

Standard Operating Procedure

STZ SOP: VC8 Indiening amendement bij toetsende commissie (centraal)



Auteur STZ PWO-werkgroep SOPs

Distributielijst STZ

Datum 12-02-2025

Revisiedatum 12-02-2028

**Samenwerkende
Topklinische
Ziekenhuizen**

Adres

Secoya, gebouw D
Papendorpseweg 93
3528 BJ Utrecht

Contact

030 – 273 94 14
info@stz.nl
www.stz.nl

Veranderingen ten opzichte van versie 22-12-2021			
<i>Hoofdstuk</i>	<i>Soort aanpassing</i>	<i>Reden</i>	<i>Aanpassing</i>
Titel SOP	tekstueel	Titel was niet meer passen	De titel van de SOP is aangepast
5	Inhoudelijk	Uitgebreidere toelichting voor geneesmiddelen studies is beschikbaar	Verdere toelichting is toegevoegd
5	Inhoudelijk	Onderzoeksportaal is in gebruik	Indiening van amendement dient via het Onderzoeksportaal te gebeuren
7	Inhoudelijk	Overbodig. De SOPs die staan vermeld onder hoofdstuk 7 staan ook vermeld in de tekst van hoofdstuk 5.	Hoofdstuk 7 is vervallen
8	Inhoudelijk	Overbodig. In Inleiding Kwaliteitshandboek staat in het algemeen vermeld dat alle SOPs zijn gebaseerd op geldende wet- en regelgeving m.b.t. medisch wetenschappelijk onderzoek	Hoofdstuk 8 is vervallen
9	Tekstueel	Vervallen van hoofdstuk 7 en 8	Hoofdstuk 9 is hoofdstuk 7 geworden



1. Doel

Beschrijven van de procedure voor de indiening van een amendement voor toetsing door een erkende METC/centrale toetsingscommissie. Een amendement is een schriftelijke beschrijving van een wijziging of een formele verduidelijking van het protocol of van andere studie gerelateerde documentatie.

2. Afkortingen, definities en termen

Zie lijst met afkortingen, definities en termen STZ-Kwaliteitshandboek SOPs.

3. Verantwoordelijkheden

Hieronder worden de verantwoordelijkheden van de verschillende partijen met betrekking tot deze STZ SOP 'VC8 Indiening amendement bij toetsende commissie (centraal)' benoemd.

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Indiening van het amendement ter beoordeling bij een METC/centrale toetsingscommissie;
- Indiening van een onderzoeksverklaring of Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling (VGO) bij de METC/centrale toetsingscommissie in geval het amendement het toevoegen van een nieuw deelnemend centrum betreft;
- Beantwoorden van vragen van de METC;
- Verstrekken van door METC goedgekeurde geamendeerde documenten aan de (lokale) hoofdonderzoeker van alle deelnemende centra.

(Lokale) Hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Indien van toepassing geamendeerde documenten ter goedkeuring voorleggen aan RvB (zie STZ SOP VL5 Beoordeling amendement Raad van Bestuur (lokaal), zie dan hoofdstuk 7).
- Geamendeerde documenten implementeren in eigen centrum en archiveren in de ISF.

METC/centrale toetsingscommissie is eindverantwoordelijk voor:

- Bij WMO-plichtig, MDR en IVDR onderzoek: aanleveren van definitief oordeel, binnen de gestelde wettelijke termijn van 35 dagen na ontvangst van het amendement.
- Bij Geneesmiddelen onderzoek dat onder de CTR valt: zie hoofdstuk 5.2.

De verantwoordelijkheden van de overige verschillende partijen, zoals Wetenschapsbureau, kunnen per ziekenhuis verschillen. Zie daarvoor eventueel hoofdstuk 7.

**Samenwerkende
Topklinische
Ziekenhuizen**

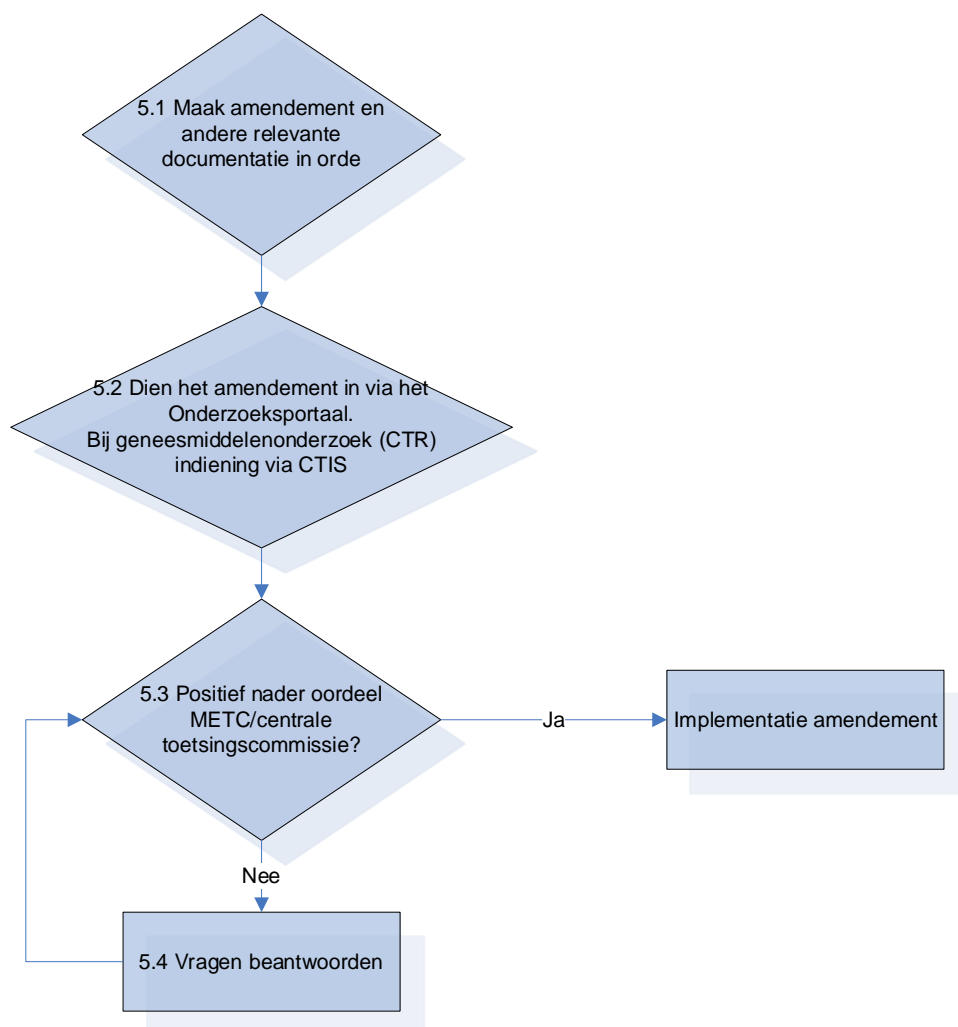
Adres

Secoya, gebouw D
Papendorpseweg 93
3528 BJ Utrecht

Contact

030 – 273 94 14
info@stz.nl
www.stz.nl

4. Stroomdiagram



5. Werkwijze

Een amendement is substantieel wanneer de wijziging in protocol of proefpersoneninformatie betrekking heeft op: de patiëntveiligheid, wetenschappelijke waarde, uitvoering of begeleiding van de studie, kwaliteit of veiligheid van het onderzoeksproduct, risico/voordeel analyse. Ook als substantieel wordt beschouwd: verandering van sponsor of van hoofdonderzoeker of toevoeging deelnemend centrum en aanpassing van de einddatum van de studie. Niet substantiële amendementen hoeven niet beoordeeld te worden door een METC, maar moeten wel ingediend worden bij de METC waarna documentatie ter kennisgeving wordt aangenomen en aan het

onderzoeksdossier wordt gevoegd. Bij twijfel of er sprake is van een substantieel amendement kan contact opgenomen worden met de METC.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen Geneesmiddelenonderzoek dat onder de CTR valt en WMO-plichtig, MDR en IVDR onderzoek. In tegenstelling tot het andere onderzoek is het bij geneesmiddelenonderzoek (CTR) aan de verrichter/sponsor zelf om te bepalen of er sprake is van een substantieel amendement. Hierbij hoeven niet-substantiële amendementen niet gemeld te worden bij de METC/centrale toetsingscommissie.

5.1. Maak amendement en andere relevante documentatie in orde

Pas de documenten die het betreft aan. Zorg ervoor dat de gewijzigde documenten voorzien zijn van tracked changes zodat de aanpassingen duidelijk zijn en zorg dat alle gewijzigde documenten voorzien zijn van een nieuw versienummer en nieuwe versiedatum.

5.2. Dien het amendement in via het Onderzoekspitaal of CTIS

Geneesmiddelenonderzoek (CTR):

Voor geneesmiddelenonderzoek vindt de gehele indiening en verwerking van amendementen via Clinical Trial Information System (CTIS) plaats.

Een substantiële wijziging (substantial modification, SM) kan niet worden ingediend zolang er nog een andere indiening actief is voor hetzelfde onderzoek. Dit kan gaan om een initiële indiening, de toevoeging van een lidstaat, of een andere substantiële wijziging. Voor internationaal onderzoek moeten alle deelnemende lidstaten (MSC) hun nationale besluit hebben ingevoerd voor de voorgaande indiening, voordat er een substantiële wijziging over Deel I kan worden ingediend. De enige uitzondering zijn meerdere substantiële wijzigingen over Deel II, die parallel kunnen worden ingediend.

Bij elke substantiële wijziging moeten twee documenten worden ingediend die een overzicht geven van de wijzigingen: een aanbiedingsbrief (cover letter) en een beschrijving van de wijzigingen (modification description). Gebruik hiervoor de Europese modellen die te vinden zijn op [de website van de CTEG](#), onder Key Documents List, sectie 'Template cover letters and RFI Response'.

De aanbiedingsbrief dient alle relevante achtergrondinformatie te verschaffen over de indiening, en een beknopte inhoudelijke beschrijving van de wijzigingen. De beschrijving van de wijzigingen dient een complete lijst van alle nieuwe of gewijzigde documenten en gegevens te bevatten.

De lijst van de vereiste documentatie en informatie voor het indienen van een substantiële wijziging is opgenomen in [bijlage II bij de CTR](#). Voor elk substantieel amendement moet er onder de sectie Proof of payment of fee in CTIS een document met de factuurgegevens ingediend worden. Een verplicht [template](#) hiervoor is beschikbaar. Deze gegevens zullen worden gebruikt voor de facturatie.

Een substantiële wijziging van deel I of deel I + II kan worden ingediend als wordt voldaan aan alle onderstaande criteria:

- Het besluit van alle betrokken lidstaten die de initiële of gespreide aanvraag ontvingen is gecommuniceerd en ten minste één van hen heeft de geneesmiddelenstudie toegelaten. Dit houdt in dat bij multinationale studies de laatste lidstaat (voor gespreide aanvragen is dit de laatste lidstaat die deel II heeft ontvangen) die zijn besluit doorgeeft, bepaalt wanneer een substantiële wijziging van deel I of deel I + II kan worden ingediend.
- Er is geen lopende aanvraag voor de toevoeging van een betrokken lidstaat.
- Er is geen andere lopende aanvraag voor beoordeling van een substantiële wijziging in één van de andere betrokken lidstaten.

Een substantiële wijziging deel II kan worden ingediend in een betrokken lidstaat als wordt voldaan aan elk van de onderstaande criteria:

- Deze betrokken lidstaat heeft de geneesmiddelenstudie volledig toegelaten (ongeacht of dit was via een volledige of een gespreide aanvraag).
- Er is geen andere lopende beoordeling van een substantiële wijziging (deel I, I + II of II) in deze betrokken lidstaat.

Beoordelingen van substantiële wijzigingen deel II kunnen parallel lopen in verschillende betrokken lidstaten. Er kan een substantiële wijziging voor deel II in een betrokken lidstaat worden ingediend, als er een lopende beoordeling is voor het toevoegen van een additionele betrokken lidstaat.

Ingeval de opdrachtgever zich realiseert dat een substantiële wijziging noodzakelijk kan zijn terwijl een andere beoordeling nog loopt, kunnen de volgende acties worden genomen, afhankelijk van de urgentie:

- wachten tot de lopende beoordeling is afgerond alvorens de substantiële wijziging in te dienen;
- de lopende aanvraag intrekken en de substantiële wijziging indienen.

Parallele indiening van dezelfde substantiële wijziging van een document dat wordt gebruikt in meerdere geneesmiddelenstudies, is toegestaan. CTIS maakt het mogelijk één enkele aanvraag voor een substantiële wijziging voor een aantal (goedgekeurde) geneesmiddelenstudies te doen. De begeleidende brief moet een lijst bevatten van alle geneesmiddelenstudies waarop de aanvraag voor substantiële wijziging betrekking heeft.

Zie voor meer details over substantiële wijzigingen [deze website](#).

[WMO-plichtig onderzoek + Medisch hulpmiddelenonderzoek \(MDR\) + prestatiestudies naar in-vitrodiagnostica in vitro \(IVDR\)](#):

Het registreren, indienen voor goedkeuring bij METC/centrale toetsingscommissie en beheren van bovenstaande type medisch-wetenschappelijk onderzoek vindt via het Onderzoeksportaal plaats. Het Onderzoeksportaal vervangt ToetsingOnline, dat alleen nog beschikbaar is voor het afhandelen van lopende procedures. In de loop van 2025 gaat ToetsingOnline offline.

Voor het indienen van documenten van het amendement in het Onderzoeksportaal zie [deze website](#) van de CCMO.

Indien het amendement een nieuw deelnemend centrum betreft dient er een onderzoeksverklaring voor dat deelnemende centrum, te worden ingediend via het Onderzoeksportaal.

5.3. Positief nader oordeel erkende METC?

Geneesmiddelenonderzoek (CTR):

Een erkende METC/centrale toetsingscommissie geeft via het CTIS een positief of negatief nader oordeel. Indien de METC/centrale toetsingscommissie een positief nader oordeel geeft en de lokale uitvoerbaarheid van het deelnemende centrum is akkoord, dan mag het amendement worden geïmplementeerd. De sponsor moet de definitief goedgekeurde documenten waarop het amendement van toepassing is, doorsturen aan de deelnemende centra.

WMO-plichtig onderzoek + Medisch hulpmiddelenonderzoek (MDR) + prestatiestudies naar in-vitrodiagnostica in vireo (IVDR):

Een METC/centrale toetsingscommissie geeft een positief of negatief nader oordeel. Indien de METC/centrale toetsingscommissie een positief nader oordeel heeft gegeven dan mag het amendement worden geïmplementeerd. Het kan voorkomen dat de METC/centrale toetsingscommissie nog een aantal vragen stelt. Indien het amendement direct consequenties heeft voor de lokale uitvoerbaarheid, dient het amendement na het oordeel van de METC/centrale toetsingscommissie ook voorgelegd te worden aan de raad van bestuur van het deelnemend centrum en kan pas na toestemming van de raad van bestuur tot implementatie in dat deelnemend centrum worden overgegaan. De onderzoeker zelf dient dit bij de raad van bestuur voor te leggen (zie STZ SOP VL5 Beoordeling amendement raad van bestuur (lokaal)). Bij twijfel of een amendement consequenties heeft op de lokale uitvoerbaarheid, overleg dit met de PI of het wetenschapsbureau van de deelnemende centra.

De sponsor moet de definitief goedgekeurde documenten waarop het amendement van toepassing is, doorsturen aan de deelnemende centra.

5.4. Vragen beantwoorden

De vragen dienen beantwoord te worden, daarna kan een METC/centrale toetsingscommissie een positief nader oordeel geven dan wel aanvullende vragen stellen.

6. Archivering

De volgende documenten dienen gearchiveerd te worden in de Investigator site file en Trial Master File van de sponsor (zie STZ SOP VL4 'Studiedossiers (ISF/TMF')):

- Het geaccordeerd protocolamendement
- Gedagtekend, schriftelijk, positief oordeel van de METC/centrale toetsingscommissie
- Bij geneesmiddelenonderzoek: positief oordeel bevoegde instantie



Zie verder voor archivering STZ SOP A2 'Archiveren studie'.

7. Bijlage

7.1 Ziekenhuis specifieke aanvulling op deze SOP (indien van toepassing)