

Leidraad (niet-)substantiële amendementen

Voor onderzoekers

Inhoud

Inleiding.....	1
Definities/criteria	1
1. Substantiële amendementen	1
2. Niet-substantiële amendementen	2
Voorbeelden.....	3
1. Substantiële amendementen	3
2. Niet-substantiële amendementen	3
Bronnen.....	9

Inleiding

Bij WMO-plichtig onderzoek (inclusief studies die vallen onder de MDR, IVDR en CTR), hebben onderzoekers de mogelijkheid om zowel substantiële als niet-substantiële amendementen aan de METC voor te leggen. De afhandeling van beide typen amendementen verschilt echter. Zo ontvangen onderzoekers bij goedkeuring van een substantieel amendement een officieel besluit van de METC in de vorm van een positief nader oordeel brief. Niet-substantiële amendementen worden door de METC ter kennisgeving aangenomen middels een ontvangstbevestiging. Substantiële amendementen mogen bovendien pas geïmplementeerd worden na ontvangst van het positief nader oordeel van de METC², niet-substantiële amendementen hoeven hier niet op te wachten. Als laatste worden voor de beoordeling van substantiële amendementen kosten in rekening gebracht, voor niet-substantiële amendementen niet.

Er is geen wet- of regelgeving die specifiek voorschrijft wanneer een amendement wel/niet als substantieel moet worden beschouwd. Dit document is daarom bedoeld als leidraad voor het bepalen van het type amendement, inclusief specifieke voorbeelden van (niet-)substantiële amendementen. Hierbij is het altijd mogelijk om beargumenteerd af te wijken van de leidraad.

Definities/criteria

1. Substantiële amendementen

- Wijzigingen zijn substantieel wanneer zij:
 - Een (significant) effect kunnen hebben op de veiligheid^{1,2,3,7} of de fysieke en psychische integriteit van de onderzoeksdeelnemers^{1,2} en/of;
 - Een aspect van de studie betreffen dat wezenlijke gevolgen kan hebben voor de rechten van de onderzoeksdeelnemers, of voor de betrouwbaarheid en robuustheid van de gegenereerde gegevens^{3,7} en/of;
 - Een effect hebben op de wetenschappelijke waarde van de studie en/of;
 - Impact hebben op de uitvoering of het management van de studie en/of;
 - Invloed hebben op de kwaliteit of veiligheid van het toegepaste geneesmiddel/interventie^{1,2} en/of;

- Betrekking hebben op het medisch hulpmiddel (bij medisch hulpmiddelenstudies)⁴ en/of;
 - Kunnen leiden tot een andere interpretatie van de wetenschappelijke documenten die het verloop van de studie onderbouwen en/of;
 - Indien deze wijzigingen anderszins significant zijn¹ en/of;
 - Dusdanig complex zijn dat zij besproken moeten worden in een commissievergadering (CV) of een vergadering van het dagelijks bestuur (DB).
- Bij geneesmiddelenonderzoek is het de verantwoordelijkheid van de verrichter om te beoordelen of een wijziging substantieel is.^{1,2,7} Bij twijfel wordt de verrichter aangeraden advies in te winnen bij de METC door een e-mail te sturen naar metc@amsterdamumc.nl.⁷ Het is hierbij van belang te waken voor overrapportering.^{1,2}
- Wijzigingen die worden doorgevoerd/aanvullende informatie die wordt aangeleverd in reactie op een voorwaardelijke goedkeuring is niet per definitie een substantieel amendement. De METC moet dit in haar voorwaarde aangeven. Zo niet, dan bepaalt de verrichter of de wijziging/aanvulling substantieel is op basis van bovenstaande definities.⁷
- Wijzigingen in productinformatie (IB/IMP/SPC/IMDD/etc.) kunnen zowel substantieel als niet-substantieel zijn. Dit is naar inzicht van de sponsor. Tenzij de sponsor duidelijk aangeeft van niet, wordt een wijziging in de productinformatie echter beschouwd als een substantieel amendement.⁴

2. Niet-substantiële amendementen

- Niet-substantiële amendementen zijn wijzigingen die enkel administratief kunnen worden afgehandeld. Dit kan een amendement zijn dat zelfstandig door de secretaris van de METC kan worden afgehandeld⁵ of eventueel met (minimale) input van commissieleden, bijv. ter verificatie.
- Correcties van typefouten en andere administratieve wijzigingen die geen impact hebben op de inhoud of betekenis van de informatie, kunnen altijd worden doorgevoerd als niet-substantiële wijzigingen.⁷ In het geval van geneesmiddelenonderzoek hoeven niet-substantiële amendementen niet (direct) bij de METC te worden ingediend. De niet-substantiële wijzigingen moeten echter wel door de onderzoekers in hun documentatie worden vastgelegd^{2,7} en eventueel bij een later substantieel amendement worden meegenomen om zo het onderzoeksdossier up-to-date te houden.^{1,7}

Voorbeelden

1. Substantiële amendementen	2. Niet-substantiële amendementen
Wijzigingen van methodologische aard ▪ Het hoofddoel van de studie verandert^{1,2} ▪ Een verandering in de primaire eindpunten^{1,7} ▪ Een verandering in de secundaire eindpunten⁷ ▪ Wijziging in het totale aantal onderzoeksdeelnemers², bijv. vanwege een aangepaste sample size berekening of om de oorspronkelijke sample size te behouden na meer dropouts dan verwacht⁷ ▪ Wijziging in de onderzoeksopzet (bijv. toevoegen/schrappen van een arm)^{1,2,7} ▪ Toevoegen interim analyse en aangepaste stopping rules^{5,7} ▪ Een verandering in de definitie van het einde van de studie, ook als de studie in feite al is beëindigd^{1,2,7} ▪ Een verandering in de statistische analyses², met name de primaire en secundaire⁷	▪ Toevoegen of schrappen van exploratieve/tertiaire eindpunten^{1,7} mits dit geen significant effect heeft op de uitvoering van de studie⁷ ▪ Wijziging in het aantal onderzoeksdeelnemers van een deelnemend centrum/land/member state, waarbij het totale aantal onderzoeksdeelnemers gelijk blijft^{1,7}
Veiligheid/risico's van het onderzoek ▪ Nieuwe (toxicologische, farmacologische of klinische) gegevens (waaronder ook resultaten van trials) of een nieuwe interpretatie van gegevens die effect kunnen hebben op de beoordeling van de veiligheid en benefit/risk van de studie^{1,2,7} ▪ Een verandering in de overall benefit/risk assessment/analyse van de studie⁷ ▪ Veranderingen in de Reference Safety Information (RSI)^{2,7} als dit effect heeft op de veiligheid van de onderzoeksdeelnemers of de veiligheidsrapportage^{1,7}, bijv. extra/meer frequente veiligheidsrapportages⁷	▪ Wijzigingen in het format van de veiligheidsrapportages⁷ ▪ Een kleine wijziging van blootstellingspercentages die geen effect hebben op de veiligheidsrapportage⁷ ▪ Jaarlijkse IB update zonder wijzigingen in veiligheid, effectiviteit of benefit/risk⁷ ▪ Aanpassing dat SAE's gemeld kunnen worden d.m.v. een line listing bij een laag risico studie met ontheffing voor de verzekering⁵

▪ Een update van de IB of SmPC n.a.v. een update van de RSI⁷ ▪ Toevoegen of intrekken van een onafhankelijke gegevenstoezichtsinstantie (bijv. DSMB of veiligheidscommissie)^{1,7} ▪ Veranderingen in de SAE paragraaf van het onderzoeksprotocol, tenzij: zie niet-substantieel⁵ ▪ Wijzigingen in het IMPD, inclusief quality, die een impact hebben op de veiligheid en/of benefit/risk van de studie⁷	
Belasting van het onderzoek	
▪ Het gebruik van een nieuwe meting/studieprocedure voor het primaire eindpunt^{1,3,7} ▪ Substantiële verandering van de belasting van het onderzoek² (zowel verzwaring als vermindering) ▪ Een verandering in het schema van afnames/doseringen²/meetmomenten ▪ Toename in aantal/volume afnames van lichaamsmateriaal⁷ ▪ Een vermindering/vermeerdering van het aantal studievizites, inclusief vervanging van fysieke vizites met remote vizites⁷ ▪ Toevoegen of veranderen van diagnostische/medische monitoringsprocedures die vermoedelijk invloed hebben op de veiligheid/belasting van de onderzoeksdeelnemers, of op de wetenschappelijke waarde van de studie^{1,7} ▪ Een verandering in de frequentie/duur van de blootstelling aan het geneesmiddel^{2,7}/interventie ▪ Een verandering van de dosering en/of de wijze van toediening van een geneesmiddel^{1,7} ▪ Toevoegen van een onderzoeksperiode (bijv. open label extensie)⁷ ▪ Veranderen van het te onderzoeken geneesmiddel^{1,7}/interventie ▪ Toevoegen van een geneesmiddel^{1,7}/interventie	▪ Toevoegen of schrappen van enkele vragen aan/uit een vragenlijst⁷, mits dit niet belastende vragen betreffen ▪ Een geringe verlenging van de studie (<10% van de totale duur van de studie)¹ ▪ Een verlenging van de studie met >10% van de totale duur van de studie (= significant) waarbij de blootstelling aan het geneesmiddel/interventie niet wordt uitgebreid, de definitie van het einde van de studie niet verandert, de diagnostische/medische monitoringsprocedures niet veranderen¹, en de geplande studievizites niet veranderen.⁷ ▪ Bij een low interventional trial: extra diagnostische/medische monitoringsprocedures die minimaal extra risico/belasting opleveren voor de onderzoeksdeelnemers⁷

▪ Extra meetmoment met nieuwe vragenlijst bij kinderen en volwassenen. Belasting wordt minimaal verhoogd, maar dient geagendeerd te worden voor DB i.v.m. inhoudelijke beoordeling van de nieuwe vragenlijst⁵	
Onderzoekspopulatie	
▪ Toevoegen van een testgroep of controlegroep^{1,7} ▪ Toevoegen van een nieuwe kwetsbare onderzoeksgroep (bijv. kinderen, wilsonbekwamen of personen die in een afhankelijkheidsrelatie tot de onderzoeker verkeren) ▪ Inhoudelijke aanpassingen van in- en/of exclusiecriteria^{1,2} (bijv. leeftijdscategorie)², in het bijzonder wanneer de studie al enige tijd loopt of resulteert in verandering van de algemene studiepopulatie⁷	▪ Duidelijker definiëren van in- en/of exclusiecriteria, bijv. a.d.h.v. de nieuwste WHO criteria⁵
Voorlichting aan onderzoeksdeelnemers	
▪ Wijziging van de informed consent procedure² ▪ Wijziging van wervingsmethode² ▪ Inhoudelijke wijzigingen in de deelnemersinformatie^{3,7} of wervingsmateriaal⁷ ▪ Wijzigingen in de deelnemersinformatie naar aanleiding van specifieke problemen in de studie en/of waarvoor hernieuwde toestemming noodzakelijk is⁷	▪ Niet inhoudelijke (redactionele) wijzigingen in de deelnemersinformatie, zoals adres/contactgegevens, spelfouten, etc.^{1,2,7} ▪ Vertalingen van de deelnemersinformatie^{5,7}
Verwerking van gegevens/lichaamsmateriaal	
▪ Wijziging in toegang, openbaarmaking, verspreiding en toekomstig gebruik van gegevens/lichaamsmateriaal (bijv. nieuwe locatie/opslagplaats, buiten EU)⁷ ▪ Wijziging van informatie en verwerkte persoonsgegevens van onderzoeksdeelnemers of leden van het onderzoeksteam⁷	▪ Logistieke of administratieve aanpassingen⁴, bijvoorbeeld t.a.v. de opslag en het vervoer van monsters/gegevens¹
Verantwoordelijkheden voor het onderzoek	
▪ Wijziging van de (lokale) hoofdonderzoeker^{5,7}	▪ Wijziging van de onafhankelijk deskundige⁵ ▪ Wijziging van de coördinerend onderzoeker⁵

▪ Verandering van de opdrachtgever/sponsor/verrichter van de studie en/of de wettelijk vertegenwoordiger van de opdrachtgever/sponsor/verrichter (= wanneer een buitenlandse organisatie de eigenlijke opdrachtgever is, maar een NL organisatie machtigt om haar taken in NL uit te voeren)^{1,2,7} ▪ Toevoegen van een co-sponsor (conform art 72 van de CTR)⁷	▪ Verandering van de CRO en/of diens contactgegevens (bijv. een nieuwe e-mailadres of postadres)⁷ ▪ Een verandering van contactpersoon/indiener/CRA en/of diens contactgegevens^{2,7}, mits de opdrachtgever/sponsor/verrichter en de wettelijk vertegenwoordiger hetzelfde blijven^{1,7} ▪ Veranderingen in de interne organisatie van de opdrachtgever/sponsor/verrichter¹ of van gedelegeerde taken⁷
Multicenteronderzoek	
▪ Toevoegen van een deelnemend centrum.^{2,3} Dit wordt bij de METC ingediend middels een ‘Amendement uitbreiding centrum’ of een ‘Combi-amendement’ (= zowel substantieel als uitbreiding centrum) en valt verder buiten deze werkwijze ▪ Wijzigingen binnen een deelnemend centrum die impact kunnen hebben op de geschiktheid van het centrum voor deelname⁷	▪ Een op zichzelf staande schrapping van een deelnemend centrum¹ ▪ Een op zichzelf staande toevoeging of schrapping van een deelnemend land¹, zonder impact op het totale aantal onderzoeksdeelnemers⁷ ▪ Een wijziging in de contactgegevens van een deelnemend centrum⁷ ▪ Het sluiten van een deelnemend centrum⁷
Verzekering	
▪ Wijzigen van verzekerd naar verzoek voor ontheffing⁵ ▪ Verandering van verzekeraar, polisvoorwaarden, dekking, uitzonderingen of verzekerde bedragen⁷	▪ (Jaarlijkse) update verzekeringscertificaten^{5,7}
Administratief/overig	
▪ Voortzetting van de studie nadat deze tijdelijk on-hold is geweest¹ om veiligheidsredenen⁷ ▪ Verlengen van tijdelijke stop van de studie naar >2 jaar om het beëindigen van de studie te voorkomen⁷ ▪ Verzoek voor verlenging van het positief oordeel of de inclusieperiode (>2 jaar)⁷ ▪ Een wijziging in financiële afspraken met onderzoeksdeelnemers/deelnemende centra/onderzoekers⁷	▪ Verandering in de aanduiding van de studie (bijv. verandering van titel)¹, mits dit geen impact heeft op de inhoud/betekenis⁷ ▪ Tekstuele (niet inhoudelijke) correcties/verduidelijkingen in bijv. het onderzoeksprotocol^{1,2,3,7} ▪ Reeds goedgekeurde inhoudelijke wijzigingen die per abuis niet (correct) in alle documenten waren verwerkt⁵

▪ Verandering van vergoeding aan onderzoeksdeelnemer/deelnemende centra/onderzoekers⁷	
Monitoring	
	▪ Uit voorzorg uitgevoerde aanvullende veiligheidsmonitoring die geen deel uitmaakt van een dringende veiligheidsmaatregel¹ ▪ Een verandering in de documentatie die het onderzoeksteam gebruikt voor het vastleggen van onderzoeksgegevens (bijv. (e)CRF, protocoldeviatie/violatie formulieren)¹ ▪ Verandering van monitor(s)⁶
Specifiek voor een geneesmiddel	
▪ Het intrekken of schorsen van de verklaring/vergunning betreffende een geneesmiddel¹ ▪ Verandering van comparator (geneesmiddel)² ▪ Verandering van de naam/code van het IMP² ▪ Verandering van primair verpakkingsmateriaal² ▪ Verandering van manufacturer(s) of active substance² ▪ Verandering van manufacturer(s) site⁷ ▪ Verandering van manufacturing process of the active substance² ▪ Verandering in specifications of active substance² ▪ Verandering in Manufacture of the medicinal product² ▪ Verandering van Specification of the medicinal product² ▪ Verandering van Specification of excipients where these may affect product performance² ▪ Verandering in Shelf life including after first opening and reconstitution² ▪ Verandering in Storage conditions² ▪ Verandering in Test procedures of active substance² ▪ Verandering in Test procedures of the medicinal product² ▪ Verandering in Test procedures of non-pharmacopoeial excipients²	

▪ Nieuwe resultaten van interactiestudies ²	
--	--

Bronnen

¹ Publicatieblad van de Europese Unie, Mededelingen van de instellingen, organen en instanties van de Europese Unie d.d. 30-3-2020

([https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:52010XC0330\(01\)\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:52010XC0330(01)))

² Instruction Manual for the conduct of Clinical Research with medicinal products in the Netherlands, paragraaf 3.1.1 en verder

(<https://www.vumc.nl/web/file?uuid=a47ff69a-5886-47db-87d4-dd2e174b0289&owner=5ec2d559-9d3f-4285-8cbd-140abc921b69&contentid=2819&disposition=inline>)

³ CCMO website, Wijzigingen onderzoeksdossier (amendementen)

(<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/tijdens-en-na-het-onderzoek/wijzigingen-onderzoeksdossier-amendementen>)

⁴ CCMO website, Wijzigingen onderzoeksdossier (amendementen)

(<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/klinisch-onderzoek-naar-medische-hulpmiddelen/tijdens-en-na-onderzoek-naar-medische-hulpmiddelen/wijzigingen-onderzoeksdossier-amendementen>)

⁵ Interne afspraken METC Amsterdam UMC

⁶ European Medicines Agency, Guideline for good clinical practice E6 (R2) d.d. 1-12-2016

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf)

⁷ Clinical Trials Regulation (EU) NO 536/2014 Questions & Answers, version 7.1 d.d. 27-3-2025

(https://health.ec.europa.eu/document/download/bd165522-8acf-433a-9ab1-d7dcae58112_en?filename=regulation5362014%5Fqa%5Fen%2Epdf)