

Guide sur les données relatives à la sécurité et à l'efficacité qui doivent être fournies à l'appui d'une demande d'essai clinique vétérinaire auprès de l'AFMPS

I. Introduction : définitions et base juridique

Le nouveau règlement (UE) 2019/6 de la Commission sur les médicaments vétérinaires (médicament à usage vétérinaire - MUV) qui abroge la directive 2001/82/CE et qui sera applicable à partir du 28 janvier 2022, stipule que l'on entend par « essai clinique » « *une étude qui vise à examiner, dans des conditions réelles, la sécurité ou l'efficacité d'un médicament vétérinaire dans des conditions normales d'élevage ou dans le cadre d'une pratique vétérinaire normale, en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché ou une modification de celle-ci* ». Une « étude préclinique » est définie comme : « *étude qui ne relève pas de la définition de l'essai clinique et qui a pour but d'étudier l'innocuité ou l'efficacité d'un médicament vétérinaire en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une modification de celle-ci.* » ; (article 4, définitions 17 et 18).

Dans son article 9, consacré aux essais cliniques, le règlement 2019/6 précise notamment que :

-« *La demande d'approbation d'un essai clinique est introduite, conformément au droit national applicable, auprès d'une autorité compétente de l'État membre dans lequel l'essai clinique doit avoir lieu* ».- « *L'autorité compétente rend une décision quant à l'approbation ou au refus d'un essai clinique dans les 60 jours qui suivent la réception d'une demande conforme* ».

-« *L'approbation d'un essai clinique est subordonnée à l'exclusion de la chaîne alimentaire des animaux producteurs d'aliments utilisés dans les essais cliniques ou de leurs produits sauf si un temps d'attente approprié a été fixé par l'autorité compétente.* »

-« *Les essais cliniques sont effectués en tenant dûment compte des lignes directrices internationales sur les bonnes pratiques cliniques de la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH)* ».

Dans le considérant (28), il est également souligné que les essais cliniques doivent tenir compte des principes éthiques de remplacement, de réduction et de raffinement qui sous-tendent les dispositions de la directive 2010/63/UE. Il est à noter qu'il ne s'agit pas d'une application stricte, puisque la directive 2010/63/UE sur la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques exclut explicitement de son champ d'application les essais cliniques vétérinaires requis pour l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire (ainsi que les pratiques cliniques vétérinaires non expérimentales).

Selon son champ d'application, le règlement s'applique aux médicaments vétérinaires préparés industriellement ou par une méthode impliquant un processus industriel, et destinés à être commercialisés ; il exclut les médicaments vétérinaires destinés à la recherche et au développement.

Il ressort donc que le nouveau règlement exige de soumettre une demande d'approbation avant de réaliser un essai clinique, qui est une étude menée dans des conditions de terrain avec un produit impliquant un processus de production industrielle et destiné à être mis sur le marché, ou déjà

autorisé. La procédure et les dispositions légales associées doivent être mises en place par chaque ANC.

L'autorisation des essais cliniques est actuellement *de facto* une question nationale. En Belgique, elle est régie jusqu'à présent par la loi sur les médicaments du 25 mars 1964, article 6 *quinquies*. Celui-ci stipule que les conditions de réalisation d'un essai clinique avec un médicament vétérinaire peuvent être fixées par un arrêté royal, en tenant compte de la protection du consommateur, de l'objectif de l'essai, du personnel impliqué, de la communication des données, des effets indésirables observés et de la qualité du médicament testé. Cet arrêté n'a toutefois jamais été pris et, jusqu'à présent, les règles en la matière ont été fixées et communiquées par l'ANC responsable, en se référant *in fine* à l'arrêté royal du 6 juin 1960 (article 3-7), qui impose la déclaration d'un médicament non approuvé. Actuellement, comme indiqué sur son site web, l'AFMPS (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé) exige une autorisation préalable pour la réalisation d'essais sur animaux avec un médicament vétérinaire en dehors d'un laboratoire ; pour un essai dans des conditions de laboratoire et exclusivement sur des animaux de laboratoire, une telle autorisation n'est pas requise (https://www.afmps.be/fr/veterinaire/medicaments/medicaments/recherche_developpement/essais_cliniques). L'autorisation est accordée pour 1 an et peut être prolongée ou renouvelée. Toute modification du protocole est également soumise à autorisation.

L'AFMPS fournit aux demandeurs un formulaire de demande, un document standard pour l'étiquetage du produit et un document standard pour le consentement éclairé.

II. Portée

L'objectif de ce document est de fournir des recommandations sur le type de données de sécurité et d'efficacité qui doivent être soumises à l'appui d'une demande d'essai clinique (DEC), et sur les exigences scientifiques qui seront appliquées pour leur évaluation. Il est destiné à être utilisé par les demandeurs et les évaluateurs, afin de faciliter la préparation de la demande, d'harmoniser les résultats des évaluations et d'éviter tout retard inutile de l'autorisation suite à des questions inattendues ou des demandes de données supplémentaires.

Le présent document d'orientation concerne les essais cliniques pour les produits non biologiques (pharmaceutiques) et biologiques, y compris les produits immunologiques.

Le présent document d'orientation a été élaboré dans le but de couvrir toutes les études réalisées en dehors des conditions de laboratoire avec un VMP, autorisé ou non, et utilisé dans le cadre ou en dehors des termes de son autorisation de mise sur le marché actuelle.

Il est recommandé de demander un avis juridique lorsque la partie expérimentale de l'étude va manifester au-delà des procédures médicales vétérinaires reconnues, par exemple lorsqu'il est prévu d'utiliser une technique d'examen invasive ou douloureuse qui n'est pas normalement utilisée sur le terrain.

Les exigences relatives à la qualité des produits vétérinaires expérimentaux (PVE) dans le contexte des DEC font l'objet d'un autre document d'orientation.

En Belgique, les essais en champ impliquant un organisme génétiquement modifié (OGM) sont également soumis à l'octroi d'une autorisation par l'AFMPS. Ils doivent cependant être conformes à la directive 2001/18/CE relative à la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement, transposée en droit belge par l'arrêté royal du 21 février 2005. Cela implique une évaluation spécifique de la biosécurité, qui est effectuée par le Conseil consultatif de biosécurité (CCB) en tant qu'organe consultatif (voir *Guide d'application de la réglementation relative à l'utilisation des organismes*

génétiquement modifiés, AFMPS et Sciensano, avril 2019). Le présent document n'est pas pertinent pour l'évaluation de la biosécurité. La documentation relative aux autres aspects, tels que décrits ci-dessous, doit cependant être soumise.

III. Considérations générales

- Conformément aux exigences légales, la planification de l'étude et la préparation du protocole doivent tenir compte des principes de bonnes pratiques cliniques (BPC) tels que détaillés dans le GL 9 de la VICH. Une justification doit être donnée pour les aspects de l'essai qui ne seraient pas conformes à cette norme.
- La demande sera évaluée sur la base du principe général selon lequel l'essai ne doit être réalisé que si les bénéfices attendus justifient les risques prévisibles. Lorsque ces bénéfices et risques sont insuffisamment définis, ou lorsqu'il en résulte que la conduite de l'étude est considérée comme non éthique au regard des avancées attendues, l'autorisation sera refusée.

Les « avantages escomptés » doivent être compris en termes d'informations obtenues sur les propriétés du produit testé et les progrès attendus en matière de santé animale ou publique. L'étude peut être refusée si aucune valeur ajoutée n'est prévue par rapport à son objectif ou s'il apparaît que l'objectif ne peut être atteint avec la méthodologie proposée, même avec des modifications raisonnables du protocole.

« Risques prévisibles » : risques potentiels pour les personnes participant à l'essai, les animaux traités, les consommateurs et l'environnement, en conséquence de l'essai. L'étude peut être refusée si ces risques n'ont pas été raisonnablement bien caractérisés par le développement non clinique, ou s'ils sont jugés supérieurs aux bénéfices attendus, même en tenant compte des mesures d'atténuation des risques proposées.

- Dans la plupart des cas, un essai clinique est destiné à confirmer, dans des conditions de terrain, la sécurité et/ou l'efficacité d'un médicament vétérinaire. Sauf justification, les études précliniques de sécurité et d'efficacité conformes aux exigences du règlement 2019/6 doivent donc étayer la demande d'essai clinique.
- Dans le cadre d'une procédure DEC, l'AFMPS n'est pas en mesure d'évaluer en détail toutes les expériences et données déjà générées en relation avec le produit testé, en particulier lorsque la substance active n'est pas bien établie. Une telle évaluation complète n'est pertinente que dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché. L'évaluation de la DEC reposera donc en grande partie sur les conclusions et les informations résumées du demandeur. Il incombe au demandeur de rédiger des synthèses complètes, de mettre en évidence tous les résultats (ou l'absence de résultats) essentiels à la justification de l'étude, et de présenter des conclusions fiables en accord avec les données disponibles.
- L'octroi d'une autorisation pour la réalisation d'un essai clinique ne signifie en aucun cas que le protocole d'étude est validé par l'AFMPS.

L'adéquation de la conception et de la méthodologie de l'étude en ce qui concerne la démonstration de l'efficacité ne sera pas évaluée de manière exhaustive, car l'évaluation d'une DEC n'a pas pour but de donner un avis scientifique. Néanmoins, des préoccupations peuvent être soulevées dans le cas où un problème est identifié qui pourrait compromettre la validité interne/externe de l'étude,

l'intégrité de ses résultats ou son acceptabilité réglementaire, et par conséquent conduire à une expérimentation animale et une utilisation des ressources non optimales. Ces questions donneront en principe lieu à des recommandations à l'attention du demandeur, sauf, comme indiqué ci-dessus, lorsque de sérieuses préoccupations concernant la valeur ajoutée attendue des résultats de l'étude conduisent à la conclusion que la réalisation de l'essai serait contraire à l'éthique.

Les conseils donnés quant à la conception de l'étude n'engagent pas l'AFMPS.

En cas d'incertitude, le promoteur de l'étude est invité à demander un avis scientifique à l'AFMPS.

IV. Documentation à fournir

IV.1. État de développement

Il s'agit d'un aperçu scientifique des données précliniques disponibles pour le PVE, et des données cliniques préliminaires le cas échéant. Il doit faire référence et résumer tout rapport d'étude, référence bibliographique, évaluation des risques ou autre document, pertinent pour la sécurité et l'efficacité du produit testé. Le document doit être concis mais compréhensible en soi. Le niveau de détail doit être suffisant pour rendre compte des conditions générales dans lesquelles le produit a été testé et des principaux résultats obtenus.

Les documents auxquels il est fait référence peuvent être fournis séparément en annexe, le cas échéant. Les rapports et documents intégraux associés à cette vue d'ensemble seront mis à disposition sur demande ou lors des inspections des BPC.

Le type de données de base nécessaires pour un produit d'essai donné dépendra notamment de son statut de licence.

Pour les produits déjà approuvés dans un État membre de l'UE, il n'est normalement pas nécessaire de justifier une utilisation ou une instruction d'utilisation approuvée, ou de fournir des données justificatives déjà soumises aux autorités.

Lorsqu'un PVE est déjà autorisé dans l'UE mais testé en dehors des termes approuvés de l'autorisation de mise sur le marché, la vue d'ensemble doit se concentrer sur les données soutenant le changement d'utilisation, et seuls les aspects directement liés à l'extension ou à la modification demandée doivent être abordés. De même, si le PVE consiste en une nouvelle formulation d'une substance active bien connue déjà autorisée dans les VMP de l'UE, l'aperçu doit se concentrer sur les propriétés de la nouvelle formulation.

Pour les produits qui ne sont pas approuvés en Belgique, les demandeurs doivent fournir le CPS/PL approuvé. De plus, un résumé des données de pharmacovigilance disponibles doit être présenté lorsqu'elles sont détenues par le demandeur, y compris une estimation des volumes de vente.

Dans le cas de produits autorisés dans un pays tiers, la littérature approuvée du produit doit être fournie ; d'autres documents relatifs à l'autorisation du produit, tels que les rapports d'évaluation ou les données recueillies après la mise sur le marché, peuvent appuyer la justification de l'essai, mais leur fiabilité et la nécessité de données supplémentaires seront évaluées au cas par cas. Les documents fournis doivent être rédigés ou traduits en anglais ou dans une langue nationale belge.

Le dossier de demande ne doit pas être surchargé de références qui ne sont pas directement liées à la conception ou à la réalisation de l'étude. Aucune documentation ne doit être fournie pour couvrir des

aspects relevant des connaissances scientifiques générales ou des pratiques vétérinaires reconnues. Aucune information ne doit être fournie sur les propriétés pharmacologiques connues de substances bien établies.

Un guide plus détaillé sur les données de base requises pour couvrir des aspects spécifiques est repris ci-dessous.

IV.1.1. Sécurité de l'utilisateur

Une évaluation résumée des risques pour l'utilisateur doit être incluse dans l'aperçu ou y être annexée, pour le ou les scénarios d'exposition applicables à l'essai proposé.

L'évaluation des risques pour l'utilisateur doit inclure les principaux aspects de l'évaluation des risques, à savoir l'identification et la caractérisation des dangers, l'exposition et la caractérisation des risques. Elle doit indiquer clairement si des préoccupations ont été identifiées en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction, la génotoxicité et la tolérance locale.

Des conclusions claires doivent être tirées en termes de mesures d'atténuation des risques, qui doivent être parfaitement reflétées dans le protocole de l'étude et l'étiquetage du produit (voir ci-dessous).

L'évaluation doit porter uniquement sur les conséquences de la nouvelle utilisation prévue si le PVE est déjà approuvé dans l'UE, ou de la nouvelle formulation si la substance active peut être considérée comme bien connue ; un profil de risque déjà établi dans l'UE ne doit pas être discuté.

IV.1.2. Sécurité du consommateur

La vue d'ensemble doit présenter le statut actuel de la LMR de la substance active, les données de déplétion des résidus disponibles pour le PVE, et la ou les périodes de retrait déjà autorisées, le cas échéant. Les données de déplétion des résidus soumises doivent toujours inclure les concentrations individuelles de résidus.

Sur cette base, une justification de la période de retrait proposée pour le PVE doit être incluse dans la synthèse ou annexée à celle-ci. Les principes des directives actuelles du CVMP/VICH sur les études de déplétion des résidus et sur le calcul des périodes d'attente doivent être respectés dans la mesure du possible. Toutefois, dans certains cas particuliers, par exemple pour les études menées au début du développement du produit, il peut être admis que les temps d'attente fixés pour l'essai clinique ne seront pas basés sur la même qualité et la même quantité de données de déplétion des résidus que celles attendues pour une demande d'autorisation de mise sur le marché, et des extrapolations (par exemple à partir d'une autre espèce ou d'un autre schéma posologique) peuvent être appropriées. Dans de tels cas, des marges de sécurité suffisantes doivent être incluses afin d'assurer la sécurité du consommateur. Une telle approche flexible ne sera acceptée qu'au cas par cas, et lorsqu'il est démontré que la déplétion des résidus est rapide et peu variable.

Lorsque la substance active n'a pas de statut LMR valide chez l'espèce cible, ou lorsqu'aucun délai d'attente suffisamment fiable ne peut être proposé, les denrées alimentaires provenant des animaux traités ne peuvent pas entrer dans la chaîne alimentaire.

Le délai d'attente proposé, ou les conditions proposées pour l'élimination des animaux traités, doivent être reflétés de manière adéquate dans le protocole de l'étude et dans l'étiquetage du produit (voir ci-dessous).

IV.1.3. Sécurité environnementale

Dans le contexte des essais cliniques, il est reconnu que l'impact environnemental du produit testé ne sera généralement pas significatif, puisque le produit est utilisé pendant une période limitée dans un nombre limité de sites. Néanmoins, il convient de s'assurer, en particulier dans le cas de nouvelles substances, que la possibilité d'un impact nocif au niveau des sites d'étude a été envisagée et est contrôlée de manière adéquate.

Dans le cadre ou en annexe de l'aperçu, le demandeur doit :

(i) Décrire les propriétés environnementales connues de la substance concernée, en ce qui concerne l'exposition, le devenir et la toxicité dans l'environnement. Dans le cas d'une substance déjà approuvée dans les MUV de l'UE, il peut simplement être fait référence à la littérature sur les produits approuvés ou aux évaluations des autorités.

ii) Compte tenu de ces propriétés, indiquer si des mesures d'atténuation des risques visant à prévenir ou à réduire l'exposition environnementale seront prises pendant ou après la mise en œuvre de l'essai clinique, et lesquelles. Ces mesures peuvent concerner la manipulation des animaux ou des déchets animaux, et/ou l'élimination du produit. Ces mesures doivent être soigneusement prises en compte dans le protocole de l'étude et dans l'étiquetage du produit, le cas échéant (voir ci-dessous).

En l'absence de données sur la toxicité environnementale d'une nouvelle substance, des mesures conservatrices doivent être prises pour réduire autant que possible l'exposition de l'environnement.

Une attention particulière doit être accordée aux substances classées PBT (voir la directive sur l'évaluation des substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (vPvB) dans les médicaments vétérinaires, EMA/CVMP/ERA/52740/2012).

Pour les vaccins vivants, une évaluation du risque de propagation et de retour à la virulence doit être fournie.

IV.1.4. Tolérance chez l'animal

L'aperçu doit comprendre un résumé des données précliniques existantes (et des données cliniques, le cas échéant) en termes d'événements indésirables potentiels et de marge de sécurité du ou des produits testés dans la population étudiée. Dans le cas d'un produit déjà approuvé dans l'UE, l'accent doit être mis sur l'augmentation potentielle des risques déjà établis, ou sur les nouveaux dangers possibles, suite à la nouvelle utilisation prévue.

L'accent doit être mis sur les résultats de la ou des études pivots de tolérance chez l'animal cible du laboratoire.

Le demandeur doit conclure clairement sur les effets indésirables qui sont attribuables au produit testé, et sur leur fréquence estimée. Toute procédure spécifique mise en place en conséquence dans le cadre du protocole de l'étude doit être mise en évidence (par exemple, les critères d'exclusion spécifiques, les procédures de surveillance ou la gestion thérapeutique des effets indésirables).

IV.1.5. Efficacité

Il convient de présenter un aperçu des études d'efficacité clinique déjà réalisées avec le PVE ou avec la nouvelle utilisation ou formulation envisagée. Une conclusion doit être tirée en termes d'efficacité attendue dans l'essai proposé.

Pour les vaccins, l'accent doit être mis sur les résultats des études sur le début de l'immunité.

Si nécessaire, en complément des études d'efficacité clinique, ou en l'absence de celles-ci, l'efficacité attendue doit être justifiée par d'autres données, par exemple des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamique ou des données cliniques chez d'autres espèces cibles.

IV.2. Protocole de l'étude

IV.2.1. Informations à inclure dans le protocole de l'étude

Le présent guide n'a pas pour but de donner des conseils exhaustifs sur la structure et le contenu du protocole d'essai clinique ; pour cela, il est fait référence, par exemple, aux principes de BPC de la norme VICH GL 9 mais il convient de s'assurer que les éléments suivants sont inclus.

- Si l'étude à mener en Belgique fait partie d'une étude multicentrique, ou si des études visant le même objectif réglementaire global sont menées en parallèle dans d'autres pays de l'UE ou dans des pays tiers, il convient de l'indiquer clairement et de donner un aperçu du schéma global de l'étude ou des études connexes, dans le cadre du protocole de base ou en annexe de celui-ci.

Toute autorisation, refus ou question déjà reçue d'un autre ANC pour la même étude multicentrique ou pour une étude connexe, doit être présentée.

- Le ou les *objectifs de l'étude* constituent une section centrale du protocole et doivent être précis quant au résultat médical attendu. L'objectif de l'étude en termes statistiques doit également être inclus, c'est-à-dire quel résultat statistique et pour quel(s) paramètre(s) conduirait à une conclusion positive. La section doit préciser, dans la mesure du possible, quelle autorisation ou variation est demandée (par exemple, en termes d'indications thérapeutiques), ou quelle exigence réglementaire est destinée à être satisfaite, par la réalisation de l'essai.
- La *justification de l'étude* doit constituer une section distincte du protocole.

Son objectif est de montrer que, compte tenu du stade de développement du PVE, des preuves scientifiques et de l'expérience acquise avec celui-ci, l'essai proposé est le plus approprié pour poursuivre le développement, et que le bénéfice des informations attendues de l'essai l'emporte clairement sur les risques associés à la conduite de l'essai.

En partant des connaissances précédemment rassemblées sur le PVE, cette section doit justifier de manière concise le choix du PVE :

- la population étudiée (c'est-à-dire les critères d'inclusion/exclusion de l'animal ou de l'élevage - pivot)
- le schéma posologique du PVE :
- la conception générale et le(s) type(s) de contrôle(s)
- les principaux paramètres considérés.

- Le nombre de sujets à recruter doit être justifié, afin qu'il puisse éventuellement être recalculé. En particulier, la taille de l'effet considérée comme cliniquement pertinente doit être mentionnée.

Le protocole d'étude doit faire référence à un plan statistique présenté en annexe, en cas de justifications ou de procédures complexes.

- Il est important que le protocole précise exactement quelle personne (propriétaire non professionnel, agriculteur, vétérinaire, etc.) entreprendra une action donnée. Les instructions et la formation spécifiques de l'utilisateur ou les mesures de protection doivent être mentionnées dans le protocole (par exemple dans la section 6.3.14 selon VICH GL 9) ou détaillées en annexe.
- Lorsque les denrées alimentaires provenant des animaux traités ne peuvent pas entrer dans la chaîne alimentaire, il convient de l'indiquer clairement et de préciser comment les animaux traités seront éliminés (dans la section 6.3.15 conformément à VICH GL 9).
- Les critères d'exclusion/de retrait, les règles d'arrêt et les protocoles de secours prévus conformément au profil de sécurité connu du PVE, doivent être clairement mentionnés, notamment à la section 6.3.19 conformément à la directive VICH GL 9. Ils peuvent également être établis en relation avec la lutte contre la maladie dans les cas non traités et/ou les cas d'efficacité insuffisante du produit.

IV.2.2. Conception et méthodologie de l'étude

L'objectif de ce document n'est pas de rappeler les principes reconnus de la médecine fondée sur les preuves et de la méthodologie des études cliniques. Néanmoins, certains points d'attention spécifiques sont soulevés dans le contexte particulier des ECC, dans la mesure où ils pourraient avoir un impact sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

- Le ou les critères d'évaluation de l'efficacité doivent en principe être conformes aux recommandations des lignes directrices pertinentes du VICH et du CMV, ou correspondre aux méthodes de diagnostic et d'évaluation des maladies reconnues comme l'état de l'art dans la pratique vétérinaire. Des techniques ou des procédures d'administration, de diagnostic ou de suivi s'écartant des pratiques vétérinaires reconnues peuvent être nécessaires pour évaluer correctement l'efficacité du produit ; elles doivent toutefois être justifiées en termes de sécurité et de bien-être des animaux (par exemple, dans le cadre de la *justification de l'étude* dans le protocole, ou en annexe du protocole).
- Conformément au principe éthique d'équipoise, une incertitude suffisante doit exister sur l'efficacité relative des traitements comparés. Cela signifie par exemple qu'aucun groupe témoin négatif (c'est-à-dire non traité ou traité par placebo) ne doit être utilisé chaque fois qu'un produit approuvé ou une autre thérapie reconnue peut être utilisé comme comparateur valide. Les exceptions à cette règle doivent être justifiées en tenant compte à la fois de la validité de l'étude et des conséquences en termes de bien-être animal, et reflétées dans le formulaire de consentement éclairé.
- Des procédures de surveillance suffisamment sensibles et fréquentes doivent être mises en place pour détecter les effets indésirables potentiels, conformément aux données précliniques disponibles.
- Dans le cas des agents anti-infectieux, le protocole de l'étude doit mentionner si et comment le statut de résistance sera évalué avant le traitement chez les animaux de l'étude, et comment cela aura un impact sur l'inclusion ou l'analyse des résultats.

- L'utilisation d'une formulation de produit dont on sait qu'elle s'écarte de la formulation commerciale doit être justifiée, car l'absence d'équivalence démontrée peut remettre en question l'intérêt de mener l'étude.

IV.3. Informations produit

Un (projet d') étiquetage doit être présenté pour tous les produits utilisés dans l'essai, conformément au modèle fourni par l'AFMPS.

Le libellé de l'étiquetage des PVE doit refléter précisément le protocole d'étude et les recommandations de sécurité découlant des données de base disponibles, par exemple les mises en garde pour la sécurité de l'utilisateur et le délai d'attente.

Comme indiqué ci-dessus, le CPS/PL approuvé doit être fourni lorsqu'un ou plusieurs produits déjà autorisés dans un autre État membre de l'UE doivent être utilisés dans l'essai, comme PVE ou comme comparateur. Ces documents doivent être rédigés ou traduits en anglais ou dans une langue nationale belge.

Il est supposé que les propriétaires d'animaux liront l'étiquetage du produit (et la notice, le cas échéant) ainsi que le consentement éclairé, et que les utilisateurs professionnels et les investigateurs liront en outre le RCP (lorsqu'il est disponible) et l'ensemble du protocole d'étude.

IV.4. Consentement éclairé du propriétaire

Conformément à la directive VICH GL 9, le propriétaire des animaux d'étude doit être informé de tous les aspects de l'étude qui sont pertinents pour sa décision de participer.

Le formulaire de consentement éclairé fait référence au protocole de l'étude, mais il faut tenir compte du fait que le propriétaire de l'animal n'aura généralement pas les connaissances nécessaires ou ne prendra pas le temps de lire l'intégralité du protocole de l'essai. Par conséquent, le formulaire de consentement éclairé doit être concis et compréhensible :

- L'objectif ou les objectifs de l'essai.
- Les possibilités d'affectation à un groupe, ainsi que le bénéfice raisonnablement attendu (qui doit être conforme aux données précliniques disponibles).
- Les effets indésirables potentiels qui peuvent résulter de l'essai, c'est-à-dire de l'administration du produit ou, le cas échéant, des procédures de surveillance. Ils peuvent être brièvement résumés dans une annexe au formulaire de consentement éclairé, sur la base des données (pré)cliniques disponibles. Cette annexe peut être remplacée par une notice ou un texte d'étiquetage (approuvé ou proposé), lorsque de tels documents existent déjà et à condition que cela ne pose aucun problème en ce qui concerne l'aveuglement.
- Les contraintes en termes de transformation des denrées alimentaires ou d'élimination des animaux doivent être incluses.

IV.5. Autres documents

Tout avis ou recommandation scientifique fourni précédemment en relation avec le développement du PVE - par exemple, un avis scientifique national ou du CMV, ou un avis de l'ITF (Innovation Task Force of the European Medicines Agency) de l'EMA -, doit être soumis dans le cadre de la DEC.

La demande peut inclure des documents supplémentaires relatifs à l'instruction des participants ou des investigateurs : matériel de formation, PGR (Plan de gestion des risques), etc.