F
AFMPS
G
G

Departement
Onderzoek & Ontwikkeling

UW BRIEF VAN
UW REF.
ONZE REF. *FAGG/O&O/GM/STK/2750*
DATUM 24 MEI 2007
BIJLAGE(N) /

CONTACT Dr. Greet Musch
TEL. 02 524 80 65
FAX 02 524 80 01
E-MAIL ct.rd@fagg-afmps.be

Omzendbrief n° 493

Aan de opdrachtgevers van klinische proeven

BETREFT: 1. Additionele betaling van 850 € voor de aanvraag van een klinische proef
2. Verduidelijkingen omtrent substantiële, niet substantiële en dringende amendementen
3. Info omtrent einde, voortijdig einde, tijdelijke stopzetting en herstarten van een proef
4. Aandachtspunten bij het indienen van een dossier voor een klinische proef

Geachte Mevrouw, Geachte Heer,

1. Additionele betaling van 850 € voor de aanvraag van een klinische proef

Vanaf het in voege treden van het K.B. van 22 mei 2007 zal er voor iedere aanvraag voor een klinische proef **additioneel 850 €** moeten betaald worden. Dit betekent nu dat voor de aanvraag van een klinische proef **2850 €** moet gestort worden op volgend **nieuw** rekeningnummer van het departement O&O: **679-0001514-59**
Ook de betalingen voor amendementen (**250 €** per amendement per EudraCT- nummer) moeten op dit nieuw rekeningnummer gebeuren.

De gegevens van de bank:
Financiële Post - Antwerpse steenweg 59 - B-1100 Brussel
SWIFT code: PCHQBEBB
IBAN code: BE84 6790 0015 1459

Gelieve bij iedere storting de mededeling 'EudraCT' gevolgd door het EudraCT-nummer te vermelden. Dit geldt eveneens voor een amendement met de extra vermelding 'amendement'.
Voor elk dossier en/of amendement moet een aparte betaling gebeuren.

2. Verduidelijkingen omtrent substantiële, niet substantiële en dringende amendementen

2.1. Substantiële amendementen

Een amendement is een wijziging aan de wetenschappelijke documenten die een klinische proef ondersteunen. Een amendement wordt als substantieel beschouwd wanneer de wijziging een significante impact heeft op:

- de veiligheid of fysieke / mentale integriteit van de proefpersonen
- de wetenschappelijke waarde van de trial
- het beheer of de uitvoering van de klinische proef
- de kwaliteit en veiligheid van elk IMP gebruikt in de proef

Attachment 5 van de *'Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification[1] of substantial amendments and declaration of the end of the trial.'* beschrijft een aantal algemene situaties die aanleiding kunnen geven tot een substantieel amendement.

→ Een oplijsting van een aantal substantiële en niet- substantiële amendementen wordt gegeven in BIJLAGE 1. Deze lijst is echter niet limitatief.

Het legaal kader verdeelt de bevoegdheden over klinische proeven tussen de bevoegde overheid (BO) en het Ethisch Comité dat Bevoegd is voor het Enkel Advies uit te brengen (ECBEA). De BO heeft de bevoegdheid een oordeel te vellen over de punten die verband houden met de kwaliteit en de preklinische gegevens van het geneesmiddel voor onderzoek. De overige punten maken het voorwerp uit van een advies van het ECBEA.

→ Een substantieel amendement moet altijd ingediend worden bij de BO én het ECBEA. Het is echter mogelijk dat bepaalde wijzigingen énkel door het ECBEA moeten goedgekeurd worden (en dus ter notificatie naar de BO moeten gezonden worden) of het tegenovergestelde.

2.2. Niet-substantiële amendementen

Niet-substantiële amendementen die het protocol niet aanbelangen moeten niet apart aangemeld worden bij de BO of het ECBEA. Ze moeten echter wél opgelijst worden en meegestuurd worden met de jaarlijkse update van de investigators brochure. De IB moet jaarlijks naar de BO en het ECBEA gestuurd worden. De lijst met niet-substantiële amendementen moet ter beschikking zijn op aanvraag op de onderzoekssite en bij de opdrachtgever. De opdrachtgever wordt verantwoordelijk geacht wanneer hij een amendement al dan niet als substantieel klasseert.

2.3. Procedure

2.3.1. Indiening

Wanneer een amendement moet worden ingediend, zijn een aantal punten van belang :

- Elk amendement, hetzij bestemd voor het ECBEA, hetzij voor de BO, hetzij voor beiden, moet steeds in parallel worden ingediend bij het ethisch comité dat bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies en de bevoegde overheid.

- Elk amendement moet worden aangeduid met een referentienummer dat enkel overkomt met dat amendement en dat toelaat de verschillende wijzigingen aan het dossier te onderscheiden.

- Pas als de afdeling O&O het amendement heeft ontvangen en over het betalingsbewijs van de Financiële Post beschikt (250 € per amendement per EudraCT-nummer op het nieuwe rekeningnummer), kan de validatie van start gaan. Een betaling van 250 € moet eveneens rechtstreeks naar het leidend ECBEA gestuurd worden als er voor een amendement ook een goedkeuring van hen vereist is.

- Het dossier moet de volgende documenten bevatten:

    - Het begeleidend schrijven met de omschrijving van het amendement (inclusief EudraCT-nr. (2), protocol nummer, titel van de proef, amendement code en datum) en de redenen van indiening van het amendement. Het begeleidend schrijven dient elke vorm van informatie te bevatten die niet in het "European amendment form" zou vermeld staan en welke een impact zou kunnen hebben op het risico die de deelnemers aan de proef lopen;

    - Het "European amendment form" : (http://eudract.emea.europa.eu/document.html);

    - De gewijzigde documenten / overzicht van de wijzigingen in tabelvorm (voor en na) / ondersteunende informatie (i.e. indien van toepassing: samenvatting van gegevens, aangepaste risk-benefit evaluatie, mogelijke gevolgen voor de patiënten die reeds in de proef betrokken waren, mogelijke gevolgen voor de evaluatie van de proefresultaten);

    - Het "European application form" in papieren en electronische vorm (xml format) (indien er wijzigingen zijn t.o.v. het originele formulier).

- Tot invoering van de elektronische submissie blijft een papieren versie van het amendment verplicht. De indiening van een electronische versie van de gewijzigde documenten bovenop de papieren versie is gewenst.

- Het correct invullen van het "European amendment form" is van groot belang:

  - voor een substantieël amendement dat enkel voor de BO bestemd is (zie bijlage 1), worden secties A.2 en A.4.2 aangekruist;
  - voor een substantieël amendement dat enkel voor het ECBEA bestemd is (zie bijlage 1), worden secties A.3 en A.4.1 aangekruist;
  - voor meerdere wijzigingen, die zowel door het ECBEA als de BO moeten goedgekeurd worden, worden secties A.2 en A.3 aangekruist;
  - volledig invullen van de gegevens rond de opdrachtgever, het gerelateerde dossier en de identificatie van het amendement.

- Wanneer een substantieel amendement betrekking heeft op meerdere klinische proeven waarin hetzelfde geneesmiddel wordt gebruikt, kan de opdrachtgever één enkel dossier indienen bij de BO en het ECBEA. Niettemin moet het begeleidend schrijven een lijst bevatten met alle betrokken klinische proeven, inclusief hun overeenkomstig EudraCT-nummer en respectievelijke amendement code nummers. Een betaling van € 250 per EudraCT-nummer is echter steeds verplicht in dergelijk geval.

- Wanneer meerdere substantiële wijzigingen met betrekking tot éénzelfde klinische proef gelijktijdig door de opdrachtgever worden doorgevoerd, dient de opdrachtgever slechts één substantieel amendement in te dienen bij de BO en ECBEA en bijgevolg slechts éénmaal € 250 te betalen.

- Wanneer **dringende maatregelen** moeten genomen worden ter bescherming van de patiënten, kunnen deze direct uitgevoerd worden.
  De opdrachtgever moet in ieder geval zo vlug mogelijk de BO en het ECBEA op de hoogte brengen. Voor de BO moet men contact opnemen met de administratieve dienst van het departement O&O: Mr. Kevin Vlaeminck (+ 32 2 524 83 45) of Mevr. Céline Durlet (+ 32 2 524 80 66). Bovendien moet de opdrachtgever binnen de 15 kalenderdagen die volgen een substantieel amendement indienen waarin de inhoud, de genomen maatregelen en het actieplan worden beschreven

- Het wijzigen van het ECBEA kan niet gebeuren d.m.v. een substantieel amendement. Deze verandering brengt een nieuwe indiening van het dossier met zich mee, onder hetzelfde EudraCT nummer, gevolgd door de letter A, B, C,... aangezien het over een herindiening gaat. Het dossier zal dus opnieuw in parallel worden ingediend bij het nieuwe ECBEA en de BO. Een retributie van 2000 € moet opnieuw gestort worden op het rekeningnummer van de BO. Een retributie van 1000 € zal gestort worden naar het nieuwe ethisch comité dat bevoegd is voor het enkel advies en een retributie van 300 € naar elk ander ethisch comité.

- Het indienen van amendementen voordat het dossier is goedgekeurd zal niet worden aanvaard.

2.3.2. Behandeling

Een amendement wordt behandeld binnen dezelfde tijdslijnen als het originele dossier (binnen 15 kalender dagen voor een fase 1 en binnen 28 kalender dagen voor de andere fases). De start van de behandeling van een substantieel amendement voor de BO wordt bevestigd aan de hand van een confirmatie e-mail naar de indiener.

Op het einde van de procedure wordt een afsluitingsmail verstuurd naar de indiener, gevolgd door een officiële brief per post.

Wanneer een substantieel amendement enkel door het ECBEA moet worden goedgekeurd, wordt enkel een e-mail verstuurd met daarop de bevestiging dat enkel de goedkeuring van het ECBEA vereist is voor de toepassing van de wijziging.

2.3.3. Toepassing van de wijziging

Het amendement kan slechts worden toegepast wanneer de BO geen gemotiveerde bezwaren geformuleerd heeft voor dit substantieel amendement bij het verstrijken van de legale tijdslimiet. Indien de goedkeuring van het ECBEA nodig is, is het evident dat ook deze moet ontvangen zijn vóór het toepassen van de wijziging.

---

1) De term "notification", zoals vermeld in attachment 5 van de 'Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial.', stemt overeen met de term "indiening" zoals vermeld in bovenstaand document en mag dus geenszins beschouwd worden als een "notificatie" (i.e. melding) zoals bedoeld in bovenstaande tekst.

(2) Aangezien een EudraCT-nummer aangevraagd dient te worden voor elke nieuwe klinische proef, dienen de amendementen die voor een proef ingediend worden gebruik te maken van het Eudract-nummer van de initiële proef. Bijgevolg hebben alle amendementen m.b.t. proeven ingediend vóór de wet van 7 mei 2004, net als de proef zelf, geen Eudract-nummer. De hierboven vermelde procedure (cfr. paragraaf 3.1) is dan ook niet van toepassing op dit soort amendementen. Amendementen m.b.t. proeven goedkeurd door een Ethisch Comité vóór de wet van 7 mei 2004 moeten door de applicant alleen ter notificatie naar de afdeling O&O verzonden worden, vergezeld van een begeleidende brief. De afdeling O&O behandelt geen amendementen welke geen EudraCT-nummer hebben.

3. Info omtrent einde, voortijdig einde, tijdelijke stopzetting en herstarten van een proef

Einde van een proef:
Binnen een termijn van 90 kalenderdagen na het einde van de proef, informeert de opdrachtgever het ECBEA. De opdrachtgever brengt binnen dezelfde termijn eveneens de afdeling O&O van het FAGG op de hoogte door middel van het "Declaration end of trial" formulier, dat terug te vinden is op de EudraCT website: http://eudract.emea.europa.eu/document.html ;

We moedigen de opdrachtgevers ook ten sterkste aan om meldingen van het einde van de proef in te dienen via e-mail op het emailadres: ct.rd@fagg-afmps.be , met als onderwerp "END OF TRIAL + EUDRACTnr" en het "Declaration end of trial formulier" in annex.

Voortijdig einde van een proef:
De termijn van 90 dagen zoals voor 'einde van een proef' wordt tot 15 dagen verminderd wanneer de proef voortijdig moet worden stopgezet. Naast het ingevulde "Declaration end of trial" formulier moet de kennisgeving duidelijk de redenen voor de voortijdige stopzetting uiteenzetten.

Meldingen van voortijdig einde moeten steeds op papier worden ingediend ter attentie van Dr. Greet Musch, diensthoofd O&O met een duidelijke uiteenzetting van de redenen voor de voortijdige stopzetting.

Tijdelijke stopzetting van een proef:
Wanneer een opdrachtgever een proef tijdelijk stopzet, moeten de bevoegde overheid en het ECBEA onmiddellijk op de hoogte worden gebracht, ten laatste binnen 15 kalenderdagen.

De tijdelijke stopzetting moet worden ingediend onder de vorm van een substantieel amendement (met het annex 2 formulier "notification of a substantial amendment"). De redenen voor de stopzetting en de draagwijdte moeten duidelijk worden beschreven (bijv. : stopzetting van de recrutering, stopzetten van de behandeling,...).

Herstarten van een proef:
Om een tijdelijk stopgezette proef te herstarten, moet de opdrachtgever een verzoek tot herstarten indienen, geformuleerd als een substantieel amendement (met het annex 2 formulier "notification of a substantial amendment"). De nodige onderbouwing rond de veiligheid voor het herstarten wordt eveneens bijgevoegd.

Opgelet : de proef kan pas hervat worden nadat de goedkeuring van het ECBEA en de bevoegde overheid werd bekomen.

Indien de opdrachtgever beslist de proef niet te herstarten, wordt deze beslissing binnen de 15 dagen meegedeeld, volgens de bepaling hierboven beschreven ("voortijdig einde van een proef")

4. Aandachtspunten bij het indienen van een dossier voor een klinische proef

Wat betreft de inhoud van de omzendbrief 447, deze is niet meer actueel. Voor het indienen van een dossier gerelateerd aan een klinische proef verwijzen we u dan ook naar deze nieuwe omzendbrief alsook naar onze website: www.fagg.be

De huidige stand van zaken voor het indienen van een dossier voor de aanvraag van een klinische proef houdt het volgende in:

- De documenten 'retribution clinical trial' en het 'nationaal applicatie formulier' dienen niet meer te worden toegevoegd aan een dossier voor een klinische proef.
- De aanvang van de validatie van de klinische proef start slechts bij ontvangst van het dossier en de betaling op het nieuw rekeningnummer 679-0001514-59. Wanneer u als indiener 14 dagen na de storting en het opsturen van het dossier nog niets vernomen hebt van ons, gelieve ons te contacteren ten einde eventuele problemen omtrent de ontvangst van het dossier of de betaling zo vlug mogelijk te kunnen oplossen.
  We willen hierbij nogmaals wijzen op het feit dat betalingen vanuit het buitenland extra kosten met zich meebrengen. Gelieve hier rekening mee te houden.
- Tijdens de validatie zal er nagegaan worden of het dossier een jaarlijkse herziening van de investigators brochure bevat.
- De opdrachtgever moet ons geen kopie van het advies van het ECBEA meer bezorgen gezien het desbetreffende ethisch comité ons zelf systematisch voor elke aanvraag op de hoogte stelt van hun advies.

Wij danken u voor de aandacht die u aan deze omzendbrief zal besteden en verblijven inmiddels met de meeste hoogachting,

Greet Musch
Afdelingshoofd O&O

Xavier De Cuyper
Administrateur-generaal

BIJLAGE 1

Overzicht substantiële en niet-substantiële amendementen (Deze lijst is echter niet limitatief)

1. Substantiële amendementen voor de BO en de ECBEA

- elke verandering in contactgegevens van de opdrachtgever, indiener of wettelijke vertegenwoordiger. Vanaf de implementatie van dit amendement moeten deze nieuwe gegevens gebruikt worden in alle documenten die verband houden met de proef. De documenten die zich al 'on site' bevonden (zoals bv. het Inform Consent Form, de labels, etc.) dienen niet allen aangepast te worden.
- wijziging van het (de) onderzoekscentrum(a) of toevoeging van nieuwe onderzoekscentra;
- wijziging van de opdrachtgever of wettelijke vertegenwoordiger: (bv. transfer van de opdrachtgever verantwoordelijkheden naar een nieuwe persoon of organisatie);
- Wijziging van de IB als de risk/benefit beoordeling wijzigt;
- Relevante wijzigingen in de "non-clinical pharmacology and toxicology data Wanneer de risk/benefit assessment gewijzigd is door :
  - resultaten van nieuwe farmacologische testen;
  - nieuwe interpretatie van bestaande farmacologische testen;
  - resultaten van nieuwe toxiciteitstesten;
  - nieuwe interpretatie van bestaande toxiciteitstesten
  - resultaten van nieuwe interactieproeven;

2. Substantiële amendementen voor de BO

- IMP gerelateerde wijzigingen:

- wijzigingen in de import van het IMP (bv. wijziging van de import site);
- verandering van naam of code van het(de) IMP('s) (bv. verandering van de firma code naar een INN of merknaam tijdens de lopende proef: wijziging van het label);
- verandering van het rechtstreekse verpakkingsmateriaal;
- verandering van de fabrikant(en) van het actief bestanddeel: i.e. verandering naar een nieuwe fabrikant;
- verandering van het fabricage-proces van het actief bestanddeel: bv.
  - gewijzigde syntheseroutes (t.h.v. de finale synthesestappen);
  - bijkomstige of nieuwe onzuiverheden (cfr. een verbreding van de acceptance criteria voor individuele onzuiverheden dient toxicologisch verantwoord te worden);
  - wijzigingen in de fysicochemische eigenschappen welke een invloed hebben op de kwaliteit van het IMP (bv. deeltjesgroottedistributie, polymorfisme, etc.);
- verandering van de specificaties van het actief bestanddeel: bv.
  - verbreding van de acceptance criteria;
  - weglaten van testen m.b.t. de kwaliteitscontrole van het actief bestanddeel;

- verandering van de fabricage van het/de IMP('s);
- verandering van de specificaties (bij release of end of shelf-life) van het/de IMP('s):
  - i.e. verbreding van de acceptance criteria met klinische relevantie bv.: veranderingen in de hardheid van het IMP die invloed hebben op de desintegratietijd en/of de in-vitro dissolutie;
  - weglaten van testen m.b.t. de kwaliteitscontrole van het IMP;
  - verandering van de specificaties van de vulstoffen waar deze de beoogde werking van het medicinaal product kunnen beïnvloeden, bv. wijzigingen in de deeltjesgroottedistributie met invloed op de in-vitro dissolutie;
  - veranderingen in de formulatie van het IMP: i.e. een wijziging in de samenstelling van het IMP (inclusief een verwisseling van vulstoffen door vulstoffen met dezelfde functionele karakteristieken);
  - verandering van de testprocedures van het actief bestanddeel: i.e. vervanging van een bestaande testprocedure door een nieuwe procedure;
  - verandering van de testprocedures van het/de IMP('s);
  - verandering van de testprocedures voor vulstoffen die niet in de pharmacopee beschreven staan;
  - verkorting van shelf-life (inclusief na 1ste opening en reconstitutie);
  - veranderingen (i.e. restricties) van de bewaringscondities van het actief bestanddeel of het IMP;
  - verandering van de procedure voor reconstitutie en/of toediening van het IMP;
  - terugtrekking of tijdelijke onderbreking van de marketing authorisation (MA) van het IMP of substantiële wijzigingen aan de MA.

<u>Opmerking:</u>

Elk amendement m.b.t. het IMPD dat een potentieel nieuw risico inhoudt voor de veiligheid van de patiënt dient als een substantieel amendement beschouwd te worden. Dit is in het bijzonder het geval voor bv. wijzigingen in onzuiverheden, microbiële contaminatie, viral safety, TSE, en in sommige specifieke gevallen voor de stabiliteit van het IMP wanneer toxische degardatieproducten kunnen gevormd worden.

3. Substantiële amendementen voor het ECBEA

- Relevante wijzigingen in de "clinical trial and human experience data"

Wanneer de risk/benefit beoordeling gewijzigd is door :

- safety issues gerelateerd aan een klinische proef met het geneesmiddel voor onderzoek;
- resultaten van nieuwe klinische farmacologie testen;
- nieuwe interpretatie van bestaande klinische farmacologische testen ;
- resultaten van nieuwe klinische proeven;
- nieuwe interpretatie van bestaande data van klinische proeven;

- protocol wijzigingen:

- doel van de proef;
- ontwerp van de proef;
- informed consent;
- recruteringsprocedure;
- metingen van de doeltreffendheid van het (de) geneesmiddel(len) voor onderzoek;
- schema van staalname(s) (Bijv : extra bloedafnames om veiligheidsredenen of voor het meten van de doeltreffendheid, nieuwe regels voor steekproeven voor farmacokinetische gegevens,...);
- toevoeging of verwijdering van testen of metingen (bv. introductie van nieuwe monitoring procedures; nieuwe metingen voor de bepaling van primaire eindpunten);
- het aantal deelnemers aan de proef;
- reductie van het aantal doktersbezoeken door de patiënt;
- leeftijdscategorie van de deelnemers;
- inclusie criteria ;
- exclusie criteria ;
- nieuwe definitie van de 'hoog risico' groep;
- safety monitoring;
- blootstellingstermijn aan het (de) geneesmiddel(len) voor onderzoek (bijv. voortzetting van de behandeling na het einde van onderzoek);
- wijziging in dosis van het (de) geneesmiddel(len) voor onderzoek (bijv. herziening van de verhoging van de maximale toegestane dosis);
- Einde van het fase 1 deel van een onderzoek, met beschrijving van de vooropgestelde dosis voor het fase 2 deel;
- Verlenging van de geblindeerde behandelingsduur ;
- wijziging van de comparator;
- statistische analyse;
- verandering van de procedure voor reconstitutie en/of toediening van het IMP;
- Verlenging van het onderzoek in open label;

- Toevoeging van een optionele farmacokinetiek;
- Gemotiveerde redenen voor de patiënt voor een verdere deelname;
- Nieuw onderrichtend materiaal voor het zelf toedienen van geneesmiddelen

- Investigators brochure wijzigingen:

- elke wijziging van de 'Investigators brochure die het veiligheidsprofiel van het IMP in zodanige mate verandert dat de farmacovigilantie rapportering hierdoor zal gewijzigd worden;
- Elke wijziging van het 'inform consent';

- wijzigingen in de voorzieningen voor de klinische proef:

- wijziging van de hoofdonderzoeker of toevoeging van nieuwe onderzoekers (zelfs binnen een reeds goedgekeurde site);
- wijziging van de coördinerende onderzoeker;
- wijziging van de hoofdtaken toegewezen aan de CRO;
- wijziging van de definitie m.b.t. "end of the trial".

3. Niet-substantiële amendementen

- IMP gerelateerde wijzigingen:

- wijziging van het rechtstreekse verpakkingsmateriaal naar een alternatieve verpakking die reeds in het IMPD vermeld stond;
- verandering naar nieuwe fabrikant(en) van het actief bestanddeel binnen dezelfde moederfirma en waarbij de specificaties ongewijzigd blijven;
- verandering van het fabricageproces van het actief bestanddeel: bv.
- wijzigingen in de eerste synthesestappen (voorafgaand aan het GMP startmateriaal);
- wijzigingen aan de procesparameters waarbij het syntheseproces en de reagentia op zich dezelfde blijven;
- opschaling van het syntheseproces (i.e. onder voorbehoud dat de specificaties van het actief bestanddeel niet verbreed worden).
- verandering van de testprocedures van het actief bestanddeel of IMP: i.e. variaties op bestaande testprocedures welke reeds beschreven werden in een voorgaand IMPD. De nieuwe testcondities dienen wel gevalideerd te zijn en dienen vergelijkbare of superieure validatieresultaten op te leveren. Zoniet dient de wijziging als een substantieel amendement beschouwd te worden;
- verandering van de fabricage van het/de IMP('s): bv.
- wijzigingen aan de procesparameters waarbij het fabricageproces hetzelfde blijft;

- opschaling van het fabricageproces (i.e. onder voorbehoud dat de specificaties van het IMP niet verbreed worden).
  - vernauwing van de acceptance criteria in de specificaties van het IMP (bij release of end of shelf-life);
  - shelf-life verlenging en/of extentie van de bewaringscondities gebaseerd op bijkomstige data (i.e. zonder wijziging van de shelf-life specificaties van het IMP);
  - veranderingen in de formulatie van het IMP: bv.
- niet-functionele tablet coatings met een kwalitatief identieke maar kwantitatief verschillende samenstelling;
- een wijziging in de vorm van immediate-release tabletten.

- Andere wijzigingen:

  - verbetering van typefouten;
  - administratieve wijzigingen (bv. wijzigingen in de naam of het adres van de fabrikant van het IMP);
  - mineure verduidelijkingen in het protocol;
  - update van de investigators brochure (behalve als de risk/benefit beoordeling wijzigt);
  - veranderingen aan documentatie gebruikt voor het noteren van gegevens rond de klinische proef (bv. case report file);
  - mededeling van een FDA goedkeuring

Opmerking:
De lijst van substantiële en niet-substantiële amendementen beschrijft de belangrijkste en meest frequent voorkomende amendementen. Voor amendementen van klinische proeven welke niet beschreven staan in bovenstaande lijsten en waarbij twijfel zou bestaan omtrent de aard van het amendement, moet er steeds van worden uitgegaan dat de wijziging substantieel is. De applicant/opdrachtgever van de klinische proef kan echter steeds advies vragen aan de dienst O&O van het FAGG in dergelijk geval op volgend emailadres: ct.rd@fagg-afmps.be