwacht te bekomen via de proef duidelijk zwaarder wegen dan de risico's die aan de uitvoering van de proef verbonden zijn.

Op basis van de reeds vergaarde kennis over het diergeneeskundig onderzoeksproduct, moet dit onderdeel op een beknopte manier de keuzes van de volgende zaken rechtvaardigen:

- de studiepopulatie (d.w.z. de cruciale opname-/uitsluitingscriteria voor dieren/fokkers)
- het dosisregime voor het diergeneeskundig onderzoeksproduct
- de algemene opzet en de soort(en) controle(s)
- de voornaamste eindpunten die in overweging genomen worden.

- Het aantal dieren dat gebruikt zal worden, moet worden gerechtvaardigd, zodat het eventueel kan worden herberekend. In het bijzonder moet vermeld worden welke omvang van het effect als klinisch relevant beschouwd wordt.
Het studieprotocol moet verwijzen naar een statistisch plan dat in een bijlage wordt uiteengezet, in het geval van complexe rechtvaardigingen of procedures.
- Het is belangrijk dat het protocol precies aangeeft welke persoon (niet-professionele eigenaar, boer, dierenarts, enz.) een bepaalde actie zal uitvoeren.
Specifieke instructies voor de gebruiker en opleidings- of beschermingsmaatregelen moeten in het protocol vermeld worden (bv. in onderdeel 6.3.14 volgens VICH GL 9) of in een bijlage uiteengezet worden.
- Waar levensmiddelen afkomstig van de behandelde dieren niet in de voedselketen mogen terechtkomen, moet dit duidelijk gemaakt worden en moet aangegeven worden hoe de behandelde dieren verwijderd zullen worden (in onderdeel 6.3.15 volgens VICH GL 9).
- De uitsluitings-/intrekkingscriteria, regels voor het stoppen en reddingsprotocollen die gepland zijn in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel van het diergeneeskundig onderzoeksproduct, moeten duidelijk vermeld worden, met name in onderdeel 6.3.19 volgens VICH GL 9.
Deze kunnen ook worden vastgesteld met betrekking tot ziektebeheersing in niet-behandelde gevallen en/of gevallen van onvoldoende werkzaamheid van het product.

IV.2.2. Opzet en methodologie van de studie

Het is niet de bedoeling van dit document om te herinneren aan de erkende beginselen van de wetenschappelijk onderbouwde geneeskunde en van de methodologie van klinische proeven. Er worden wel een aantal specifieke aandachtspunten besproken in de concrete context van aanvragen voor klinische proeven, voor zover deze een impact kunnen hebben op de eraan verbonden risico/batenanalyse.

- Het/de eindpunt(en) voor de beoordeling van de werkzaamheid moet(en) in principe in overeenstemming zijn met de aanbevelingen van de relevante VICH- en CVMP-richtlijnen, of overeenstemmen met de methodes voor ziektediagnose en -beoordeling die erkend worden als de meest geavanceerde in de diergeneeskundige praktijk.
Technieken of procedures voor de toediening, diagnose of opvolging die gebaseerd zijn op erkende diergeneeskundige praktijken kunnen nodig zijn om de werkzaamheid van het product correct te beoordelen; deze moeten echter gerechtvaardigd worden voor wat betreft de veiligheid en het welzijn van de dieren (bv. als onderdeel van de *rechtvaardiging van de studie* in het protocol, of in een bijlage bij het protocol).
- In lijn met het ethische beginsel van tegenwicht, moet er voldoende onzekerheid bestaan over de relatieve werkzaamheid van de vergeleken behandelingen. Dit betekent bijvoorbeeld dat er geen negatieve controlegroep (d.w.z. onbehandeld of met een placebo behandeld) gebruikt wordt wanneer er een goedgekeurd product of een andere erkende therapie gebruikt kan worden voor een geldige vergelijking. Uitzonderingen hierop moeten gerechtvaardigd worden zowel voor wat betreft de geldigheid van de studie als wat betreft de gevolgen voor het welzijn van de dieren, en moeten vermeld worden in de geïnformeerde toestemming.
- Er moeten voldoende gevoelige en frequente opvolgingsprocedures worden ingevoerd om mogelijke bijwerkingen te detecteren, in overeenstemming met de beschikbare preklinische gegevens.
- In het geval van anti-infectieuze stoffen moet het studieprotocol vermelden of en hoe de resistentie van de proefdieren vóór de behandeling beoordeeld zal worden, en welke invloed deze zal hebben op de opname ervan of op de analyse van de resultaten.
- Het gebruik van een productformulering waarvan men weet dat deze afwijkt van de commerciële formulering moet gerechtvaardigd worden, aangezien het gebrek aan een bewezen equivalentie twijfel kan doen rijzen over de voordelen van het uitvoeren van de studie.

IV.3. Productinformatie

Er moet een (ontwerp van) etikettering voorgesteld worden voor alle producten die in de proef gebruikt worden, in overeenstemming met het door het FAGG ter beschikking gestelde template.

De bewoordingen van het diergeneeskundig onderzoeksproduct moeten een exacte weerspiegeling zijn van het studieprotocol en de veiligheidsaanbevelingen die volgen uit de beschikbare achtergrondgegevens, bv. waarschuwingen met betrekking tot de veiligheid van de gebruiker en de wachttijd.

Zoals hierboven vermeld, moet de goedgekeurde SKP/bijsluiter voor het publiek ingediend worden wanneer (een) reeds in een andere lidstaat van de EU vergund(e) product(en) gebruikt zal/zullen worden in de proef, als diergeneeskundig onderzoeksproduct of als comparator. Deze documenten moeten in het Engels of in een officiële taal van België opgesteld of vertaald zijn.

Er wordt aangenomen dat eigenaars van dieren de productetikettering (en bijsluiter indien van toepassing) zullen lezen, samen met de geïnformeerde toestemming, en dat professionele gebruikers en onderzoekers bovendien de SKP (wanneer beschikbaar) en het volledige studieprotocol zullen lezen.

IV.4. Geïnformeerde toestemming van de eigenaar

In overeenstemming met VICH GL 9 moet de eigenaar van de proefdieren geïnformeerd worden over alle aspecten van de studie die relevant zijn voor zijn/haar beslissing om deel te nemen.

In het formulier voor de geïnformeerde toestemming wordt verwezen naar het studieprotocol. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat de eigenaar over het algemeen niet over de nodige achtergrondkennis zal beschikken, of niet de tijd zal nemen om het volledige protocol van de proef te lezen. Daarom moet de geïnformeerde toestemming op een beknopte en begrijpelijke manier de volgende zaken vermelden:

- De doelstelling(en) van de proef.
- De mogelijkheden van toewijzing aan een groep, samen met het redelijkerwijs te verwachten voordeel (dat in overeenstemming moet zijn met de beschikbare preklinische gegevens).
- De mogelijke bijwerkingen naar aanleiding van de proef, d.w.z. van de toediening van het product of, indien relevant, van de opvolgingsprocedures. Deze kunnen kort samengevat worden in een bijlage bij het formulier voor de geïnformeerde toestemming, op basis van de beschikbare (pre)klinische gegevens. Dit kan vervangen worden door een (goedgekeurde of voorgestelde) tekst op de bijsluiter of het etiket indien deze documenten reeds bestaan, en op voorwaarde dat dit geen bezwaar vormt in verband met de blindering.
- De beperkingen in verband met de verwerking van levensmiddelen of de verwijdering van de dieren moeten opgenomen worden.

IV.5. Andere documenten

Elk reeds gegeven wetenschappelijk advies of aanbeveling in verband met de ontwikkeling van het diergeneeskundig onderzoeksproduct, bv. wetenschappelijk advies van een nationaal orgaan of het CVMP, of advies van het Innovation Task Force (ITF) van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA), moet overgemaakt worden als onderdeel van de aanvraag voor een klinische proef.

De aanvraag mag bijkomende documenten bevatten die relevant zijn voor de opleiding van deelnemers of onderzoekers: opleidingsmateriaal, een risicobeheersplan, enz.