

Informácie z WG GLP EC a WG GLP OECD 2020

Ing. Kvetoslava Forišeková

11.12.2020
SNAS Bratislava

WG GLP EC - info z rokovania

**22. 1. 2020 – rokovanie Technického výboru
– prerokovávané otázky budú prezentované
neskôr, v FaQ prezentácii**

23. 1. 2020 – zasadnutie WG EC

WG GLP EC - info z rokovania

Dopad smernice Komisie (EÚ) 2018/350 o GMO –
prezentoval právnik EC

Údaje poskytnuté **v rámci posúdenia environmentálneho rizika (ERA)** pre oznámenia podľa časti C tejto smernice musia byť v súlade s týmito požiadavkami:

Ak sú toxikologické štúdie uskutočňované s cieľom posúdiť riziko pre zdravie ľudí alebo zvierat, oznamovateľ predloží dôkazy preukazujúce, že boli vykonané v zariadeniach, ktoré vyhovujú požiadavkam smernice 2004/10 / ES; alebo „Zásadám správnej laboratórnej praxe OECD“;

WG GLP EC - info z rokovania TV

Dopad smernice Komisie (EÚ) 2018/350 o GMO

ak sú v ERA poskytované **iné ako toxikologické štúdie**, musia:

v relevantných prípadoch dodržiavať zásady správnej laboratórnej praxe (SLP) stanovené v smernici 2004/10 / ES; alebo vykonávať organizáciami akreditovanými podľa príslušnej normy ISO; alebo pri absencii príslušnej normy ISO sa musí vykonať v súlade s medzinárodne uznávanými systémami kvality;

Právnikovia zaujímalo, či boli monitorovacie orgány kontaktované regulačnými orgánmi povoľujúcimi GMO so žiadosťou o pomoc a interpretáciu pri tejto smernici – zatiaľ nikde nie.

WG GLP EC - info z rokovania

V diskusii – je to podobné ako bolo počas diskusií o REACH obsahujúcich podobné vyhlásenie, aby ekotoxikologické štúdie boli v súlade so SLP alebo inými príslušnými normami.

V tom čase bolo jasne deklarované, že ISO 9001 nebude dostatočným štandardom a za dostatočné sa budú pokladať len oficiálne OECD/EC testovacie metódy a v špecifických prípadoch ISO/IEC 17025. Ten istý prístup je potrebné aplikovať aj teraz, v prípade GMO.

WG GLP EC - info z rokovania

Zástupca EFSA objasnil, že dve možnosti:

– toxikologické štúdie ukutočňované s cieľom posúdiť riziko pre zdravie ľudí alebo zvierat

a

– iné ako toxikologické štúdie boli zavedené už v roku 2013 vo vykonávacom akte a odvtedy sú pre EFSA právne záväzné, preto sa to objavilo aj v smernici Komisie.

WG GLP EC - info z hlavného rokovania

Komisia informovala, že výsledný dokument kontroly, týkajúci sa

„Zistenia kontroly účelnosti najrelevantnejších právnych predpisov o chemikáliách (okrem nariadenia REACH) a identifikovaných výziev, medzier a slabých stránok v právnych predpisoch“ bol zverejnený 25. júna 2019.

WG GLP EC - info z hlavného rokovania

Práce začali v roku 2015 a zahŕňali široký rozsah asi 40 horizontálnych právnych predpisov (napr. Nariadenie CLP, smernice SLP, smernice o testovaní na zvieratách) a odvetvových právnych predpisov špecifických pre daný produkt (napr. hračky, kozmetika, detergenty, životné prostredie, priemyselné emisie, bezpečnostné právne predpisy) so zameraním na ich vzájomné prepojenia vo vzťahu k účinnosti, logickosti, prekryvaniu, nekonzistenciám, rozporom a možným rozdielom, ich vhodnosti na ochranu ľudského zdravia a životného prostredia, ako aj konkurencieschopnosti vnútorného trhu v priemysle EÚ.

WG GLP EC - info z rokovania

Konkrétne citujem z pracovného dokumentu Komisie (strany 73 - 74): „**Používanie smerníc SLP zohralo dôležitú a užitočnú úlohu pri štandardizácii požiadaviek na kvalitu testovacích pracovísk a pri zabezpečovaní opakovateľnosti a konzistentnosti pri generovaní údajov. Smernice SLP sú jedným z najúčinnejších prvkov právnych predpisov EÚ o chemikáliách.**

Štandardizáciou požiadaviek na kvalitu údajov pomohli vyhnúť sa dvojitému testovaniu, a tým pomohli ušetriť čas a zdroje. Vyhnutie sa dvojitému testovaniu navyše pomáha vyhnúť sa zbytočným testom na zvieratách. “

WG GLP EC - info z rokovania

Collaboration with receiving authorities



EFSA

Program auditov SLP na rok 2019 obsahoval 19 štúdií (12 z pesticídov, 3 z doplnkov krmovín, 2 z GMO, 1 z nových potravín, 1 z prísad do potravín) zo 6 členských štátov.

Doteraz bolo prijatých 8 audítorských správ a všetky boli v súlade so zásadami SLP.

WG GLP EC - info z rokovania

Collaboration with receiving authorities

EFSA ďalej poskytol informácie o svojom checkliste na overenie požiadaviek zásad SLP, ktorý bol založený na OECD Guideline č. 20 pre prijímajúce/regulačné orgány.

Zoznam kontrolných otázok je zameraný na uľahčenie a harmonizáciu monitorovania kvality štúdií použitých na hodnotenie rizika v EFSA.

WG GLP EC - info z rokovania

Collaboration with receiving authorities



EMA

informovala, že na základe rozhodnutia členských štátov zo dňa 17.11.2017 sa agentúra v marci 2019 presťahovala z Londýna do Amsterdamu / NL do dočasnej budovy.

V januári 2020 sa agentúra EMA konečne presťahovala do stáleho sídla. Počas obdobia presídlenia fungovala EMA len v obmedzenom režime.

WG GLP EC - info z rokovania

Collaboration with receiving authorities

Toto prechodné obdobie bolo do konca júla 2020.

SLP bol jednou z obmedzených aktivít a na roky 2019 a 2020 sa neplánovali žiadne medzinárodné stretnutia inšpektorov.

Nevyhnutné diskusie o štúdiách QSAR a GLP sa môžu uskutočniť aj prostredníctvom telekonferencií.

WG GLP EC - info z rokovania

Collaboration with receiving authorities

ECHA



Priority agentúry ECHA v roku 2019 sa zameriavali na urýchlenie snáh o dodržiavanie nariadenia REACH, pretože úroveň dodržiavania právnych predpisov zo strany priemyslu stále nie je taká, ako sa požaduje. Agentúra ECHA a Komisia preto vytvorili veľmi ambiciózny akčný plán zameraný na preskúmanie všetkých látok registrovaných podľa nariadenia REACH do roku 2027. Bude si to vyžadovať značné finančné prostriedky.

WG GLP EC - info z rokovania

Collaboration with receiving authorities

Pokiaľ ide o SLP, agentúra ECHA znížila počet žiadostí o audity štúdií v roku 2019. V zásade pokračovali v štandardnom overovaní dodržiavania SLP pre štúdie požadované a prijaté agentúrou ECHA.

Nepožiadali však o náhodné audity štúdií, najmä z dôvodu nedostatku zdrojov.

Pretože v nariadení REACH existujú jasné požiadavky, že od roku 2009 musia všetky štúdie vyhovovať zásadám SLP, začala agentúra ECHA v roku 2019 tiež opätovne kontrolovať štúdie vykonané po roku 2009.

WG GLP EC - info z rokovania

Collaboration with receiving authorities

Na rok 2020 plánuje agentúra ECHA opätovne náhodne požadovať audity štúdií a prijať zamestnancov na zvýšenie ich kapacity v oblasti SLP a všeobecne v oblasti posudzovania nebezpečnosti.

Plánujú tiež navštíviť niektoré testovacie pracoviská, aby získali praktické skúsenosti.

Pretože agentúra ECHA nedávno narazila na problémy, keďže niektoré správy zo štúdií boli „príliš dobré na to, aby to bola pravda“, majú v úmysle požiadať o audity štúdií v krajinách mimo EÚ.

WG GLP EC - info z rokovania

Collaboration with receiving authorities

Požiadali WG GLP o radu, ako sa to dá zorganizovať.

Bola otázka, či sa tieto štúdie vykonali v krajine, ktorá je v MAD (vzájomné uznávanie údajov – mutual acceptance of data) alebo nie.

Agentúra ECHA informovala o ich pôvode štúdie z Indie, ktorá je členom MAD.

WG GLP EC - info z rokovania

Collaboration with receiving authorities

Zástupca OECD objasnil, že v **súčasnosti agentúra ECHA nemôže požadovať audit štúdie mimo EÚ**, ale poukázal na ďalší bod programu - **administratívne dojednanie medzi agentúrami OECD, EK a agentúrami EÚ, ktoré môže agentúram EÚ umožniť požadovať audity štúdií krajín začlenených v MAD.**

WG GLP EC - info z rokovania

EU receiving authorities with OECD/MAD – update on planned Administrative Arrangement

Komisia poskytla aktualizované informácie o stave administratívnej dohody medzi OECD, Komisiou a agentúrami EÚ ECHA, EFSA a EMA.

Agentúry momentálne nemajú formálne uznanie ako prijímajúce orgány ani v aktoch Rady OECD, ani v smerniciach EÚ SLP, ktoré definujú prijímajúce orgány vždy ako národné.

WG GLP EC - info z rokovania

EU receiving authorities with OECD/MAD – update on planned Administrative Arrangement

S pomocou OECD, ako aj útvarov Komisie sa dohodlo, že sa pripravia dva dokumenty:

1. Rozhodnutím Rady **sa agentúram EÚ udelí právo požadovať inšpekcie a audity štúdií** a ustanovuje sa, že agentúry EÚ prijímajú údaje generované pri testovaní chemických látok členov OECD a nečlenských krajín pristupujúcich k MAD (tzv. full adherents) v súlade s Council Decision OECD a zásadami správnej laboratórnej praxe OECD.

WG GLP EC - info z rokovania

EU receiving authorities with OECD/MAD – update on planned Administrative Arrangement

2. Druhým dokumentom je administratívna dohoda, ktorá potvrdzuje, že **ECHA / EFSA / EMA akceptuje údaje SLP z krajín OECD / MAD v súlade so schémou MAD**, ktorú majú podpísať Komisia (generálny riaditeľ GR GROW), výkonní riaditelia EÚ Agentúr (ECHA, EFSA a EMA) a OECD.

WG GLP EC - info z rokovania

EU receiving authorities with OECD/MAD – update on planned Administrative Arrangement

Oba dokumenty musia ešte prejsť formálnou medziútvárovou konzultáciou s ostatnými útvarmi Komisie.

WG GLP OECD

16. 3. 2020 – rokovanie Technického výboru

17. - 18.3. 2020 – zasadnutie WG OECD

16. 3. 2020 - rokovanie Technického výboru

1. stretnutie prípravnej skupiny pre 15th GLP Training Course, ktorý by sa mal uskutočniť v Kanade v roku 2021;

(2) diskusie o skúsenostiach inšpektorov s plnením požiadaviek OECD Guideline č. 19, nedostatky zistené pri inšpekciách;

(3) diskusie o tom, čo môžu a nemôžu inšpektori SLP overovať na rôznych úrovniach cloudových aplikácií, čoraz viac pracoviskami využívanými; a

(4) diskusie o technických problémoch WG GLP.

Bude predmetom prezentácie F&Q

Okrem bežnej agendy (schválenie predchádzajúcej správy, informácie o prístupujúcich členoch k OECD a MAD, prerokovanie vrátených správ z minuloročných on-site visit...

OECD Sekretariát informoval delegátov o diskusiách na 60. Joint Meetingu (4. - 6. februára 2020), najmä o začínajúcej diskusii na tému **rozšírenia MAD na počítačové metódy** (tj. metódy, využívajúce matematické operácie, ktoré sa použijú na spracovanie prvotných údajov získaných z metód *in vitro*).

Cloud-based solutions in GLP - Cloudové riešenia v SLP

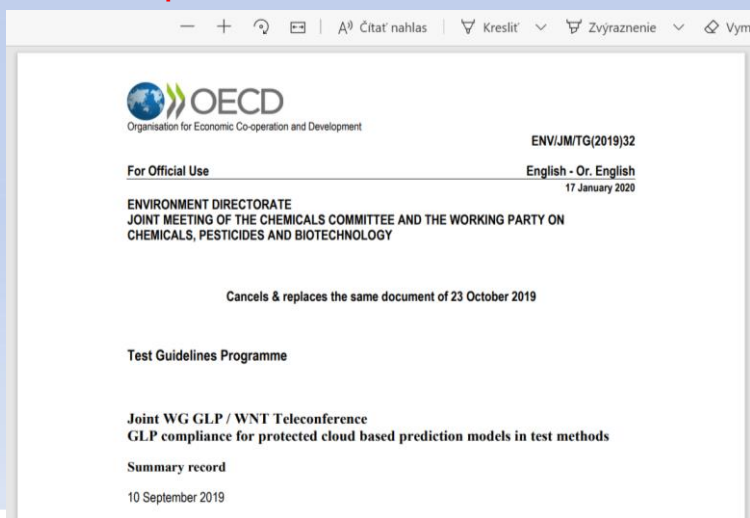
- Bude pripravený návrh usmerňovacieho dokumentu (Guideline) pre inšpektorov o tom, aká dokumentácia by mala byť k dispozícii pre inšpektorov v testovacom pracovisku, pokiaľ ide o cloud computing a otázky, ktoré by sa inšpektori mali pýtať.
- Pokyny OECD by zhrnuli to, čo existuje v iných dokumentoch, ako aj najnovšie poznatky o GLP a / alebo GXP v tejto oblasti.

Cloud-based solutions in GLP - Cloudové riešenia v SLP

Usmernenie sa zameria na tri oblasti:

- (1) hodnotenie rizika integrity údajov cloudových riešení;
- (2) hodnotenia dodávateľov; a
- (3) dohody o úrovni služieb medzi testovacím pracoviskom a poskytovateľom cloudu.

GLP compliance for protected cloud based prediction models in test methods - Dodržiavanie SLP pre chránené predikčné modely v cloudoch používané v testovacích metódach



Organisation for Economic Co-operation and Development

ENV/JM/TG(2019)32

For Official Use English - Or. English
17 January 2020

ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE WORKING PARTY ON
CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

Cancels & replaces the same document of 23 October 2019

Test Guidelines Programme

Joint WG GLP / WNT Teleconference
GLP compliance for protected cloud based prediction models in test methods

Summary record
10 September 2019

GLP compliance for protected cloud based prediction models in test methods - Dodržiavanie SLP pre chránené predikčné modely v cloude používané v testovacích metódach

- účastníci diskutovali o novej in vitro testovacej metóde pre senzibilizáciu pokožky - o testovacej metóde **Genomic Allergen Rapid Detection (GARD)** vyvinutej spoločnosťou Sensagen - a dôsledkoch jej použitia pre SLP, najmä pokiaľ ide o cloudové a chránené služby metódy GARD – keď nie je možné dostať sa k primárnym údajom, ani spôsobu, akým sú spracované.

GLP compliance for protected cloud based prediction models in test methods - Dodržiavanie SLP pre chránené predikčné modely v cloude používané v testovacích metódach

Dva kľúčové prvky v testovacej metóde GARD predstavujú riziko z hľadiska SLP.

Prvým je skutočnosť, že nespracované údaje generované v testovacom pracovisku (z extrakcie RNA a analýzy nano-reťazcov) sa nahrajú na cloudové miesto dodávateľa, kde sa vykoná výpočet a výsledky sa vrátia do testovacieho pracoviska. (Len čo sa výsledky prenesú, odstránia sa z cloudu.)

GLP compliance for protected cloud based prediction models in test methods - Dodržiavanie SLP pre chránené predikčné modely v cloude používané v testovacích metódach

Po druhé, na overenie správnosti prenosu (change control) by tzv. „čierna skrinka“ umožnila testovaciemu pracovisku porovnať vygenerované výsledky zadaných primárnych údajov pomocou kontrolného súčtu (Check sum) rovnakých referenčných hodnôt – prísť by mal zakaždým rovnaký výsledok.

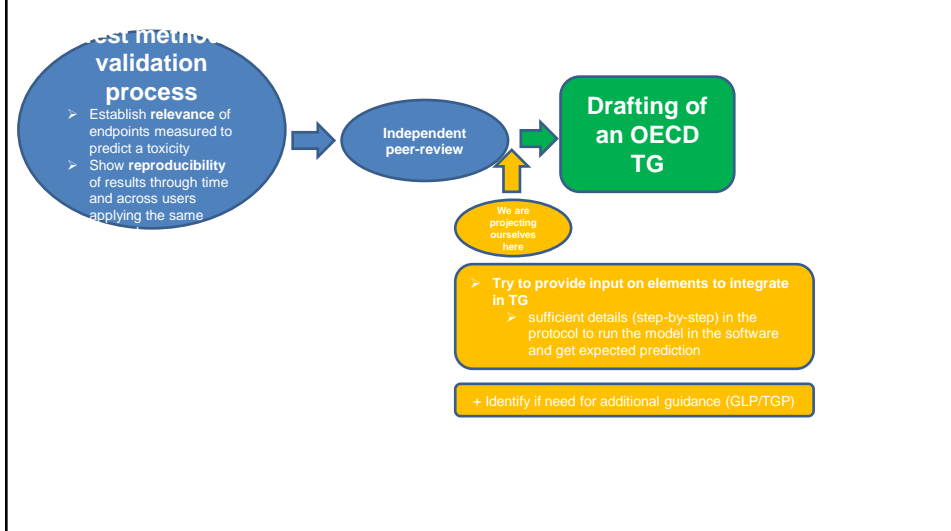
Problémom je to, že firma má riešenie patentované a nemieni ukázať systém, ako počítačový program pracuje.



DEMO ON DATA INTEGRITY IN THE CASE OF CLOUD-BASED PREDICTION SOFTWARE USED IN TEST METHODS

Special WNT-WG GLP joint session, 15 October 2020

Where does this discussion fit in the TG development process?



Okrem bežnej agendy (schválenie predchádzajúcej správy, informácie o pristupujúcich členoch k OECD a MAD, prerokovanie vrátenej správy z minuloročnej on-site visit v Japonsku...

Sekretariát informoval členov, že sekretariát OECD a EÚ naďalej diskutovali o draft verziách Council Decision and Administrative Arrangement, ktoré agentúram EÚ udeľuje právo požadovať inšpekcie a audity štúdií.

Po dosiahnutí dohody bude WG GLP vyzvaná, aby písomne schválila návrhy, po ktorých bude nasledovať spoločné zasadnutie /Joint Meeting.

www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlab...

No 17: Application of GLP Principles to Computerised Systems

[Note: this document replaces Consensus Document No. 10: The Application of the Principles of GLP to Computerised Systems]

- [Beratungsdokument der Arbeitsgruppe Gute Laborpraxis Anwendung von Grundsätzen der Guten Laborpraxis auf computergestützte Systeme Die Übersetzung_ \(Deutsch\)](#)

No. 19: Management, Characterisation and Use of Test Items

Position Papers

No. 18: OECD Position Paper Regarding the Relationship between the OECD Principles of GLP and ISO/IEC 17025

- [No. 18 : OECD İlişkileri ve ISO/IEC 17025 Arasındaki İlişki Konulu OECD Pozisyon Belgesi \(Turkish\)](#)
- [No. 21: OECD Position Paper Regarding Possible Influence of Sponsors on Conclusions of GLP Studies](#)

- [The Use of Laboratory Accreditation with reference to GLP Compliance Monitoring \(1994\)](#)

- ['Outsourcing' of Inspection Functions by Gln Compliance Monitoring Authorities \(2006\)](#)

Guidance for Receiving Authorities

[No. 20: Guidance for Receiving Authorities on the Review of the GLP Status of Non-Clinical Safety Studies](#)

THE PROGRAMME

> [Good Laboratory Practice \(GLP\)](#)

SNAS

35

OECD Guideline č. 20

Týkajúci sa postupov regulačných autorít pri akceptovaní neklinických SLP štúdií zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti, Po rokovaní WG OECD 2019 bol vydaný ako oficiálny dokument OECD

Hovorili sme o ňom už vlni, keď bol ešte v pracovnej verzii.

Potrebné, aby bolo regulačnou autoritou overené:

- Či je monitorovaný súlad testovacieho pracoviska alebo testovacieho miesta so zásadami SLP (prehľady MA inšpekcií)
- Či správa zo štúdie plní všetky požiadavky SLP

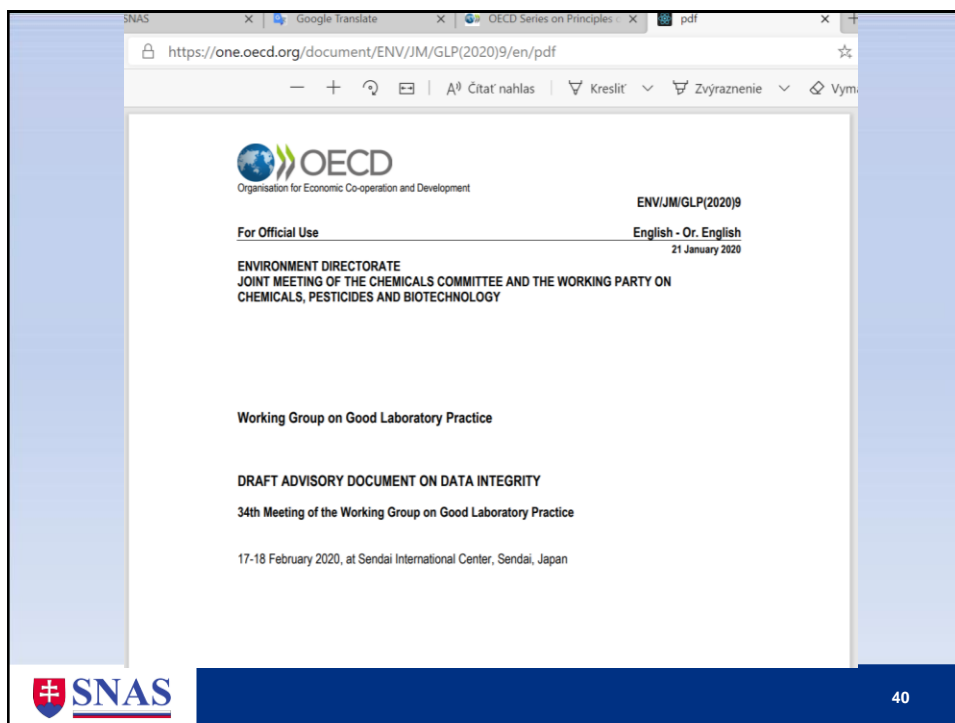
Následné opatrenia v prípade pochybností týkajúcich sa stavu dodržiavania SLP – audit štúdie

Správy z on-site visits

- Česká republika (všetky typy látok)
- Francúzsko (medical products)
- USA (medical products)
- Dánsko (chemické látky a pesticídy)
- Dánsko (medical products)
- Singapúr (všetky typy látok)
- Brazília (všetky typy látok)
- Turecko (všetky typy látok) – konečne splnilo podmienky MAD.

Plán na ďalšie on-site visits

- Vzhľadom na covid 19 sa neuskutočnila žiadna on-site visit plánovaná na rok 2020, takže plán prijatý na tomto rokovaní už neplatí, bude sa všetko presúvať.

A screenshot of a web browser displaying an OECD document. The browser's address bar shows the URL: https://one.oecd.org/document/ENV/JM/GLP(2020)9/en/pdf. The document header includes the OECD logo and the text 'Organisation for Economic Co-operation and Development'. The document title is 'ENV/JM/GLP(2020)9' and it is dated '21 January 2020'. The document is for 'Official Use' and is in 'English - Or, English'. The main content of the document is titled 'Working Group on Good Laboratory Practice' and is a 'DRAFT ADVISORY DOCUMENT ON DATA INTEGRITY'. It is the '34th Meeting of the Working Group on Good Laboratory Practice' and is scheduled for '17-18 February 2020, at Sendai International Center, Sendai, Japan'. The SNAS logo is visible in the bottom left corner of the screenshot, and the page number '40' is in the bottom right corner.

Data integrity guidance

Manažment testovacieho pracoviska (TFM) a vedúci štúdie sú zodpovední za použité systémy a údaje, ktoré tieto systémy generujú.

Je potrebné zabezpečiť, aby údaje boli priraditeľné, čitateľné, súčasné, originálne, presné, úplné, konzistentné, trvalé a dostupné vo všetkých formách, t. j. v papierovej aj elektronickej podobe.

(ALCOA++ - attributable, legible, contemporaneous, original, accurate complete, consistent, enduring and available)

Data integrity guidance

- Riziká pre údaje sú v tom, že by mohli byť bez povolenia **vymazané, zmenené, doplnené alebo vylúčené**, spolu s nedostatkom príležitostí na odhalenie takýchto činností a udalostí.

Data integrity guidance

- Zaznamenávanie druhou osobou by malo byť súbežné s vykonávanou úlohou.
- V záznamoch sa uvádza jednak pracovník štúdie, ktorý úlohu vykonáva, ako aj osoba, ktorá záznam zapisuje.

Data integrity guidance

Automatizácia alebo použitie „validovaného systému“ môže znížiť, **ale nie vylúčiť** riziko pre integritu údajov. Ak dôjde k ľudskému zásahu, ktorý má vplyv najmä na to, ako alebo aké údaje sa zaznamenávajú alebo vykazujú, **môže dôjsť k zvýšenému riziku** v dôsledku nedostatočných kontrol alebo verifikácie údajov **v dôsledku nadmerného spoliehania sa na validovaný stav systému.**

Data integrity guidance

Doplnená bola kapitola 6 s vysvetlivkami pojmov a interpretáciou niektorých požiadaviek.

Tento text je ešte v úprave, tak o ňom budeme hovoriť nabudúce.

6th Global QA Conference

Svet nám ušiel...témy prednášok ako:

Využívanie umelej inteligencie pri diagnostike

Budúcnosť elektronického archivovania

Archivácia primárnych údajov pomocou block-chain technológie

Používanie externých zariadení na elektronické ukladanie údajov v GLP

6th Global QA Conference

Svet nám ušiel...témy prednášok ako:

Vyhodnotenie externých zariadení súvisiacich s prevádzkou cloudového systému

QA pri zavádzaní nových informačných komunikačných technológií – kontrola umelej inteligencie (napr. pri hodnotení patologických preparátov).

Využívanie externých pracovísk uchovávajúcich elektronické primárne údaje a ich kontrola.

Na ilustráciu - Využitie umelej inteligencie (zariadenia strojového učenia) na získanie prehľadu o archivovaných elektronických záznamoch



Pri veľkom množstve záznamov je triedenie pracné

- Je neefektívne
- Môžu sa vyskytnúť chyby
- Je časovo náročné
- Je to nudná činnosť

Ako postupovať?

Jedna možnosť



Riešenie Pfizer


Použitie umelej IMB inteligencie (IA)


Ako?:

- Indexovať a analyzovať veľké kolekcie neštrukturovaných záznamov z rôznych zdrojov
- Porovnať analyzovaný obsah s už známymi typmi dokumentov v svojom archivačnom systéme (Enterprise Records Retention Schedule – ERRS)
- Pokiaľ IA určí správne, potvrdiť, že dokumenty zodpovedajú kategórii v ERRS
- Aktualizovať klasifikáciu nového záznamu o neznáme typy dokumentu

Zistené problémy pri kategorizácii

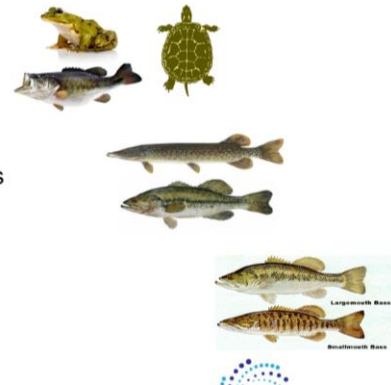
- Ak je pdf dokument v formáte obrázka
- Dokument v cudzom jazyku, nie v angličtine
- Nesprávne zaradenie neznámeho typu dokumentu
- Pfizer používal na učenie IA trojstupňový model klasifikácie






Overlapping Intent - Illustrated

- Primary
 - Frog vs Fish vs Turtle
- Secondary
 - Northern Pike vs Bass
- Tertiary
 - Largemouth Bass vs Smallmouth Bass




53


Výsledky

- V prvom kroku 82% presnosť identifikácie dokumentu
- 90% po piatom kroku učenia

IA dokáže identifikovať:

- Duplikáty (dva aj viac dokumentov s rovnakým obsahom, aj ak sa volajú rôzne)
- Dokumenty s číslom kreditnej karty
- Dokumenty s viac ako povolenou veľkosťou (napr. 500 MB)
- Súbory, ktoré viac rokov neboli aktualizované
- Ostatné známe skategorizuje a roztriedi

Zdroj: Joseph Whitemore, Pfizer, prezentácia na 6.GQAC


54

**Otázky?
Ďakujem za pozornosť !**



Image result for needle