



**SNAS**

SLOVENSKÁ NÁRODNÁ AKREDITAČNÁ SLUŽBA

**METODICKÁ SMERNICA PRE SPRÁVNU LABORATÓRNU  
PRAX**

**Zabezpečenie kvality a správna laboratórna prax  
(OECD Guideline No. 23)**

**MSA-G/23**

Vydanie: 1

Aktualizácia: 0

BRATISLAVA

Október 2022

Táto metodická smernica je prekladom dokumentu OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, No. 23, Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on Quality Assurance and GLP.

ENV/CBC/MONO(2022)20

© 2022 OECD

Všetky práva vyhradené.

© 2022 SNAS pre slovenské vydanie

Publikované so súhlasom OECD, Paríž.

Za kvalitu slovenského prekladu a jeho kompatibilitu s pôvodným textom a národnou legislatívou zodpovedá SNAS.

*Spracoval:*      *Ing. Henrieta Bóriková*  
                         *Ing. Kvetoslava Foríšeková*

*Preskúmal:*      *RNDr. Lívia Kijovská, PhD.*

*Schválil:.*        *Mgr. Martin Senčák*

*Účinnosť od:*    *24.10.2022*

*Táto MSA neprešla jazykovou úpravou.*

*Metodické smernice na akreditáciu sa nesmú rozmnožovať a kopírovať na účely predaja.*

**Dostupnosť MSA:** <https://www.snas.sk>

<b>OBSAH</b>		<b>Strana</b>
<b>1</b>	<b>ÚVODNÉ USTANOVENIA</b>	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b>PREDHOVOR</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>DEFINÍCIA POJMOV</b>	<b>5</b>
<b>2.1</b>	<b>SLP</b>	<b>5</b>
<b>2.2</b>	<b>POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVACIEHO PRACOVISKA</b>	<b>5</b>
<b>2.3</b>	<b>POJMY TÝKAJÚCE SA NEKLINICKÝCH ŠTÚDIÍ ZDRAVOTNEJ A ENVIRONMENTÁLNEJ BEZPEČNOSTI</b>	<b>7</b>
<b>2.4</b>	<b>POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVANEJ LÁTKY</b>	<b>7</b>
<b>2.5</b>	<b>POJMY TÝKAJÚCE SA INŠPEKCIE TESTOVACIEHO PRACOVISKA</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>SKRATKY</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>SÚVISIACE PREDPISY</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>VECNÁ ČASŤ</b>	<b>11</b>
<b>5.1</b>	<b>ÚVOD</b>	<b>11</b>
<b>5.2</b>	<b>ROZSAH PÔSOBNOSTI</b>	<b>11</b>
<b>5.3</b>	<b>DEFINÍCIE A POJMY</b>	<b>12</b>
<b>5.4</b>	<b>NEZÁVISLOSŤ QA</b>	<b>13</b>
<b>5.5</b>	<b>VZŤAHY QA V RÁMCI TESTOVACIEHO PRACOVISKA</b>	<b>13</b>
5.5.1	Vzťah medzi QA a vedením testovacieho pracoviska	13
5.5.2	Vzťah medzi QA a vedúcim štúdie.	14
5.5.3	Vzťah medzi QA a pracovníkmi podieľajúcimi sa na štúdií.	14
<b>5.6</b>	<b>KVALIFIKÁCIA PRACOVNÍKOV QA</b>	<b>14</b>
<b>5.7</b>	<b>PROGRAM ZABEZPEČENIA KVALITY (QAP)</b>	<b>15</b>
5.7.1	Všeobecne	15
5.7.2	Program zabezpečenia kontroly kvality založený na riziku	15
5.7.3	Overenie plánu štúdie	19
5.7.4	Inšpekcie štúdií	19
5.7.5	Inšpekcie testovacieho pracoviska a procesov	22
5.7.6	Overovanie riadenia programu zabezpečenia kvality	24
5.7.7	Materiál požadovaný pri vykonávaní inšpekcií	24
5.7.8	Správy z inšpekcie QA	25
5.7.9	Vyhlásenie QA	26
<b>5.8</b>	<b>QA V MULTICENTROVÝCH ŠTÚDIÁCH</b>	<b>28</b>
5.8.1	Hlavný QA	28
5.8.2	QA na testovacích miestach	28
5.8.3	Zdieľanie úloh QA	29
5.8.4	Vyhlásenie QA v multicentrových štúdiách	29
<b>5.9</b>	<b>ŠPP PRE QA</b>	<b>30</b>
<b>5.10</b>	<b>QA DOKUMENTÁCIA A ARCHÍVY</b>	<b>31</b>
<b>5.11</b>	<b>INÉ ÚLOHY PRACOVNÍKOV QA V TESTOVACOM PRACOVISKU</b>	<b>31</b>

5.11.1	Zapojenie QA do prípravy ŠPP	31
5.11.2	Zapojenie QA do validácii metód	31
5.11.3	Zapojenie QA do validácie, prevádzky a údržby počítačových systémov	32
5.11.4	Zapojenie QA do odchýlok	32
5.11.5	Zapojenie QA do kontroly kvality.	33
5.11.6	Zapojenie QA do archivácie.	33
5.11.7	Zapojenie QA do výberu subdodávateľov, dodávateľov alebo poskytovateľov služieb.	33
5.11.8	Zapojenie QA do školení.	33
<b>5.12</b>	<b>VIACERÉ NORMY KVALITY, EXTERNÉ POSKYTOVANIE SLUŽIEB (OUTSOURCING) A HODNOTENIE TRETÍMI STRANAMI</b>	<b>34</b>
5.12.1	Zodpovednosť QA za viacero noriem kvality	34
5.12.2	Outsourcing QA alebo externé QA	34
5.12.3	QA a hodnotenie tretími stranami	35

## 1 ÚVODNÉ USTANOVENIA

### 1.1 PREDHOVOR

Tento poradný dokument vypracovala Pracovná skupina OECD pre správnu laboratórnu prax (SLP). Vypracovanie dokumentu iniciovalo a viedlo Francúzsko (Medical Products) pod vedením Thomasa Lucotta a Stephena Vintera (UK). V prípravnej skupine boli zástupcovia Austrálie, Belgicka, Kolumbie, Poľska, Švajčiarska a USA (EPA). Proces zahŕňal obdobie verejného pripomienkovania, preskúmanie a schválenie dokumentu pracovnou skupinou pre správnu laboratórnu prax. Tento dokument nahrádza dokument „Consensus document No.4: Quality Assurance and GLP“.

Za zverejnenie tohto dokumentu zodpovedá Výbor pre chemikálie a biotechnológiu, ktorý 21. júna 2022 súhlasil s jeho zverejnením.

## 2 DEFINÍCIA POJMOV

Prevzaté z OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, No.1, OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997).

### 2.1 SLP

**Zásady správnej laboratórnej praxe** - systém kvality vzťahujúci sa na proces organizácie a podmienky, za ktorých sa neklinické štúdie plánujú, vykonávajú, overujú, zaznamenávajú, ukladajú a oznamujú. Neklinické štúdie sa vykonávajú na testovacích pracoviskách, ktorými sú laboratória, skleníky a polia.

**Národný program dodržiavania zásad SLP (NP SLP)** – zisťuje, či testovacie pracoviská zaviedli zásady SLP do praxe a či sú schopné zabezpečiť, že výsledné údaje majú zodpovedajúcu kvalitu. NP SLP vymedzuje pôsobnosť a rozsah programu, poskytuje informáciu o mechanizme, prostredníctvom ktorého testovacie pracovisko vstúpi do programu, o druhoch inšpekcií testovacích pracovísk a auditov štúdií, opisuje rôzne druhy inšpekcií, ako aj ich frekvenciu a vymedzuje právomoci inšpektorov.

**Osvedčenie SLP** - je dokument, ktorým sa deklaruje, že testovacie pracovisko (laboratórium) vykonáva štúdie (testy, skúšky) v súlade so zásadami Správnej laboratórnej praxe.

**Národná monitorovacia autorita v dokumentoch OECD a EC = akreditujúca osoba (SNAS) v legislatíve SLP na Slovensku**

### 2.2 POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVACIEHO PRACOVISKA

**Testovacie pracovisko** – pracovisko uvedené v zákone<sup>1</sup> vrátane osôb, priestorov a prevádzkových jednotiek potrebných na vykonávanie neklinických štúdií zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti. Pre multicentrové štúdie, teda také, ktoré sú vykonávané

---

<sup>1</sup> § 2 písm. e) zákona č. 67/2010 Z.z. o podmienkach uvedenia chemických látok a chemických zmesí na trh a o zmene a doplnení niektorých zákonov (chemický zákon).

na viacerých miestach, sa pod testovacím pracoviskom rozumie miesto, kde pracuje vedúci štúdie spolu so všetkými ďalšími testovacími miestami zúčastňujúcimi sa na štúdiu.

**Testovacie miesto** – znamená také miesto, kde je vykonávaná určitá časť štúdie.

**Vedenie testovacieho pracoviska (Test Facility Management – TFM)** - osoba(y), ktorá je zodpovedná za organizáciu a chod testovacieho pracoviska podľa zásad správnej laboratórnej praxe. Vykonáva právne úkony, administratívno-správne úkony vo všetkých veciach testovacieho pracoviska na základe zmluvy o zriadení pracoviska zakladajúcou listinou alebo zákonom.

**Vedenie testovacieho miesta** – (ak bolo vymenované) – osoba(y) zodpovedajúca za to, aby časť štúdie, za ktorú zodpovedá, bola vykonávaná v súlade so zásadami SLP.

**Vedúci testovacieho pracoviska** – v prípade zložitejšej organizačnej štruktúry testovacieho pracoviska osoba, ktorá je priamo zodpovedná za konkrétnu činnosť testovacieho pracoviska podľa zásad správnej laboratórnej praxe (riaditeľ odboru, vedúci laboratória...). Právomoci na zabezpečenie činnosti podľa zásad SLP má delegované od vedenia testovacieho pracoviska buď poverením alebo definovaním v pracovnej náplni.

**Objednávateľ štúdie** – subjekt, ktorý si objednáva, finančne zabezpečuje a predkladá neklinickú štúdiu zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti na posúdenie.

(Pozri aj Nariadenie vlády č. 320/2010 Z. z. v znení neskorších predpisov, § 3, (5)).

*Poznámka*

*Objednávateľom môže byť:*

- *Subjekt\*, ktorý prichádza s návrhom vykonať a podporuje, poskytnutím finančných alebo iných zdrojov, neklinické štúdie zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti;*
- *Subjekt\*, ktorý predkladá neklinické štúdie zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti oprávnenej autorite pri registrácii produktu, alebo pri inej žiadosti, pre ktorú je súlad so zásadami SLP vyžadovaný.*

---

*\* „Subjektom“ môže byť jednotlivec, obchodná spoločnosť, združenie, vedecký, alebo akademický ústav, vládna agentúra alebo ich organizačné jednotky, alebo akýkoľvek iný právne identifikovateľný subjekt.*

**Vedúci štúdie** – osoba zodpovedajúca za celkové vykonanie neklinickej štúdie bezpečnosti zdravia a životného prostredia, vrátane plánu štúdie a záverečnej správy.

**Vedúci čiastkovej štúdie** - osoba, ktorá v prípade štúdie vykonávanej na viacerých miestach koná v mene vedúceho štúdie a zodpovedá za jemu pridelené časti štúdie.

**Program zabezpečenia kvality (Quality Assurance Programme - QAP)** - definovaný systém, zahŕňajúci zamestnancov, ktorý je nezávislý od vykonávania štúdie a slúži na zabezpečenie súladu postupu prác v testovacom pracovisku so zásadami správnej laboratórnej praxe.

**Štandardné pracovné postupy (ŠPP)** - sú dokumentované postupy, ktoré opisujú, ako vykonávať testy alebo činnosti, ktoré nie sú detailne špecifikované v študijných plánoch alebo v oficiálnych a všeobecne akceptovaných testovacích metódach (OECD, REACH).

**Master Schedule** – súbor informácií o vykonávaných štúdiách na testovacom pracovisku, slúži na sledovanie štúdií a vyťažnosti testovacieho pracoviska.

## 2.3 POJMY TÝKAJÚCE SA NEKLINICKÝCH ŠTÚDIÍ ZDRAVOTNEJ A ENVIRONMENTÁLNEJ BEZPEČNOSTI

**Neklinická štúdia zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti** – ďalej len „štúdia“ – znamená experiment alebo súbor experimentov, ktorými je testovaná látka skúmaná v laboratórnych podmienkach alebo v životnom prostredí, s cieľom získať údaje o jej vlastnostiach a/alebo zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti, ktoré sú plánované ako podklad pre rozhodnutie príslušnej regulačnej autority pred jej povolením do používania.

**Krátkodobá štúdia** – štúdia krátkeho trvania so všeobecne používanými bežnými technikami.

**Multicentrová štúdia** - akákoľvek štúdia, ktorej niektoré fázy sú vykonávané na viac ako jednom mieste. Takéto štúdie sú nevyhnutné, ak je potrebné využiť miesta, ktoré sú zemepisne vzdialené, organizačne rozdielne alebo ináč oddelené. To sa týka aj oddelenia organizácie, ktoré slúži ako testovacie miesto, kým iné oddelenie tej istej organizácie pôsobí ako testovacie pracovisko.

**Fáza / etapa štúdie** - definovaná činnosť alebo súbor činností pri uskutočňovaní štúdie.

**Plán štúdie** – dokument, ktorý definuje ciele a experimentálne plánovanie skúšok na vykonávanie štúdie, vrátane jeho zmeny a doplnky.

**Doplnok plánu štúdie** – predstavuje cieleňú zamýšľanú zmenu plánu štúdie.

**Odchýlka od plánu štúdie** – neočakávaná odchýlka od plánu štúdie po dátume začatia štúdie.

**Testovací systém** – biologický, fyzikálny alebo chemický systém alebo ich kombinácia použitá v štúdiu.

**Primárne údaje** – všetky pôvodné záznamy a dokumentácia vypracovaná v testovacom pracovisku, alebo ich verifikované kópie, ktoré sú výsledkom pozorovaní a činností vykonaných v štúdiu. Primárne údaje môžu zahŕňať aj fotografie, mikrofilmy, počítačové médiá na uchovávanie údajov, diktované pozorovania, záznamy z automatizovaných prístrojov alebo iné záznamové médiá určené na uchovávanie dát.

**Vzorka** – každý materiál odobratý z testovacieho systému za účelom vyšetrenia, analýzy alebo uchovávania.

**Dátum začiatku štúdie** – dátum, kedy vedúci štúdie podpísal plán štúdie.

**Dátum experimentálneho začiatku štúdie** – dátum, kedy boli získané prvé údaje zo štúdie.

**Dátum ukončenia experimentu** – posledný deň, kedy boli získané údaje zo štúdie.

**Dátum ukončenia štúdie** – dátum, kedy vedúci štúdie podpísal záverečnú správu zo štúdie.

## 2.4 POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVANEJ LÁTKY

### Testovaná látka

je definovaná ako látka, ktorá je predmetom SLP štúdie. Závery SLP štúdie poskytnú informácie o vlastnostiach testovanej látky, ktoré umožnia zhodnotiť, aké riziko predstavuje testovaná látka pre bezpečnosť ľudí, zvierat alebo pre životné prostredie.

*Treba upozorniť že v niektorých OECD Test Guidelines sa pre „testovanú látku“ používa aj pojem "test chemical". (odsúhlasené v júni 2013, OECD's Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology). Teda môžeme sa stretnúť aj s pojmami "test item", "test compound", "test substance". Cieľom tohto návrhu*

*nebolo zavedenie novej definície pojmu “chemikália”, ale skôr išlo o zosúladenie terminológie s definíciou uvedenou v UN GHS pre klasifikáciu a označovanie, kde sa pod chemikáliou myslí aj “látka a zmes”*

### **Šarža**

Je definovaná ako špecifické množstvo testovanej alebo referenčnej látky vyrobené v jednom cykle výroby, takým spôsobom, že sa dá očakávať, že látka má jednotný a homogénny charakter a dá sa za takú pokladať.

### **Nosič / Vehikulum**

Je definovaný ako akákoľvek látka, ktorá slúži ako nosič na zmiešavanie, dispergovanie, vytvorenie suspenzie, alebo zvyšovanie rozpustnosti testovanej látky a/alebo referenčnej látky na uľahčenie jej podávania/aplikácie testovaciemu systému.

### **Formulácia (test. látka + nosič)**

Formulácia (alebo zmesi) je kombinácia testovanej látky a rôznych rôznych prísad, ako pomocných látok, ktoré sú skombinované a podávané a/alebo aplikované testovaciemu systému v rôznych formách (napr. tabletky, kapsule, roztok...).

### **Príprava testovanej látky**

Príprava testovanej látky (alebo pripravená testovaná látka) môže byť formuláciou (alebo zmesou) obsahujúcou testovanú látku, alebo testovanú látku v nosiči, kde sa táto kombinácia získa riedením, miešaním, dispergovaním, vytvorením suspenzie, rozpustením a/alebo iným procesom so zámerom aplikovať ju testovaciemu systému. Testovaciemu pracovisku môže byť dodaná testovaná látka (na priame podanie), alebo testovaná látka, ktorá ešte musí byť nejakou pripravená alebo už vopred upravenú látku, ktorú možno priamo podať alebo aplikovať testovaciemu systému (tiež nazývaná “ready-to-use”).

Testovaná látka, ktorá je zapuzdrená (encapsulated) alebo balená iným spôsobom, pri neprítomnosti pomocných látok alebo nosiča, sa nepovažuje za to isté ako „pripravená testovaná látka“ opisovaná v tomto dokumente.

### **Charakterizácia**

Charakterizácia určuje vlastnosti testovanej látky a poskytuje dôkazy na podporu vhodnosti jej použitia v SLP štúdiách.

### **Identifikácia**

Identifikácia testovanej látky je proces kontroly a hodnotenia testovanej látky porovnaním s dodanými informáciami, s cieľom určiť, či testovaná látka je tá, ako bola očakávaná. Poskytnutými informáciami môžu byť prepravné doklady, e-maily od dodávateľa, označenie etiketou na testovanej látke, atď. Typickými znakmi používanými na identifikáciu testovanej látky môžu byť – názov, číslo šarže, čistota, koncentrácia, zloženie, chemické, fyzikálne a biologické parametre. Identifikácia môže tiež zahŕňať fyzikálnu a/alebo analytickú kontrolu. Proces identifikácie musí byť vykonaný pred začiatkom experimentálnej fázy SLP štúdie.

### **Dátum expirácie**

Dátum expirácie je stanovený dátum, do ktorého sa očakáva, že testovaná látka si zachová svoje vlastnosti v rámci špecifikácií, pokiaľ je skladovaná za definovaných podmienok a po uplynutí ktorého už nemôže byť použitá.

### **Dátum retestovania**



Dátum retestovania je dátum, kedy testovaná látka môže byť znovu otestovaná, s cieľom ubezpečiť sa, že je ešte stále vhodná na použitie.

## **2.5 POJMY TÝKAJÚCE SA INŠPEKCIE TESTOVACIEHO PRACOVISKA**

**Inšpekcia testovacieho pracoviska** - je kontrola postupov testovacieho pracoviska a praktických činností smerujúcich k dosiahnutiu stupňa zhody so zásadami SLP, počas ktorej sa skontrolujú systémy riadenia a pracovné postupy testovacieho pracoviska, ako aj integrita údajov, aby sa zabezpečilo, že výsledné údaje majú náležitú kvalitu na posúdenie a rozhodovanie národnými regulačnými orgánmi.

**Inšpektor** - je osoba, vykonávajúca inšpekcie testovacích pracovísk a audity neklinických štúdií v zastúpení akreditujúcej osoby (SNAS).

**Audit štúdií** - je porovnanie prvotných údajov a súvisiacich záznamov v predbežnej alebo záverečnej správe, s cieľom určiť, či primárne údaje boli presne zaznamenané, či sa testovanie vykonalo v súlade s plánom štúdie a štandardnými pracovnými postupmi, získať dodatočné informácie neuvedené v správe a stanoviť, či postupy použité pri spracovaní údajov mohli ovplyvniť ich validitu.

**Správa o inšpekcii** - je oficiálny písomný doklad o vykonanej inšpekcii, v ktorej sú identifikované všetky posudzované prvky a činnosti, menovite uvedené všetky nedostatky a posúdená miera dodržiavania zásad SLP. Určuje kvalitu a integritu údajov preverovaného testovacieho pracoviska.

## **3 SKRATKY**

<b>GLP</b>	Good Laboratory Practice
<b>MSA</b>	Metodická smernica na akreditáciu
<b>OECD</b>	(Organisation for Economic Cooperation and Development) Organizácia pre hospodársku spoluprácu a rozvoj
<b>SLP</b>	Správna laboratórna prax
<b>SNAS</b>	Slovenská národná akreditačná služba
<b>ŠPP</b>	Štandardný pracovný postup
<b>SR</b>	Slovenská republika
<b>ÚZK</b>	Útvar zabezpečenia kvality

## **4 SÚVISIACE PREDPISY**

**Zákon 67/2010 Z. z.** o podmienkach uvedenia chemických látok a chemických zmesí na trh a o zmene a doplnení niektorých zákonov (chemický zákon)

**Nariadenie vlády č. 320/2010 Z. z.**, ktorým sa upravujú činnosti testovacích pracovísk a činnosti inšpektorov vykonávajúcich inšpekcie, audit a overovanie dodržiavania zásad správnej laboratórnej praxe.

**Nariadenie vlády SR č. 92/2012 Z. z.**, ktorým sa mení a dopĺňa nariadenie vlády Slovenskej republiky č. 320/2010 Z. z., ktorým sa upravujú činnosti testovacích pracovísk a činnosti inšpektorov vykonávajúcich inšpekcie, audit a overovanie dodržiavania zásad správnej laboratórnej praxe.

**Zákon č. 505/2009 Z. z.** o akreditácii orgánov posudzovania zhody a o zmene a doplnení zákonov v platnom znení.

**MSA série G** - všetky MSA vydané SNAS, týkajúce sa SLP dostupné na webovej stránke [www.snas.sk](http://www.snas.sk)

## **EU**

**Smernica 2004/9/ES** o inšpekcii a overovaní správnej laboratórnej praxe (kodifikovaná verzia)

**Smernica 2004/10/ES** o zosúladovaní zákonov, predpisov a správnych opatrení uplatňovaných na zásady správnej laboratórnej praxe a overovanie ich uplatňovania pri testoch chemických látok (kodifikovaná verzia)

**Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006** z 18. decembra 2006 o registrácii, hodnotení, autorizácii a obmedzovaní chemikálií (**REACH**) a o zriadení európskej chemickej agentúry (ECHA), o zmene a doplnení smernice 1999/45/ES a o zrušení nariadenia Rady (EHS) č. 793/93 a nariadenia Komisie (ES) č. 1488/94, smernice rady 76/769/EHS a smerníc Komisie 91/155/EHS, 93/67/EHS, 93/105/ES A 2000/21/ES, v platnom znení.

**Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1272/2008** zo 16. decembra 2008 o klasifikácii, označovaní a balení látok a zmesí, o zmene, doplnení a zrušení smerníc 67/548/EHS a 1999/45/ES a o zmene a doplnení nariadenia (ES) č. 1907/2006, platnom znení.

**Nariadenie Komisie č. 440/2008** z 30. mája 2008, ktorým sa ustanovujú testovacie metódy podľa nariadenia EP a R č. 1907/2006 o registrácii, hodnotení, autorizácii a obmedzovaní chemických látok (**REACH**).

## **OECD**

1981 Council Act Decision [C (81)30/Final] on the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals,

1989 Council Decision Recommendation on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice [C (89)87/Final],

## 5 VECNÁ ČASŤ

### 5.1 ÚVOD

Program zabezpečenia kvality je základným kameňom OECD zásad správnej laboratórnej praxe (SLP) v rámci testovacieho pracoviska. Zabezpečenie kvality (QA)<sup>2</sup> predstavuje vnútorný mechanizmus nepretržitého monitorovania, aby bolo vedenie testovacieho pracoviska (TFM) uistené, že testovacie pracovisko a štúdie v ňom vykonané sú v súlade s SLP.

Tento dokument objasňuje požiadavky uvedené v Zásadách SLP, časť II, kapitoly 1.1.2.f, 1.2.2.b, 2, 8.1.1, 9.2.4, 10.1.b dokumentu: „Document No. 1 OECD Principles on Good Laboratory Practice (OECD, 1997<sub>[1]</sub>)“.

Tento dokument je revíziou dokumentu OECD: „Consensus Document No.4 on Quality Assurance (QA) (OECD, 1999<sub>[2]</sub>)“. Integroval prístup založený na riziku na riadenie programov kvality SLP QA na základe dokumentov Správnej laboratórnej praxe (SLP): zabezpečenie kvality založené na riziku (Regulačná agentúra pre lieky a zdravotnú starostlivosť (MHRA, 2015<sub>[3]</sub>) a Usmernenie pre testovacie pracoviská o implementácii a udržiavaní programu zabezpečenia kvality založeného na rizikách (Európska komisia, 2017<sub>[4]</sub>). Tento dokument tiež zahŕňa všetky relevantné témy otázok a odpovedí publikovaných OECD, diskusie zo zasadnutí pracovnej skupiny SLP OECD a v dokumentoch GLP vydaných po dokumente No.4<sup>3</sup>:

- Document No. 7 on The Application of the GLP Principles to Short Term Studies (OECD, 1999<sub>[5]</sub>)
- Document No. 8 on The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP Studies (OECD, 1999<sub>[6]</sub>)
- Document No. 13 on The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies (OECD, 2002<sub>[7]</sub>)
- Document No. 14 on The Application of the Principles of GLP to in vitro Studies (OECD, 2004<sub>[8]</sub>)
- Document No. 15 on Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP (OECD, 2007<sub>[9]</sub>)
- Document No. 17 on Application of GLP Principles to Computerised Systems (OECD, 2016<sub>[10]</sub>)
- Document No. 20 on Guidance for Receiving Authorities on the Review of the GLP Status of Non-Clinical Safety Studies (OECD, 2019<sub>[11]</sub>)
- Document No. 22 on GLP Data Integrity (OECD, 2021<sub>[12]</sub>)

### 5.2 ROZSAH PÔSOBNOSTI

Tento dokument sa vzťahuje na zabezpečenie kvality testovacích pracovísk a testovacích miest SLP. V prípade potreby sa pojmy „testovacie pracovisko/test facility“, „vedúci štúdie/study director“ a „štúdia/study“ vzťahujú aj na pojmy „testovacie miesto/test site“, „vedúci čiastkovej štúdie/principal investigators“ a „fáza štúdie/study phase“.

<sup>2</sup> Pozn. preklad. – pojem Útvar zabezpečenia kvality – ÚZK sme v tomto texte nahradili anglickou skratkou QA, aby bolo ďalej v texte zrejmé, kedy sa hovorí o zabezpečení kvality v rámci SLP (QA) a kedy o rutinej kontrole kvality pri výkone skúšok (QC).

<sup>3</sup> Pozn. prekladateľa: Všetky sú vydané ako G-MSA so zhodným číslovaním

### 5.3 DEFINÍCIE A POJMY

**Program zabezpečenia kvality/Quality Assurance Programme (QAP):** definovaný systém, vrátane pracovníkov, ktorý je nezávislý od vedenia testovacieho pracoviska a vedenia štúdií a je navrhnutý tak, aby zabezpečil dodržiavanie zásad SLP. Program zabezpečenie kvality predstavuje súbor plánovaných činností na overenie, vrátane inšpekcií, implementovaných na overenie súladu štúdií a testovacieho pracoviska so zásadami správnej laboratórnej praxe. Program zabezpečenie kvality nezávisle vykonávajú určení pracovníci QA.

**Zabezpečenie kvality/Quality Assurance (QA):** zdroje zodpovedné za implementáciu a udržiavanie QAP.

*Poznámka: Zodpovednosti QA v SLP, okrem iného, nezahŕňajú riadenie dokumentácie systému kvality, riadenie nástrojov pre vylepšenia organizačných procesov (hoci niektoré testovacie pracoviská môžu prideliť tieto činnosti QA), schvaľovanie odchýlok alebo schvaľovanie primeranosti zdrojov. Uznáva sa, že iné systémy kvality (napr. ISO 9000, Správna výrobná prax (GMP), ISO 17025) používajú pojem „zabezpečenie kvality“ v inom kontexte.*

**Overenie/verifikácia:** porovnanie, vykonané s cieľom potvrdiť, že neexistujú žiadne nezrovnalosti medzi definovaným štandardom (napr. Zásadami SLP, plánmi štúdií alebo štandardnými pracovnými postupmi (ŠPP) a spôsobom, akým boli činnosti skutočne vykonané.

**Inšpekcia alebo audit:** organizované overenie pracoviska, činností a dokumentácie, v prípade ktorých sa výsledky okamžite oznamujú.

*Poznámka: Niektoré orgány monitorujúce dodržiavanie SLP používajú výraz „audit“ namiesto „inšpekcie“ pre interné inšpekčné činnosti QA a „inšpekcia“ sa obmedzuje len na overenie vykonávané národným monitorovacím orgánom. Vo zvyšku tohto dokumentu sa používa iba výraz „inšpekcia“ tak, ako sa používal predtým v zásadách SLP.*

**Inšpekcia štúdie:** inšpekcie činností, ktoré priamo súvisia s vykonaním konkrétnej štúdie (štúdií).

**Inšpekcia testovacieho pracoviska:** séria plánovaných inšpekcií v testovacích pracoviskách (zariadenia, inštalácie, podporné služby, počítačové systémy, školenia, monitorovanie prostredia, údržba, kalibrácia atď.) a činnosti vykonávané v rámci testovacieho pracoviska.

**Inšpekcie postupov/procesov:** inšpekcie vykonávané nezávisle od konkrétnych štúdií. Vykonávajú sa na monitorovanie postupov alebo procesov opakujúceho sa charakteru podľa schváleného plánu. Tieto inšpekcie sa uskutočňujú, keď sa proces vykonáva veľmi často v rámci testovacieho pracoviska, a preto sa považuje za neefektívne alebo nepraktické vykonávať inšpekcie každej štúdie. Pripúšťa sa, že vykonávanie inšpekcií procesov zahŕňajúce fázy, ktoré sa vyskytujú s veľmi vysokou frekvenciou, môžu viesť k tomu, že niektoré štúdie nebudú počas výkonu experimentálnych fáz kontrolované.

*Poznámka: niektoré monitorovacie orgány vyžadujú, aby experimentálna časť každej štúdie bola kontrolovaná na individuálnom základe. Vykonávanie inšpekcií procesov namiesto inšpekcií štúdií nie je v súlade s niektorými monitorovacími programami<sup>4</sup>.*

**Kritické fázy:** jednotlivé, definované postupy alebo činnosti, od ktorých správneho vykonania je kriticky závislá kvalita, platnosť a spoľahlivosť štúdie alebo všeobecne, súlad so zásadami SLP.

<sup>4</sup> Pozn. prekladateľa: Neplatí pre SR, inšpekcie procesov sú akceptované

*Poznámka: štúdie môžu obsahovať viac ako jednu kritickú fázu.*

#### **5.4 NEZÁVISLOSŤ QA**

Aby sa zabezpečila nezávislosť pracovníkov QA, musia byť pod priamou zodpovednosťou vedenia testovacieho pracoviska a nesmú sa podieľať na žiadnej úlohe pri vykonávaní štúdií, v ktorých vykonávajú inšpekcie (t. j. ani ako vedúci štúdie, pracovníci podieľajúci sa na štúdiu alebo ako vedenie testovacieho pracoviska).

Ak pracovník QA prevezme ďalšie povinnosti, iné ako program zabezpečenie kvality (napr. riadenie ŠPP, kalibrácia a údržba alebo akékoľvek iné činnosti okrem tých, ktoré priamo súvisia s vykonávaním štúdií), tieto činnosti majú kontrolovať vyškolené, nezávislé osoby menované vedením testovacieho pracoviska, ktoré sa nezúčastňujú na týchto činnostiach a výsledky kontroly priamo hlásia vedeniu testovacieho pracoviska.

Pre malé testovacie pracovisko alebo v testovacích pracoviskách, kde nie sú časté činnosti SLP, vedenie testovacieho pracoviska musí vymenovať aspoň jednu zodpovednú osobu do funkcie QA, aj keď na čiastočný úväzok. Je prijateľné, aby osoby zapojené do vykonávania štúdií vykonávali funkciu QA pre štúdie SLP vykonávané na iných oddeleniach, ak neexistuje prepojenie na ich vlastné štúdie v rámci testovacieho pracoviska a existuje možnosť priameho podávania správ vedeniu testovacieho pracoviska. Štúdie, do ktorých sú zapojení títo pracovníci, musia kontrolovať iní nezávislí pracovníci QA. Vedenie testovacieho pracoviska musí vždy zabezpečiť a preukázať túto nezávislosť pracovníkov.

Vykonávanie nezávislých inšpekcií vylučuje akúkoľvek hierarchickú väzbu, vzostupnú resp. zostupnú medzi inšpektorom a kontrolovaným pracovníkom.

#### **5.5 VZŤAHY QA V RÁMCI TESTOVACIEHO PRACOVISKA**

Vzhľadom na náplň práce pracovníkov QA a ich kontakty so všetkými pracovníkmi (na rôznych funkciách v rámci SLP) v rámci testovacieho pracoviska, sú pracovníci QA často zapojení do širších činností pracoviska.

##### **5.5.1 Vzťah medzi QA a vedením testovacieho pracoviska**

Vedenie testovacieho pracoviska musí zabezpečiť, aby existoval program zabezpečenia kvality s určenými pracovníkmi, ktorý je vykonávaný v súlade so zásadami SLP.

Vedenie testovacieho pracoviska je zodpovedné hlavne za vymenovanie a efektívne riadenie primeraného počtu kvalifikovaných a skúsených pracovníkov v testovacom pracovisku vrátane pracovníkov, ktorí sa špecificky vyžadujú na vykonávanie funkcií QA. Preto pri posudzovaní pracovnej vyťaženia spojenej s implementáciou a udržiavaním programu zabezpečenia kvality musí vedenie testovacieho pracoviska zabezpečiť, aby boli na zabezpečenie kvality pridelené primerané a dostatočné zdroje.

Osoby vymenované a zodpovedné za zabezpečenie kvality (QA) musia mať prístup k rôznym úrovňam vedenia testovacieho pracoviska.

Delegovanie úloh pracovníkom QA, ktorí sú priradení aj na iné funkcie, nesmie ohroziť nezávislosť QA a nesmie mať za následok žiadne zapojenie pracovníkov QA do vykonávania štúdie inak ako v úlohe monitorovania (pozri kap. 5.4 o nezávislosti QA)

Každý výsledok inšpekcie pracoviska, procesu a/alebo štúdie sa musí písomne zaslať vedeniu testovacieho pracoviska ako zdokumentovaná správa.

QA pravidelne predkladá vedeniu testovacieho pracoviska plán inšpekcií a potom aj jeho plnenie na schválenie (napr. ročne).

Vedenie testovacieho pracoviska sa nesmie angažovať v žiadnej úlohe QA, keďže je zodpovedné za zabezpečenie primeraných zdrojov na štúdie.

### **5.5.2 Vzťah medzi QA a vedúcim štúdie.**

Zásady SLP vyžadujú, aby sa vedúci štúdie uistil, že QA má kópiu plánu štúdie a prípadné doplnky k plánu štúdie dostane bezodkladne, aby bol QA včas informovaný o prípadných zmenách a aby prebiehala efektívna komunikácia medzi vedúcim štúdie a pracovníkmi QA počas vykonávania štúdie.

Plánovanie štúdií (napr. pomocou stále aktualizovanej verzie základného plánu - Master Schedule) musí byť dostupné QA, kvôli naplánovaniu inšpekcií a zabezpečenia primeranej kontroly. Identifikáciu kritických fáz štúdií má v zodpovednostiach QA. Napriek tomu je potrebné prediskutovať identifikáciu kritických fáz s vedúcimi štúdií.

Aktívne zapojenie pracovníkov QA je nevyhnutné vo všetkých fázach štúdie.

Ak QA pri vykonávaní inšpekcie zistí odchýlky od zásad SLP, plánov štúdií alebo ŠPP, zdokumentuje zistenia a okamžite ich oznámi priamo vedúcemu štúdie.

Vedúci štúdií musia dostať všetky správy z inšpekcií, ktoré sa týkajú štúdií, za ktoré sú zodpovední. Vedúci štúdií musia na správy z inšpekcií reagovať okamžite a v prípade zistených nedostatkov oznámiť prijaté nápravné opatrenia.

### **5.5.3 Vzťah medzi QA a pracovníkmi podieľajúcimi sa na štúdií.**

Pracovníci QA sú odborníkmi v oblasti dodržiavania zásad SLP a pracovníci podieľajúci sa na štúdií môžu v prípade potreby s nimi konzultovať.

## **5.6 KVALIFIKÁCIA PRACOVNÍKOV QA**

Pracovníci QA musia dôkladne ovládať zásady SLP.

Pracovníci QA musia mať potrebnú kvalifikáciu, školenie a skúsenosti potrebné na plnenie svojich povinností.

Pracovníci vymenovaní do funkcií QA musia byť schopní porozumieť základným konceptom monitorovaných činností. Musia byť oboznámení s testovacími postupmi, príslušnými plánmi štúdií, normami a systémami prevádzkovanými v testovacom pracovisku. V prípade potreby špeciálnych znalostí alebo potreby druhého názoru, požiadajú pracovníci QA o odbornú pomoc špecialistu.

Je dôležité, aby pracovníci QA absolvovali školenie o metódach a nástrojoch, ako vykonávať inšpekcie. Veľmi dôležité sú komunikačné zručnosti na správne kladenie otázok, zvládanie

konfliktov a sociálne zručnosti. Znalosť nástrojov hodnotenia rizík je potrebná, ak je program zabezpečenia kvality založený na riziku (pozri kap. 5.7.2).

Vedenie testovacieho pracoviska musí zabezpečiť, aby existoval zdokumentovaný plán školení, ktorý zahŕňa všetky aspekty činností QA. Školenie, tam kde je to možné, musí zahŕňať prax na pracovisku pod dohľadom vyškoleného personálu. Vhodná je aj účasť na interných a externých seminároch resp. kurzoch.

Školenie pracovníkov QA musí byť zdokumentované. Tieto záznamy je potrebné aktualizovať a archivovať.

## **5.7 PROGRAM ZABEZPEČENIA KVALITY (QAP)<sup>5</sup>**

### **5.7.1 Všeobecne**

Testovacie pracovisko musí mať zdokumentovaný program zabezpečenia kvality (QAP), aby sa zabezpečilo, že vykonané štúdie sú v súlade so zásadami SLP. Program zabezpečenia kvality zahŕňa overenie plánov štúdie, tak aby obsahovali všetky informácie potrebné na dodržiavanie zásad SLP a vykonávanie inšpekcií pracovníkmi QA podľa postupov opísaných v štandardných pracovných postupoch. Zásady SLP špecifikujú tri typy inšpekcií: inšpekcie štúdií, inšpekcie testovacieho pracoviska a inšpekcie postupu/procesu.

Program zabezpečenia kvality musí byť zavedený, aby bolo zabezpečené overovanie dodržiavania všetkých požiadaviek SLP.

QA musí udržiavať v aktuálnom stave ŠPP pre plánovanie, vykonávanie, zdokumentovanie a vypracovanie správ z inšpekcií. QA musí mať prístup k zoznamu štúdií resp. k akémukoľvek inému plánu, ktorý poskytuje relevantné informácie o plánovaných štúdiách. Používa sa tzv. Master Schedule<sup>6</sup>, ktorý obsahuje súbor informácií o vykonávaných štúdiách v testovacom pracovisku, slúži tiež na plánovanie inšpekcií štúdií QA a sledovanie vyťaženia v rámci testovacieho pracoviska.

### **5.7.2 Program zabezpečenia kontroly kvality založený na riziku**

Využitie prístupu založenom na hodnotení rizika dá programu zabezpečenia kontroly kvality (QAP) značnú pridanú hodnotu. Definovanie rozsahu a frekvencie inšpekcií QA musí byť zdôvodnené a primerane zdokumentované.

Program zabezpečenia kontroly kvality pokrýva často široký rozsah činností, ale riziko spojené s každou činnosťou možno nebýva zväžené a/alebo sa neodráža vo frekvencii a rozsahu inšpekcie. Vypracovanie programu inšpekcie založenom na hodnotení rizika umožní pracovníkom QA určiť typ inšpekcie, ktorá sa má vykonať, kedy ju vykonať a zamerať svoje zdroje efektívnejším a proaktívnejším spôsobom úmerne riziku, že určitá činnosť má vplyv na súlad štúdií, zariadení a systémov so zásadami SLP.

#### **5.7.2.1 Riziko**

---

<sup>5</sup> Časti tohto textu, najmä 5.7.2 a 5.7.5.1 a kapitoly 5.7.4.1 a 5.7.5.2, sa odvolávajú vo veľkej miere na nasledujúce dokumenty Správnej laboratórnej praxe (SLP): Risk-based quality assurance (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2015) and Guidance for GLP facilities on the implementation and maintenance of a risk-based Quality Assurance programme (European Commission, 2017).<sup>5</sup>

<sup>6</sup> Pozn. prekladateľa: V slovenských právnych predpisoch bol Master Schedule prekladaný ako tzv. „Základný plán“

Riziko možno definovať ako kombináciu pravdepodobnosti výskytu problémov (v testovacom pracovisku, v súlade so SLP alebo v štúdií), schopnosti ich odhaliť a vplyvu, ktorý môžu mať na integritu a kvalitu údajov a celkový súlad testovacieho pracoviska, štúdií alebo systémov so zásadami SLP.

Ak je program zabezpečenia kvality založený na rizikách, musia byť riziká, ktoré môžu ovplyvniť dodržiavanie zásad SLP identifikované. To si vyžaduje znalosť všetkých typov vykonávaných činností, procesov, systémov a spôsobov práce na danom mieste. Je potrebné vykonať posúdenie rizika, aby sa zistilo, kde môže nastať problém alebo udalosť a aký to môže mať vplyv na súlad so zásadami SLP. Po identifikácii rizík je potrebné navrhnúť a implementovať systém kontroly kvality a na základe hodnotenia rizík určiť a zdôvodniť frekvenciu a rozsah inšpekcií QA pre každú činnosť. Každý prístup založený na riziku je dynamický systém a musí byť navrhnutý tak, aby zohľadňoval akékoľvek zmeny v testovacom pracovisku alebo procesoch, ktoré si môžu vyžadovať aktualizácie hodnotení rizík a následné kontroly. Proces hodnotenie rizík sa musí zdokumentovať a vyhodnotiť.

### **5.7.2.2. Riadenie rizík**

Vedenie testovacieho pracoviska je zodpovedné za zabezpečenie vykonania posúdenie rizík a ich následne schválenie.

Pri hodnotení rizika je potrebné zvážiť nasledovné (tento zoznam nie je úplný):

- Aké sú riziká pre dodržiavanie zásad SLP?
- Aké činnosti sa vykonávajú v testovacom pracovisku?
- Aký problém alebo udalosť sa môžu vyskytnúť počas akejkoľvek činnosti?
- Aká je pravdepodobnosť výskytu problému alebo udalosti? (pravdepodobnosť)
- Dá sa problém alebo udalosť zistiť? (detekcia)
- Aké sú dôsledky na súlad štúdií a/alebo testovacieho pracoviska so zásadami SLP? (vplyv)

Pri identifikácii rizík užitočné informácie poskytnú aj zistenia z predchádzajúcich inšpekcií, pokiaľ sú vhodne analyzované, napr.:

- Odchýlky a iné zistenia zistené pri predchádzajúcich inšpekciách QA;
- Všetky ostatné odchýlky;
- Informácie o nedostatkoch spojených s danou činnosťou zistených pri predchádzajúcich kontrolách kvality (QC – quality control);
- Analýza príčin týchto udalostí, plán nápravných a preventívnych opatrení, ak bol implementovaný.

Ak už bolo zistené riziko pre dodržiavanie súladu so zásadami SLP, vedenie testovacieho pracoviska musí zabezpečiť kontrolu, či sú zavedené opatrenia, ktoré zmiernujú výskyt týchto rizík a ak by vznikli, odhalia ich. Takéto kontroly môžu znížiť riziko ohrozenia dodržiavania zásad SLP a znížiť frekvenciu alebo iný rozsah monitorovania QA. Znížené riziko sa ďalej uvádza ako „zvyškové riziko“.

Napríklad tam, kde sa skúmanky so vzorkami označujú ručne, zavedenie druhej kontroly kvality iným pracovníkom štúdie zvýši odhaliteľnosť chýb. V tom istom prípade použitím automatickej validovanej čítačky čiarových kódov sa zníži výskyt akýchkoľvek chýb a zníži sa riziko, že



výsledky budú pripísané nesprávnym vzorkám, takže v tomto kroku procesu sa môže znížiť frekvencia inšpekcií QA.

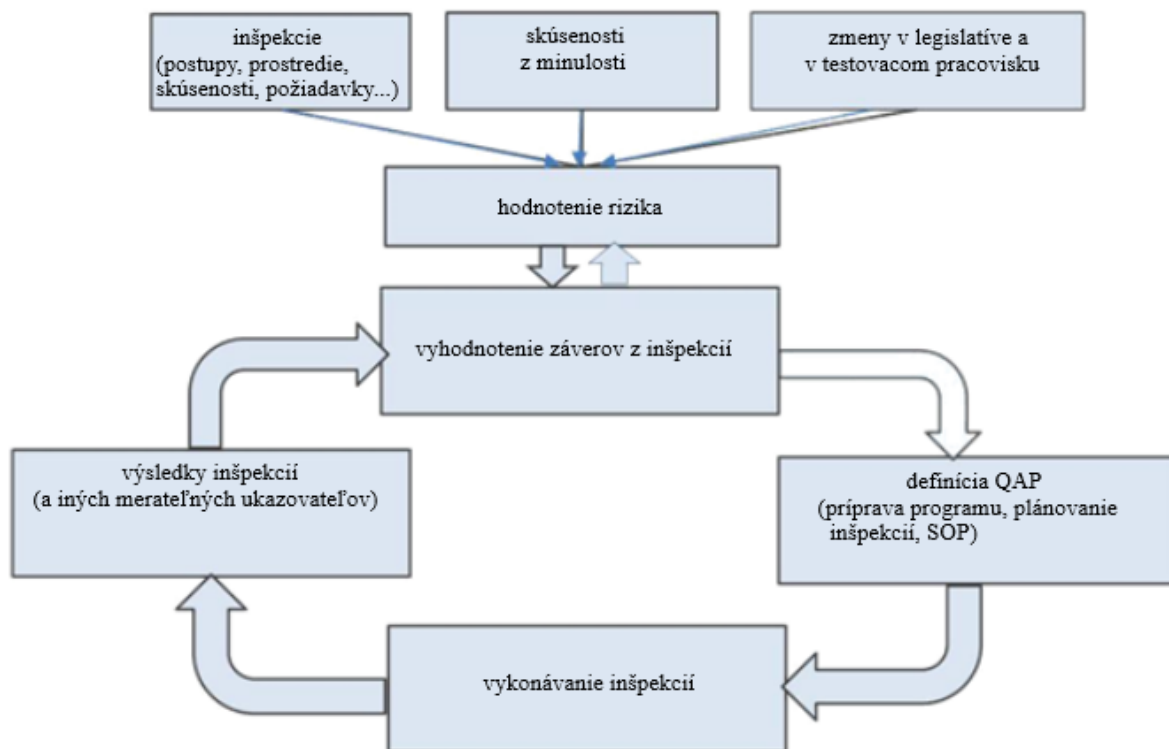
Proces hodnotenia rizika poskytne testovaciemu pracovisku informácie, ktoré identifikujú oblasti s najvyšším zvyškovým rizikom a tieto oblasti budú predmetom najčastejších inšpekcií QA. Oblasti, ktoré sa považujú za menej rizikové, sa budú tiež kontrolovať, ale frekvencia alebo rozsah inšpekcií sa môžu znížiť.

Riadenie rizík je nepretržitý proces a preto vedenie testovacieho pracoviska musí zabezpečiť implementáciu mechanizmu na pravidelné preskúmanie rizík a môže sem zahrnúť aj hodnotenie účinnosti programu zabezpečenia kvality. Očakáva sa, že pravidelné preskúmanie posilní a zlepší program zabezpečenia kvality založený na riziku. Proces hodnotenia môže brať do úvahy významné zmeny v rámci testovacieho pracoviska, ako je zvýšený objem prác, zavedenie nových technológií alebo postupov a zmien kľúčového personálu. Nové nariadenia a metodické smernice môžu tiež ovplyvňovať program zabezpečenia kvality. Závěry vyplývajúce z procesu pravidelného preskúmania možno použiť na aktualizáciu a posilnenie programu zabezpečenia kvality založeného na rizikách.

V prípade niektorých väčších testovacích pracovísk môže byť vhodné zvážiť riziká na úrovni oddelení alebo špecifických oblastí, čo by umožnilo rozdielne prístupy na jednotlivých úrovniach.

### **5.7.2.3. Životný cyklus hodnotenia rizika**

Obrázok 1. Životný cyklus programu zabezpečenia kvality založeného na riziku



Vyššie uvedený diagram znázorňuje cyklický charakter procesu riadenia rizík. Informácie z rôznych zdrojov sa vkladajú do pôvodného hodnotenia rizika takto:

- Identifikuje sa oblasť a rozsah inšpekcií: čo je rozsah toho, čo je potrebné kontrolovať, t.j. oblasti, systémy a činnosti používané pri vykonávaní štúdií SLP alebo podporných činností;
- Informácie získané zo skúseností (t. j. informácie získané z predchádzajúcich inšpekcií a iných zdrojov, ako sú napr. indikátory a merateľné ukazovatele), výsledky inšpekcií regulátora (napr. nedostatky pozorované monitorovacím orgánom na monitorovanie súladu so SLP), tiež môžu byť zvážené aj významné zmeny v rámci testovacieho pracoviska a v nariadeniach;
- Výstupom tohto hodnotenia rizík je program zabezpečenia kvality navrhnutý s väčším zameraním na oblasti s vyšším rizikom;
- Vykonávajú sa inšpekcie, ktoré časom generujú rôzne zistenia. Tieto zistenia spolu s ďalšími zdrojmi informácií, ako sú merateľné ukazovatele (metriky), informácie z externých zdrojov atď. sa vrátia späť do cyklu hodnotenia rizika vo fáze preskúmania rizika. To môže viesť k zmenám v pláne inšpekcií na základe aktualizovaného rizikového profilu.

Program zabezpečenia kvality založený na identifikácii a hodnotení rizík má pridanú hodnotu v tom, že sa zameria na oblasti, kde je najväčší potenciál pre vznik nesúladov. Zavedením procesov, ktoré hodnotia riziko a zvažujú vplyv chýb na štúdie, systémy alebo testovacie pracovisko ako celok, sa zlepši aj identifikácia a prevencia nedostatkov.

### 5.7.3 Overenie plánu štúdie

Cieľom overenia je zabezpečiť, aby sa v pláne štúdie nachádzali všetky informácie v súlade so zásadami SLP a posúdiť jeho zrozumiteľnosť a konzistentnosť. Overenie plánu štúdie musí byť definované v ŠPP a výsledky musia byť zdokumentované, napríklad správou z inšpekcie QA alebo akoukoľvek inou vhodnou dokumentáciou alebo záznamom.

Overenie plánu štúdie sa musí vykonať pred začiatkom štúdie, najneskôr pred dátumom začiatku experimentu.

Doplňky k plánu štúdie sa overujú rovnakým spôsobom ako plán štúdie.

Plán štúdie sa môže použiť aj pre plánovanie inšpekcií s použitím navrhovaného harmonogramu štúdie, aby sa zabezpečila dostupnosť pracovníkov QA. Identifikujú sa kritické fázy štúdie, ktoré sa budú kontrolovať, pokiaľ možno v spolupráci s vedúcim štúdie a tieto inšpekcie sa naplánujú.

QA si aspoň do ukončenia štúdie ponechá kópiu schváleného plánu štúdie a akýchkoľvek doplnkov. Okrem toho QA uchováva kópie alebo má prístup ku všetkým relevantným ŠPP platným v čase štúdie.

Ak sa pre krátkodobé štúdie používajú všeobecné plány štúdií, možno zvážiť pravidelné overovanie takýchto plánov na základe prístupu založeného na riziku, a nie systematicky pre každú štúdiu. Špecifické doplnky k takýmto plánom (napr. s podrobnosťami o testovanej látke a podmienkach jej uskladnenia alebo aplikácie do testovacích systémov, identita vedúceho štúdie a objednávateľa(ov), harmonogram štúdie) sa potom vydajú ako doplnkový dokument vyžadujúci si iba datovaný podpis vymenovaného vedúceho štúdie. Tieto doplnky špecifické pre štúdiu overí QA. Kombinácia všeobecného plánu štúdie a doplnku spoločne tvoria plán štúdie<sup>7</sup>.

### 5.7.4 Inšpekcie štúdií

Inšpekcie počas trvania celej štúdie vykonávajú pracovníci QA tak, aby každá štúdia SLP podliehala primeranej úrovni dohľadu nad zabezpečením kvality.

Harmonogram takýchto inšpekcií závisí od chronológie štúdie a súvisiacich rizík.

#### 5.7.4.1. Inšpekcie experimentálnych fáz

Výber experimentálnych fáz, ktoré budú podrobené inšpekcii, vykonávajú pracovníci QA. Inšpekcia má byť zameraná na činnosti, ktoré môžu predstavovať najväčšie riziko pre súlad štúdie. Vedecké postupy používané pri vykonávaní štúdií SLP môžu byť svojou povahou zložité. V dôsledku toho je nevyhnutné, aby fázy, ktoré sa majú kontrolovať, boli identifikované v spolupráci s vedúcim štúdie alebo iným odborným/technickým expertom, ktorý do hĺbky rozumie použitej metóde. To, čo predstavuje primeranú úroveň kontroly kvality štúdií, môže byť subjektívne a môže sa líšiť od štúdie k štúdiu v závislosti od dĺžky trvania a zložitosti. Je potrebné klásť dôraz na kontrolu činností, ktoré sú spojené s najvyšším rizikom, pričom kontrola činností, ktoré sa považujú za bežné, môže podliehať menej prísnemu režimu (pozri kap. 5.7.5 o inšpekciách testovacieho pracoviska a procesov).

Ak sa v každej štúdiu nekontrolujú všetky experimentálne fázy, konsolidované plánovanie inšpekcií jednotlivých fáz má byť usporiadané tak, aby za definované obdobie boli skontrolované všetky typy experimentálnych fáz.

<sup>7</sup> Pozn. prekl.: V prípade viacerých doplnkov k plánu štúdie musia byť tieto číslované.

Štúdie SLP môžu byť veľmi zložité a môžu sa vykonávať počas niekoľkých dní, týždňov, mesiacov alebo dokonca rokov. Rozhodovanie o počte rôznych činností, ktoré sa budú kontrolovať a frekvencii inšpekcií v priebehu štúdie si bude vyžadovať starostlivé zváženie. Jedným z aspektov, ktoré by sa nemali prehliadať, je riziko spojené s každou činnosťou. Napríklad, ak je činnosť v testovacom pracovisku nová alebo sa vykonáva veľmi zriedkavo, aj keď je dosť jednoduchá, je potrebné ju skontrolovať pri inšpekcii konkrétnej štúdie. Prípadne naopak, ak je činnosť pri vykonávaní štúdie komplexnej povahy, nemusí to nevyhnutne znamenať, že musí byť kontrolovaná s vysokou frekvenciou počas celého priebehu štúdie. Je vhodné zhodnotiť, či činnosť bola v minulosti problematická, alebo či bola vždy vykonávaná s veľmi malým množstvom problémov. V druhom prípade môže byť prijateľné kontrolovať činnosť vo veľmi nízkej frekvencii počas priebehu štúdie alebo ju zahrnúť ako súčasť plánu inšpekcie procesov.

Pojem „kritická fáza“ sa používa na označenie činností, ktoré sa považujú za nevyhnutné na udržanie kvality, platnosti a spoľahlivosti štúdie. Identifikácia kritických fáz štúdie je základom rozvoja efektívneho programu inšpekcií. Okrem činností, špecifických pre štúdiu opísaných v pláne štúdie, kritická fáza môže zahŕňať aj zastrešujúce postupy používané na vykonávanie a riadenie štúdie, napríklad predmetom inšpekcie môže byť návrh a nastavenie štúdie.

Na identifikáciu kritických fáz je potrebné zvážiť tieto body:

- Fáza, ktorá musí byť správne vykonaná, aby sa zabezpečila kvalita, platnosť a spoľahlivosť štúdie, sa kontroluje pri každej štúdii;
- Nezvyčajné alebo nové technické postupy: nové alebo zriedkavé činnosti sa kontrolujú pri každej štúdii (a nie inšpekciou procesu), kým sa nepovažujú za rutinné a opakujúce sa a kým sa nezíska dôvera k správne vykonávaniu tejto činnosti v súlade s predpismi;
- Nezvyčajná testovaná látka (svojou povahou alebo stavom).

Osobitná pozornosť sa má venovať zabezpečeniu toho, aby pracovníci QA mali špecifické znalosti a školenia týkajúce sa kontrolovaných kritických fáz (pozri kap. 5.6 o kvalifikácii QA).

Na zabezpečenie efektívneho posúdenia výkonu činností a komunikácie s kontrolovanými osobami je nevyhnutná fyzická prítomnosť pracovníkov QA na mieste, kde sa vykonáva kontrolovaná činnosť. S použitím iných technológií, ako sú video hovory predstavujúce alternatívu fyzickej prítomnosti, možno uvažovať len vo výnimočných situáciách (napr. zabezpečenie kontinuity činnosti alebo zdravotné a bezpečnostné dôvody). Použitie metód pozorovania na diaľku musí byť plne zhodnotené z hľadiska rizika, aby sa zabezpečilo, že poskytujú podobnú úroveň dohľadu ako fyzická kontrola. V rámci štúdie alebo záznamov QA musí byť k dispozícii dostatok podrobností na rekonštrukciu všetkých činností, aby QA mohli preukázať, že akýkoľvek postup použitý počas inšpekcií je primeraný.

Inšpekcie experimentálnych fáz zahŕňajú preverenie toho, že:

- Plán štúdie, jeho doplnky a príslušné ŠPP boli sprístupnené pracovníkom zúčastňujúcich sa štúdie na mieste, kde sa fáza uskutočňuje;
- Pracovníci zúčastňujúci sa štúdie sa riadia pokynmi v pláne štúdie, jeho doplnkami a štandardnými pracovnými postupmi.

Inšpekcie experimentálnych fáz sú príležitosťou na kontrolu spôsobu, akým pracovníci štúdie zaznamenávajú prvotné (primárne) údaje.

Kontrolovať možno aj zdroje použité v experimentálnej fáze (napr. príslušná kvalifikácia pracovníkov zúčastňujúcich sa štúdie, kalibrácia a údržba prístrojov alebo zariadení, údržba testovacích systémov atď.).

#### **5.7.4.2. Inšpekcia správ zo štúdií**

Všetky záverečné správy zo štúdií, pre ktoré je deklarované dodržiavanie súladu so zásadami SLP, musia byť skontrolované pracovníkmi QA.

Cieľom inšpekcie záverečnej správy zo štúdie je určiť, či:

- Štúdia bola vypracovaná v súlade s plánom štúdie, jeho doplnkami a ŠPP; akékoľvek zistené nezrovnalosti so zásadami SLP, plánom štúdie, jeho doplnkami a štandardnými pracovnými postupmi boli zdokumentované ako odchýlky od týchto pokynov a oznámené priamo vedúcemu štúdie a ich vplyv bol zdokumentovaný;
- Záverečná správa zo štúdie presne opisuje metódy a štandardné pracovné postupy použité v štúdiu;
- Vykazované výsledky presne a úplne zodpovedajú primárnym - prvotným údajom;
- Záverečná správa zo štúdie obsahuje všetky prvky, ktoré sú požadované zásadami SLP a všetky, ktoré sú požadované v pláne štúdie a jeho doplnkoch;
- Záverečná správa zo štúdie je jednoznačná;
- Nahlásené udalosti (odchýlky) sú overiteľné z presných záznamov a prvotných údajov.

Aby inšpekcia záverečnej správy splnila svoj účel, pracovníci QA musia mať k dispozícii prvotné údaje, ďalšie materiály zo štúdie a všetku dokumentáciu o podmienkach prostredia a zdrojoch štúdie.

Odporúča sa vykonať inšpekciu správy zo štúdie po zhromaždení všetkých prvotných údajov, dokončení všetkých príslušných kontrol kvality (pozri kap. 5.11.5), ak sa už neplánujú žiadne veľké zmeny a pripomienky od objednávateľa štúdie, ak nejaké boli, už boli vedúcim štúdie doriešené. Postupy musia byť nastavené tak, aby bola QA informovaná o všetkých doplnkoch alebo zmenách vykonaných v správe zo štúdie po inšpekcii QA (pozri kap. 5.7.8.3).

Ak časti záverečnej správy zo štúdie vydávajú odborníci v testovacom pracovisku (napr. histopatologická správa, správa z bioanalýzy), môžu byť predmetom cielených inšpekcií v poslednej fáze ich finalizácie alebo sú kontrolované QA ako súčasť finalizácie záverečnej správy kombinovanej štúdie.

Doplňky k správe zo štúdiu sa majú kontrolovať rovnakým spôsobom ako správa zo štúdie.

V prípade krátkodobých štúdií môže byť vhodné pripraviť jednu všeobecnú správu zo štúdie, ktorá obsahuje väčšinu všeobecných informácií požadovaných v takejto správe, takúto všeobecnú správu zo štúdie musí pravidelne kontrolovať QA. Obdobie medzi každou takouto inšpekciou sa definuje na základe analýzy rizika. Doplnky k všeobecným správam zo štúdií špecifické pre štúdiu (napr. s podrobnosťami o testovanej látke a podmienkach jej podávania alebo aplikácie na testovací systém, totožnosť vedúceho štúdie a objednávateľa(ov), výsledky štúdie, vyhlásenie o súlade so SLP vedúceho štúdie a vyhlásenie QA) sa potom vydajú ako doplnok k správe zo štúdie. Tieto doplnky špecifické pre štúdiu musia byť systematicky

kontrolované QA. Kombinovaný dokument – všeobecná správa zo štúdie a doplnok k štúdiu – tvorí spolu jedinečnú správu zo štúdie.

Postupy QA na kontrolu prvotných údajov musia byť definované v ŠPP. Inšpekcia prvotných údajov sa môže vykonať v rôznych fázach štúdie; môže sa začať počas vykonávania štúdie, napr. záznamy môže preskúmať QA počas experimentálnych fáz štúdie alebo počas inšpekcií procesov. Záverečná kontrola prvotných údajov sa vykonáva vo fáze návrhu záverečnej správy, keď sa zhromaždia všetky prvotné údaje, ukončia sa všetky kontroly kvality prvotných údajov a už sa neočakávajú žiadne väčšie zmeny. Kvalita, integrita a úplnosť prvotných údajov sa overí s prihliadnutím na tieto skutočnosti:

- Všetky prvotné údaje majú byť generované tak, aby boli v súlade s požiadavkami zásad SLP;
- Formát záznamu prvotných údajov je možné zachovať;
- V prípade veľkého množstva prvotných údajov sa môže na základe analýzy rizika určiť, či možno zaviesť postupy na definovanie minimálneho percenta alebo veľkosti vzorky alebo objemu prvotných údajov, ktoré sa majú v štúdiu skontrolovať. Ak sa tieto postupy zavedú, musia zahŕňať pravidlá výberu vzoriek prvotných údajov (náhodne alebo nie) a pokyny, ako postupovať v prípade zistenia chýb;
- Úpravy prvotných údajov musia byť správne podpísané, označené dátumom a odôvodnené; pozornosť sa venuje zdôvodneniam zmien, najmä tým, ktoré sa neuskutočnili ihneď po pôvodnom zapísaní alebo získaní údajov; v prípade elektronických prvotných údajov je potrebné doložiť aj preskúmania záznamu audit trail;
- Rozsah inšpekcie prvotných údajov môže zvažovať aj iné spôsoby kontroly kvality vrátane akýchkoľvek zistených trendov.

Rozsah kontroly prvotných údajov môže byť založený na hodnotení rizika a môže závisieť od povahy a vlastností systémov používaných na zaznamenávanie, generovanie, analýzu, prenos a uchovávanie prvotných údajov zo štúdie.

QA môže použiť na označenie kontroly prvotných údajov pečiatky alebo značky so špecifickým farebným perom QA, napríklad buď na samotných prvotných údajoch, alebo na kópiách prvotných údajov. Takéto postupy sa neodporúčajú, ale ak sa používajú, takéto značky nesmú prekrývať ani meniť pôvodné prvotné údaje.

QA nemôže opravovať ani meniť žiadne prvotné údaje.

### **5.7.5 Inšpekcie testovacieho pracoviska a procesov**

Inšpekcie pracoviska a procesov sa vykonávajú nezávisle od konkrétnych štúdií. Účelom týchto pravidelných inšpekcií je overiť, či fázy štúdie alebo postupy alebo systémy relevantné pre štúdie sú v súlade so SLP a platnými štandardnými pracovnými postupmi.

#### **5.7.5.1. Inšpekcie procesov**

Inšpekcie procesov sú určené na monitorovanie činností, ktoré sa vykonávajú pravidelne a pri každom vykonávaní sa výrazne nelíšia. Inšpekcie procesu umožňujú QA dohľad nad činnosťami vykonávanými v rámci viacerých štúdií a zároveň minimalizujú zdroje potrebné pre činnosť QA.

Inšpekcie procesov majú potvrdiť, že činnosť, ktorá je pozorovaná pri inšpekcii, sa rovnako vykonáva pri bežnej rutinej činnosti. Typy činností, ktoré môžu spadať do rozsahu programu inšpekcií procesov, je možné voľne si určiť. Pracovníci QA v spolupráci s vedúcimi štúdií alebo inými pracovníkmi testovacieho pracoviska musia určiť, ktoré činnosti môžu byť kontrolované inšpekciou procesu. Procesy, na ktoré sa môže vzťahovať tento typ inšpekcií, môžu zahŕňať napríklad podávanie testovanej látky definovaným druhom zvierat definovanou cestou, odber vzoriek, očkovanie bunkových línií a postupy prípravy vzoriek.

QA musí rozhodnúť, ako často sa bude daná činnosť kontrolovať. Pri rozhodovaní o tom, ako často sa má proces kontrolovať je potrebné vziať do úvahy dôsledky na dodržanie súladu so SLP v prípade zlyhania procesu. Každý proces sa posudzuje prípad od prípadu a odôvodnenie frekvencie inšpekcií sa zdokumentuje.

Na stanovenie vhodnej frekvencie inšpekcií možno použiť množstvo faktorov. Tie zahŕňajú riziká spojené s kontrolovanou činnosťou, históriu dodržiavania predpisov v minulosti, postupy kontroly kvality a kritickosť činnosti pre výsledok štúdie alebo pre činnosť testovacieho pracoviska (pozri kap. 5.7.2.2 o hodnotení rizika).

Aby program inšpekcií procesov fungoval efektívne, musí sa brať do úvahy niekoľko rôznych faktorov. Frekvencia a zložitosť činností je dôležitým určujúcim faktorom, iné úvahy môžu zahŕňať počet pracovníkov, ktorí vykonávajú činnosti a ich skúsenosti s nimi. Riziko spojené s neskúseným pracovníkom vykonávajúcim činnosť môže byť väčšie ako riziko spojené so skúseným pracovníkom vykonávajúcim rovnakú činnosť. Jednou z kľúčových výziev pre program inšpekcií procesov je zabezpečiť, aby to, čo je pozorované, reprezentovalo to, čo sa skutočne deje.

Kombinácia programov inšpekcií štúdie a inšpekcií procesov je prijateľnou praxou a poskytuje QA možnosť sústrediť zdroje tak, aby boli vysokorizikové činnosti spojené so štúdiou kontrolované s vysokou frekvenciou, zatiaľ čo činnosti považované za menej rizikové môžu byť predmetom pravidelného preskúmania.

Je potrebné zvážiť zhodu činností vykonávaných pre rôzne štúdie. Napríklad, ak je príprava vzorky pre jeden typ štúdie veľmi podobná príprave vzorky pre iný typ štúdie, potom môže byť vhodné vykonať inšpekciu procesu, ktorá hodnotí prípravu vzorky, ale nerozlišuje typy štúdie. To isté môže platiť pre mnohé rutinné činnosti, ktoré sú spoločné pre niekoľko rôznych typov štúdií.

#### **5.7.5.2. Inšpekcie testovacieho pracoviska**

Inšpekcie pracoviska pokrývajú všeobecne vybavenie a činnosti v rámci testovacieho pracoviska.

Inšpekcie pracoviska sa vykonávajú preto, aby sa zabezpečilo, že zariadenia sú vhodné na zamýšľaný účel a sú udržiavané na uspokojivej úrovni. Okrem toho, inšpekcie pracoviska môžu zahŕňať aj všeobecné činnosti, ktoré nie sú špecifické pre štúdiu. Napríklad údržba a pravidelná kalibrácia zariadení môže byť zahrnutá do inšpekcií pracoviska.

Rozsah inšpekcií na pracovisku má zahŕňať (ak je to relevantné), ale nie je obmedzené len na nasledovné:

- vedenie testovacieho pracoviska, organizačnú štruktúru,
- školenia a riadenie pracovníkov,

- proces riadenia štúdií a úlohy vedúceho štúdie a pracovníkov podieľajúcich sa na štúdií,
- všeobecný proces vykonávania štúdií, životný cyklus prvotných údajov,
- inštalácia a údržba vhodných zariadení,
- primeranosť, údržba a kalibrácia zariadení,
- validácia, používanie a údržba počítačových systémov,
- nakladanie s testovacími systémami,
- nakladanie s testovanými a referenčnými látkami a ich charakterizácia,
- nakladanie s činidlami a inými materiálmi,
- riadenie dokumentácie ŠPP,
- archivácia,
- subdodávatelia, poskytovatelia služieb a dodávatelia, ktorí môžu mať vplyv na štúdie SLP (pozri kap. 5.11.7).

Frekvencia, povaha a rozsah inšpekcií testovacieho pracoviska sa riadi zdokumentovaným hodnotením rizika; napr. bolo by rozumné zaradiť činnosť ako nízkorizikovú, ak sa v priebehu niekoľkých cyklov inšpekcie nezistili žiadne nesúlady. Naopak, vysokorizikové činnosti majú byť spojené s častejšími dôkladnejšími inšpekciami testovacieho pracoviska (pozri kap. 5.7.2.2).

Pri hodnotení rizika sa zväži, ako nezávisle fungujú rôzne oblasti SLP v rámci toho istého testovacieho pracoviska. Ak sa dve oddelenia riadia rôznymi postupmi na splnenie rovnakej úlohy alebo je úroveň kritickosti v rámci daného oddelenia pre rovnakú úlohu odlišná, potom riziko spojené s úlohou vykonanou v jednej časti pracoviska nemôže byť použité na riadenie hodnotenia rizík v druhej časti.

#### **5.7.6 Overovanie riadenia programu zabezpečenia kvality**

Rovnako ako v prípade akýchkoľvek iných činností, na ktoré sa vzťahujú zásady SLP a keďže program zabezpečenia kvality je základným kameňom systému na zabezpečenie súladu so SLP v testovacom pracovisku, fungovanie programu zabezpečenia kvality musí podliehať kontrole vedením testovacieho pracoviska. Preto vedenie testovacieho pracoviska musí mať zavedené procesy na overenie účinnosti programu zabezpečenia kvality a mať ho pod neustálou kontrolou. Vedenie testovacieho pracoviska musí mať zavedený interný postup hodnotenia a nemôže sa spoliehať len na výsledky externého auditu alebo inšpekcie regulačného orgánu. Takéto hodnotenie možno získať napríklad kontrolou vykonaných inšpekčných činností oproti plánu inšpekcií a analýzou trendov zistených nesúladov pracovníkmi QA.

Na overenie plnenia programu zabezpečenia kvality sa môže vykonať inšpekcia činností QA. Ak je zamýšľané vykonávať pravidelnú kontrolu programu zabezpečenia kvality, túto musí vykonávať osoba vhodne vyškolená a nezávislá od SLP QA.

Vo všetkých prípadoch pracovníci QA aj vedenie testovacieho pracoviska musia byť schopní zdôvodniť metódy použité na vykonávanie a dohľad nad programom inšpekcií.

#### **5.7.7 Materiál požadovaný pri vykonávaní inšpekcií**

Pre plánovanie a výkon inšpekcií musia pracovníci QA dostať na požiadanie k dispozícii nasledujúce materiály (neúplný zoznam):



- aktuálna verzia základného plánu (Master Schedule);
- plány štúdií a ich prípadné doplnky;
- všetky príslušné platné ŠPP;
- všetky materiály vytvorené počas štúdie (napr. prvotné údaje, vzorky, iné materiály, uchovávaná vzorka testovanej látky);
- prístup k prvotným údajom vrátane údajov generovaných počítačovými systémami;
- dokumentácia o podmienkach prostredia počas štúdie a použitých zdrojoch, pracovníkoch a ich školeniach, správy z validácie počítačových systémov (vrátane validácie tabuľkových procesorov).

## 5.7.8 Správy z inšpekcie QA

### 5.7.8.1. Správa z inšpekcie

Správa z inšpekcie musí obsahovať výsledky kontroly:

- podrobnosti o rozsahu inšpekcie;
- použité normy (napr. zásady SLP a/alebo plán štúdie a jeho doplnky a/alebo SOP), ak by mohlo dôjsť k nedorozumeniu;
- dátumy inšpekcie;
- v prípade inšpekcie štúdií, úplnú identifikáciu štúdie;
- podrobnosti o charaktere kontrolovaných oblastí a/alebo činností. Používanie kontrolných zoznamov s bodmi, ktoré má audítor overiť a vyplniť, je užitočným nástrojom, nemôže však brániť audítorovi prispôbiť si rozsah inšpekcie;
- výsledky inšpekcie: zistené zistenia musia byť jasne a zrozumiteľne opísané, aby im porozumeli auditované osoby
- meno(á), podpis audítora(ov) a dátum vydania správy z inšpekcie.

Správa z inšpekcie má byť natoľko podrobná, aby zabezpečila presné zaznamenanie vykonanej kontroly a musí sa uchovávať.

### 5.7.8.2. Oznamovanie výsledkov inšpekcií

QA bezodkladne písomne oznámi výsledky inšpekcie štúdie vedeniu testovacieho pracoviska a vedúcemu štúdie. Môžu nastať prípady, keď nie je možné súčasné zaslanie všetkým príjemcom, ale akékoľvek oneskorenie je potrebné obmedziť na minimum, zdôvodniť a zdokumentovať.

Výsledky inšpekcií testovacieho pracoviska sa oznamujú vedeniu testovacieho pracoviska. Všetci vedúci štúdií v rámci organizácie majú byť včas informovaní o výsledkoch každej inšpekcie testovacieho pracoviska, aby posúdili potenciálne možný vplyv na súlad ich štúdií.

Výsledky inšpekcie procesu sa oznamujú vedeniu testovacieho pracoviska a všetkým príslušným vedúcim štúdií. Správy z inšpekcií sú bezodkladne zaslané vedeniu testovacieho pracoviska a vedúcemu štúdie zodpovednému za kontrolovanú štúdiu. Vedúci štúdií zodpovední za štúdie, ktoré zahŕňajú rovnaký proces ako ten, na ktorý sa vzťahuje inšpekcia, musia byť informovaní o všetkých významných zisteniach.

Dátum, kedy bolo vedenie testovacieho pracoviska a vedúci štúdie s každou správou z inšpekcie oboznámení sa zaznamenáva a tieto záznamy sa uchovávajú.

V prípade, že boli nájdené zistenia, ktoré by mohli ohroziť súlad štúdií alebo testovacieho pracoviska so zásadami SLP, dôrazne sa odporúča okamžite oznámiť takéto zistenia ešte pred vydaním oficiálnej správy z inšpekcie.

### **5.7.8.3. Reakcie na správu z inšpekcie**

Vedúci štúdie musí zabezpečiť, aby sa riešili zistenia identifikované počas inšpekcie štúdie alebo inšpekcie procesu. Vedenie testovacieho pracoviska musí zabezpečiť, aby sa riešili zistenia identifikované počas inšpekcie testovacieho pracoviska. Maximálne časové obdobie na odstránenie zistení môže byť definované v ŠPP, aby sa zabezpečila včasná reakcia.

Pre inšpekcie súvisiace so štúdiou (inšpekcia štúdie alebo inšpekcia relevantného procesu) musí vedúci štúdie:

- Zabezpečiť, aby boli poskytnuté odpovede na zistenia QA;
- Rozhodnúť o nápravných opatreniach na odstránenie zistení;
- Navrhnuť harmonogram opatrení tak, aby bolo zabezpečené, že zistenia súvisiace so štúdiou budú odstránené ešte v priebehu štúdie;
- Posúdiť vplyv zistení QA na platnosť štúdie (štúdií).

Ako reakcia na správu z inšpekcie sa navrhnu nápravné a preventívne opatrenia, aby sa predišlo opätovnému výskytu zistení.

Ak je to relevantné, vedenie testovacieho pracoviska schváli návrhy opatrení predložené vedúcim štúdie v prípade, že sa vyžaduje zapojenie vedenia testovacieho pracoviska (napr. implementácia nových zdrojov, úprava ŠPP).

Odpovede na správy z inšpekcií sa posielajú naspäť QA, aby:

- QA mohla overiť, či sa riešia všetky zistenia z inšpekcie;
- QA môže vyhodnotiť navrhované riešenia z hľadiska súladu so zásadami SLP.

Pri inšpekcií záverečnej správy zo štúdie sa musia stanoviť postupy, aby bola QA oboznámená so všetkými doplnkami alebo zmenami vykonanými v údajoch zo štúdie a v správe počas obdobia inšpekcie. QA zabezpečí, aby sa všetky otázky, nastolené v rámci inšpekcie QA, primerane riešili v záverečnej správe zo štúdie a že sa v správe zo štúdie už potom nevykonajú žiadne zmeny, ktoré by si vyžadovali doplnkovú inšpekciu.

Akékoľvek opravy zistení, ktoré môžu ohroziť súlad štúdie so SLP, sa musia vykonať pred vydaním vyhlásenia QA v záverečnej správe zo štúdie.

### **5.7.9 Vyhlásenie QA**

Zásady SLP vyžadujú, aby záverečná správa zo štúdie obsahovala podpísané vyhlásenie QA, v ktorom sú uvedené typy inšpekcií a ich dátumy vykonania, vrátane fázy (fáz) štúdie, ktorá bola kontrovaná a dátumy, kedy boli výsledky inšpekcií nahlásené vedeniu testovacieho pracoviska a vedúcemu štúdie, prípadne vedúcemu čiastkovej štúdie. Musia byť zavedené postupy, ktoré zabezpečia, že toto vyhlásenie odzrkadľuje akceptáciu vyhlásenia vedúceho štúdie o súlade so zásadami SLP zo strany QA a že toto vyhlásenie je relevantné pre vydanú záverečnú správu zo štúdie.

Toto vyhlásenie tiež slúžilo na potvrdenie, že záverečná správa zo štúdie odráža prvotné údaje.

Pred podpísaním tohto vyhlásenia, sa QA ubezpečí, že všetky otázky vznesené pri QA inšpekciách boli primerane riešené v záverečnej správe zo štúdie, že boli odstránené všetky odhalené nedostatky, ktoré mohli ohroziť súlad štúdie so zásadami SLP a že nedošlo k žiadnym zmenám v správe zo štúdie, ktoré by si vyžadovali ďalšiu inšpekciu.

Za to, aby v záverečnej správe bolo doložené vyhlásenie QA, zodpovedá vedúci štúdie.

Akúkoľvek opravu alebo doplnenie záverečnej správy zo štúdie (napr. dodatok k záverečnej správe) musí skontrolovať QA. Potom je potrebné poskytnúť revidované alebo dodatočné vyhlásenie o zabezpečení kvality, v ktorom sa prinajmenšom uvádza vykonanie inšpekcie dodatku.

Formát vyhlásenia QA bude špecifický podľa typu správy zo štúdie. Vyhlásenie QA musí obsahovať:

- úplnú identifikáciu štúdie;
- druhy inšpekcií a ich dátumy;
- fáza (fázy) kontrolovanej štúdie;
- dátum(y) nahlásenia výsledkov inšpekcie vedúcemu štúdie a TFM;
- vyhlásenie, ktoré potvrdzuje, že záverečná správa o štúdiu odráža prvotné údaje;
- dátum a podpis QA a identitu a funkciu podpisujúceho.

Vyhlásenie QA musí preukázať, že pre štúdiu sa vykonal primeraný počet inšpekcií, ktoré brali do úvahy aj inšpekcie procesov a pravidelných inšpekcií testovacieho pracoviska.

Overenie plánu štúdie a prípadne overenie akýkoľvek doplnkov k plánu štúdie môžu byť zahrnuté vo vyhlásení QA.

Odporúča sa, aby vyhlásenie QA bolo podpísané len vtedy, ak je v súlade s vyhlásením vedúceho štúdie o dodržiavaní zásad SLP. Zostáva zodpovednosťou vedúceho štúdie zabezpečiť, aby všetky oblasti nesúladu so zásadami SLP boli identifikované v záverečnej správe zo štúdie.

Vyhlásenie QA musí byť podpísané a označené dátumom. Zásady SLP neobmedzujú túto zodpovednosť na konkrétneho pracovníka QA, napríklad vedúceho oddelenia zabezpečenia kvality alebo audítora záverečnej správy zo štúdie. Osoba, ktorá podpisuje vyhlásenie, musí mať príslušné školenie, aby vedela overiť, či inšpekcie opísané vo vyhlásení QA sú presné a odzrkadľujú program zabezpečenia kvality pre štúdiu. Niektoré orgány monitorujúce súlad so SLP odporúčajú, aby vyhlásenie QA podpísal pracovník QA, ktorý skontroloval záverečnú správu zo štúdie, aby sa plne zabezpečila a prevzala zodpovednosť že záverečná správa zo štúdie presne a úplne odráža prvotné údaje. Postupy na zostavenie vyhlásenia a zodpovednosť za podpísanie vyhlásenia musia byť opísané v štandardných pracovných postupoch pre QA.

Ak je vyhlásenie QA podpísané a datované elektronicky, vedenie testovacieho pracoviska zabezpečí, aby bol elektronický podpis rovnocenný s vlastnoručným podpisom a jeho pravosť bola nesporná. Aby bolo možné uznať elektronický podpis z právneho hľadiska, úroveň požadovanej kontroly je definovaná tam, kde je to relevantné, miestnymi predpismi.

Účelom vyhlásenia QA je preukázať primerané pokrytie činností v oblasti zabezpečenia kvality. V dôsledku toho môže neúplné vyhlásenie QA viesť k zamietnutiu štúdie prijímačými orgánmi, keď sa predkladá na regulačné rozhodnutia.

## **5.8 QA v MULTICENTROVÝCH ŠTÚDIÁCH**

Činnosť QA v multicentrových štúdiách musí byť starostlivo naplánovaná a organizovaná tak, aby sa zabezpečil celkový súlad štúdie so zásadami SLP. Pretože je viac testovacích miest ako jedno, môžu nastať problémy s viacerými manažmentami a programami QA.

V prípade multicentrovej štúdie vedenie testovacieho pracoviska (TFM) zabezpečí jasné rozdelenie zodpovedností a efektívnu komunikáciu medzi všetkými stranami zapojenými do vykonávania štúdie. To bude zahŕňať objednávateľa, QA testovacieho pracoviska (hlavný QA), vedúceho štúdie a z každého testovacieho miesta manažment, vedúceho (ich) čiastkovej štúdie, pracovníkov podieľajúcich sa na štúdiu a QA testovacieho miesta. Komunikácia medzi vedúcim štúdie a/alebo vedúcim čiastkovej štúdie a pracovníkmi QA podieľajúcimi sa na štúdiu je rozhodujúca pre zabezpečenie primeranej kontroly jednotlivých činností v štúdiu pracovníkmi QA.

Vedenie testovacieho pracoviska zväzi návrh multicentrovej štúdie tak, aby sa zabezpečila primeraná kontrola kvality. Očakáva sa, že opatrenia na primerané zabezpečenia kvality multicentrovej štúdie sú zdokumentované.

### **5.8.1 Hlavný QA**

Vedenie testovacieho pracoviska určí hlavného QA, ktorý preberá celkovú zodpovednosť za zabezpečenie kvality celej multicentrovej štúdie a informuje o jeho vymenovaní všetky testovacie miesta.

Hlavný QA je zvyčajne QA testovacieho pracoviska.

Hlavný QA, rovnako ako vedúci štúdie, musia byť oboznámení s tým, či sú všetky testovacie miesta uznané certifikátom ako SLP pracoviská (GLP compliance status).

Hlavný QA spolupracuje s QA na jednotlivých testovacích miestach, aby sa zabezpečilo primerané zabezpečenie inšpekcií QA počas celej štúdie. Osobitná pozornosť sa venuje činnostiam a dokumentácii týkajúcej sa komunikácie medzi testovacími miestami. Zodpovednosti za činnosti QA na jednotlivých testovacích miestach sa musia určiť ešte pred začatím experimentálnej časti na týchto miestach.

Vedúci QA zabezpečí kontrolu súladu plánu štúdie a záverečnej správy zo štúdie s požiadavkami zásad SLP. QA inšpekcia záverečnej správy zo štúdie musí zahrnúť aj kontrolu, či boli do záverečnej správy zapracované správy vedúceho/vedúcich čiastkovej štúdie(-i) (vrátane dôkazov o činnosti QA na testovacom mieste). Hlavný QA zabezpečí, aby bolo pripravené vyhlásenie QA týkajúce sa práce vykonanej v rámci testovacieho pracoviska vrátane zahrnutia alebo odkazu na vyhlásenia QA zo všetkých testovacích miest.

### **5.8.2 QA na testovacích miestach**

Vedenie testovacieho pracoviska musí zabezpečiť primerané monitorovanie zabezpečenia kvality každého testovacieho miesta. Zodpovednosť za to nesie QA testovacieho miesta alebo hlavný QA z testovacieho pracoviska.

Vedenie každého testovacieho miesta je zodpovedné za zabezpečenie primeranej kvality za časť štúdie vykonanej na ich mieste. QA na každom testovacom mieste verifikuje časti plánu štúdie, ktoré sa týkajú činností, vykonávaných na ich testovacom mieste. Testovacie miesto uchováva

kópiu schváleného plánu štúdie a doplnkov k plánu štúdie najmenej do ukončenia svojej fázy štúdie.

QA testovacieho miesta vykonáva inšpekciu prác súvisiacich so štúdiou na svojom pracovisku podľa svojich vlastných QA ŠPP, pokiaľ to hlavný QA nepožaduje inak, a oznamuje všetky výsledky inšpekcie bezodkladne písomne vedúcemu čiastkovej štúdie, vedeniu testovacieho miesta, vedúcemu štúdie, vedeniu testovacieho pracoviska a hlavnému QA.

Správy z inšpekcií testovacieho pracoviska a inšpekcií procesov vykonaných na testovacom mieste nemusia byť odovzdané vedúcemu štúdie, pokiaľ ich výsledky neohrozia dodržiavanie súladu so zásadami SLP kontrolovanej fázy štúdie. Vedúci štúdie a hlavný QA si môžu vyžiadať informácie o inšpekciách testovacieho pracoviska a inšpekciách procesov, aby sa uistili, že na testovacom mieste sa vykonali primerané kontroly kvality.

QA testovacieho miesta musí skontrolovať príspevok vedúceho čiastkovej štúdie k správe zo štúdie podľa vlastných ŠPP pre QA na testovacom mieste, pokiaľ to hlavný QA nepožaduje inak, a poskytnúť vyhlásenie týkajúce sa činností QA na testovacom mieste.

Vedúci štúdie konzultuje s vedúcim čiastkovej štúdie o zisteniach QA testovacieho miesta, ak je to potrebné. Všetka komunikácia medzi vedúcim štúdie, vedúcim čiastkovej štúdie a QA testovacieho miesta vo vzťahu k týmto zisteniam musí byť zdokumentovaná.

### **5.8.3 Zdieľanie úloh QA**

Ak sú úlohy QA rozdelené medzi hlavného QA a QA na testovacom mieste, potom je, minimálne pre nasledujúce oblasti, potrebné uzavrieť dohody o tom, kto bude zodpovedný za:

- Overenie časti plánu štúdie a jeho prípadných doplnkov, ktoré opisujú fázy štúdie;
- Inšpekciu delegovaných experimentálnych fáz štúdie;
- Inšpekciu prvotných údajov z fázy štúdie vykonanej na testovacom mieste, čiastkovej správy a akýchkoľvek doplnkov v delegovanej experimentálnej fáze;
- Kontrolu textu týkajúceho sa delegovanej experimentálnej fázy v správe zo štúdie, ak neexistuje čiastková správa z experimentálnej fázy.

Program kontroly kvality musí byť zdokumentovaný. Úroveň očakávaných podrobností musí byť primeraná špecifikám pri zdieľaní úloh QA.

Keď vedúci čiastkovej štúdie vydá čiastkovú správu a QA testovacieho miesta ju skontroluje, hlavný QA určí, či bude potrebná aj dodatočná inšpekcia čiastkovej správy a rozsah tejto inšpekcie. Hlavný QA môže zvážiť, že kontrola dôležitých častí čiastkovej správy bude súčasťou hodnotenia dodržiavania súladu so zásadami SLP testovacieho miesta testovacím pracoviskom.

### **5.8.4 Vyhlásenie QA v multicentrových štúdiách**

Vyhlásenie QA v záverečnej správe multicentrovej štúdie musí obsahovať všetky relevantné inšpekcie QA vykonané v testovacom pracovisku a testovacích miestach.

Možností ako zahrnúť vyhlásenie (vyhlásenia) QA do záverečnej správy z multicentrovej štúdie je viacero:

- Inšpekcie na testovacom mieste sú uvedené vo vyhlásení QA príslušného testovacieho miesta v čiastkovej správe, ktorá je prílohou záverečnej správy zo štúdie; vyhlásenie QA testovacieho miesta sa riadi rovnakými pravidlami ako vyhlásenie QA klasickej štúdie;

vyhlásenie vypracované hlavným QA v záverečnej správe sa môže odvolávať na vyhlásenie(ia) QA testovacieho miesta;

- Inšpekcie na testovacom mieste sú uvedené vo vyhlásení QA testovacieho miesta, dodané sú hlavnému QA a ten ich uvedie v celkovom vyhlásení QA v záverečnej správe štúdie.

## **5.9 ŠPP PRE QA**

Plánovanie, organizovanie, vykonávanie, dokumentovanie a podávanie správ ako súčasť programu zabezpečenia kvality musí byť opísané v štandardných pracovných postupoch (ŠPP) schválených vedením testovacieho pracoviska. V ŠPP môže byť uvedené:

- Definícia rôznych typov inšpekcií: inšpekcia štúdie, inšpekcie procesu a inšpekcia testovacieho pracoviska;
- Požiadavka, že každá štúdia musí byť kontrolovaná a ktoré časti každej štúdie, ako minimum, sa majú kontrolovať;
- Rozsahy inšpekcií a v prípade potreby ich zoznam;
- Pre každý rozsah inšpekcie podrobný opis oblasti, ktorá má byť pokrytá a do akej hĺbky overená;
- Plánovanie a harmonogram inšpekcií, ktoré majú byť preverené:
  - dostupnosť aktuálneho základného plánu (Master Schedule);
  - kritériá výberu experimentálnych fáz, ktoré sa majú v štúdiu kontrolovať;
  - definovanie kritickej fázy;
  - identifikácia experimentálnych fáz štúdie, ktoré môžu byť preverené inšpekciou procesu;
  - frekvencie periodických inšpekcií a spôsob stanovenia ich frekvencie a prípadne parametre prístupu založeného na hodnotení rizika;
  - dostupné nástroje na zabezpečenie plnenia programu QA a sledovanie jeho realizácie, vrátane ustanovení na zabezpečenie toho, že všetky procesy sú pravidelne kontrolované;
  - dostupné nástroje na posúdenie pracovnej vyťaženia QA;
- Výkon inšpekcie: všetky časti inšpekcie od prípravy až po vydanie správy z inšpekcie musia byť v postupoch opísané; v závislosti na rozsahu možno opísať konkrétne činnosti, ktoré sa majú počas inšpekcie preskúmať;
- Dokumentácia a podávanie správ o výsledkoch inšpekcie: musí byť definovaný maximálny čas medzi ukončením inšpekcie a vydaním správy z inšpekcie; možno priložiť aj formulár správy z inšpekcie, ktorý bude vyplnený;
- Mechanizmus zasielania správ z inšpekcií vedeniu testovacieho pracoviska a vedúcemu štúdie, lehoty na odpoveď;
- Postup riešenia nezhôd medzi QA a kontrolovanými osobami;
- Proces overovania odstránenia nezhôd na základe výsledkov inšpekcie;
- Pravidlá vydávania vyhlásení QA k záverečnej správe zo štúdie;
- Spôsob podávania správ vedeniu testovacieho pracoviska o schopnosti programu zabezpečenia kvality zaistiť svoju úlohu v zabezpečení súladu so zásadami SLP štúdií a testovacieho pracoviska a spôsob, ako bude vedenie testovacieho pracoviska overovať plnenie programu zabezpečenia kvality;
- Kompetencie, kvalifikácie a školenia potrebné pre pracovníkov QA;
- Archivácia dokumentácie QA;
- Pravidlá alebo spôsob komunikácie medzi QA a inými funkciami SLP;

- Ak je to vhodné, manažment QA v multicentrových štúdiách, ako hlavný QA a/alebo QA testovacieho miesta.

### 5.10 QA DOKUMENTÁCIA A ARCHÍVY

Materiál, ktorý dokumentuje činnosť programu zabezpečenia kvality, vrátane záznamov zo všetkých inšpekcií, musí byť uložený v archíve, kde zaň zodpovedá archivár. Dokumentácia na uchovávanie:

- záznamy o kontrole plánov štúdií a ich doplnkov;
- správy z inšpekcií a akákoľvek iná dokumentácia súvisiaca s výsledkami inšpekcie;
- plány, analýzy, súhrny a nástroje podávania správ o plnení programu zabezpečenia kvality;
- vyradené alebo nahradené štandardné postupy QA;
- záznamy zo školení pracovníkov QA;
- záznam o validácii počítačového systému, ktorý používa QA, ak je to vhodné.

Poznámky o kontrole kvality sa nepovažujú za prvotné údaje. Avšak je potrebné ich uchovať, ak úroveň detailov uvedených v správe z inšpekcie alebo akékoľvek iné informácie neumožňujú späťne rekonštruovať činnosti QA.

Z dôvodu zachovania dôvernosti môže byť súbor QA špecifický pre štúdiu archivovaný oddelene od súboru štúdie, aby sa predišlo jeho presunu z archívu testovacieho pracoviska k objednávateľovi na konci obdobia uchovávania, najmä ak testovacie pracovisko a objednávateľ nepatria do rovnakej organizácie.

Vyhlásenia QA sa uchovávajú spolu so správami zo štúdií.

### 5.11 INÉ ÚLOHY PRACOVNÍKOV QA V TESTOVACOM PRACOVISKU

#### 5.11.1 Zapojenie QA do prípravy ŠPP

Vedenie testovacieho pracoviska musí zabezpečiť, aby boli vytvorené, vydané, distribuované a uchovávané ŠPP. Časť súvisiacich úloh môže byť zverená jednotlivcom, vrátane pracovníkov QA, okrem tých ŠPP, kde je tím ohrozená nezávislosť QA.

Pracovníci QA sa obvykle nezúčastňujú na vytváraní ŠPP, okrem ŠPP týkajúcich sa zabezpečenia kvality a je potrebné poznamenať, že preskúmanie ŠPP zo strany QA nie je špecifickou požiadavkou SLP. Avšak vzhľadom na znalosti, ktoré majú pracovníci QA, je žiadúce, aby pred uvedením do používania preskúmali ich súlad so zásadami SLP, ich zrozumiteľnosť a súlad s ostatnými ŠPP.

#### 5.11.2 Zapojenie QA do validácii metód

Pokiaľ to nie je uvedené v národných predpisoch, neexistuje požiadavka na vykonanie validácie metódy v súlade so zásadami SLP. Ak sa použijú parametre validovanej metódy v štúdiu SLP (napríklad LOQ, linearita, správnosť, presnosť, stabilita, nastavenia prístroja atď.), validačné údaje musia byť presne zaznamenané a uchovávané spôsobom, ktorý chráni jeho celistvosť (integritu). Validácie údaje môžu byť potrebné na rekonštrukciu štúdie a preto musia byť uchovávané počas primeraného obdobia.

Vzhľadom na tieto požiadavky je potrebné validácie metód zahrnúť do programu zabezpečenia kvality, aby sa zabezpečilo spracovanie a integrita údajov v súlade so zásadami SLP.

### 5.11.3 Zapojenie QA do validácie, prevádzky a údržby počítačových systémov

Za vhodnosť počítačových systémov zodpovedá vedenie testovacieho pracoviska. Ako každú inú činnosť, QA musí overiť súlad so zásadami SLP aj pri používaní počítačových systémov. Preto úlohy a zodpovednosti QA týkajúce sa používania počítačových systémov musia byť definované a opísané.

Aby bolo možné validovať systém a prevádzkovať validovaný systém, musí existovať úzka spolupráca medzi všetkými relevantnými pracovníkmi, ako sú vedenie testovacieho pracoviska, vedúci štúdií, pracovníci QA, IT pracovníci a pracovníci podieľajúci sa na validácii. Všetci pracovníci, vrátane QA, musia byť primerane kvalifikovaní a musia mať k dispozícii primerané úrovne prístupu k systémom a definované zodpovednosti za plnenie pridelených úloh.

Pracovníci QA musia byť oboznámení s počítačovými systémami, relevantnými pre SLP v testovacom pracovisku. Pracovníci QA musia byť schopní overiť, či sú počítačové systémy validované. QA má kontrolovať prístupové práva používané na modifikáciu prvotných údajov a úplnosť, vhodnosť funkcie a nastavenia audit trail. Program zabezpečenia kvality musí zahŕňať praktické postupy, ktoré overujú, či sú splnené stanovené normy pre všetky fázy životného cyklu počítačového systému. Úlohy overiť štandardy pri validácii, prevádzke a údržbe počítačových systémov môžu byť delegované na odborníkov alebo špecializovaných audítorov (napr. správcovia systému, vlastníci systému, externí experti atď.). Je potrebné zabezpečiť personálu QA primeranú úroveň prístupu, ktorá im umožní kontrolovať konkrétne počítačové procesy, ak je to potrebné (preskúmanie audit trail, techniky analýzy údajov atď.). Počas inšpekcií štúdií pracovníci QA majú priamy prístup k údajom len na čítanie.

Dokumentácia o životnom cykle počítačových systémov, vrátane validačných súborov, je obvykle overovaná QA.

Ak QA používa alebo udržiava počítačové systémy pre činnosti QA, úlohy vykonávať inšpekcie QA musia zostať nezávislé. Ak je v takýchto systémoch nevyhnutná účasť QA (napr. implementácia procesov a dokumentov súvisiacich so zabezpečením kvality), musí sa vykonať nezávislé overenie. Ak je QA, na základe poverenia vedením testovacieho pracoviska, správcom takéhoto počítačového systému, na overenie tejto činnosti sa vyžaduje využiť externého QA, ktorý je nezávislý od QA testovacieho pracoviska.

### 5.11.4 Zapojenie QA do odchýlok

Odchýlky od plánov štúdie, ŠPP alebo zásad SLP musia byť nahlásené vedúcemu štúdie, aby posúdil ich vplyv na štúdiu. Pri zistení odchýlok pri inšpekcii QA, pracovníci QA vždy priamo informujú príslušných vedúcich štúdií.

Za nápravné opatrenia na odstránenie odchýlok zodpovedá vedúci štúdie alebo vedenie testovacieho pracoviska, ak je to relevantné. Nápravné opatrenia navrhnuté vedúcim štúdie môžu byť prehodnotené QA z hľadiska súladu so zásadami SLP. QA sa nepodieľa na vykonaní nápravných opatrení, aby sa predišlo možnému konfliktu záujmov, pokiaľ sa netýkajú procesov kontroly kvality.



### **5.11.5 Zapojenie QA do kontroly kvality.**

Kontrola kvality (QC) zahŕňa rutinnú nezávislú kontrolu meracích a testovacích postupov na zabezpečenie správnosti údajov.

Väčšina testovacích pracovísk zahŕňa QC do svojich procesov a postupov na potvrdenie správnosti údajov.

Akékolvek údaje získané v testovacom pracovisku SLP podliehajú bežným postupom kontroly, merania a testovania ktoré zabezpečujú, že spĺňajú vopred definované požiadavky, zabezpečenie čoho je v zodpovednosti vedúceho štúdie, .

Ak testovacie pracoviska zahŕňa kontrolu kvality (QC) do svojich procesov a postupov, aby potvrdilo správnosť údajov, QA to môže zohľadniť v pláne inšpekcií.

Za QC - kontrolu kvality nie je zodpovedné QA.

Ako všetky kontrolované časti štúdie, aj proces QC overuje QA.

### **5.11.6 Zapojenie QA do archivácie.**

Za archívy a archivára zodpovedá vedenie testovacieho pracoviska, ale môže sa do nich zapojiť aj QA za špecifických okolností:

- Archív a procesy archivácie musia podliehať pravidelným kontrolám QA (pozri kap. 5.7.5.2);
- Proces prenosu alebo likvidácie archívnych záznamov a materiálov je kontrolovaný inšpekciou QA;
- Ak je to relevantné, v zmluvných archívnych pracoviskách vykonáva QA pravidelné inšpekcie.

### **5.11.7 Zapojenie QA do výberu subdodávateľov, dodávateľov alebo poskytovateľov služieb.**

Vhodnosť subdodávateľov, dodávateľov alebo poskytovateľov služieb zapojených do SLP štúdie zabezpečuje vedenie testovacieho pracoviska.

QA neschvaľuje subdodávateľov. Avšak pracovníci QA pre ich odborné znalosti v oblasti overovania primeranosti (napr. prijateľne zdokumentované systémy kvality, či sú alebo nie sú v súlade so zásadami SLP) sa môžu vyjadriť k výberu a posúdeniu vhodnosti subdodávateľov.

Je potrebné, aby boli zavedené postupy na hodnotenie subdodávateľov, dodávateľov alebo poskytovateľov služieb a vstup QA do týchto procesov.

### **5.11.8 Zapojenie QA do školení.**

QA vykonáva školenie o zásadách SLP pre pracovníkov testovacieho pracoviska. Toto školenie sa vykonáva pravidelne na základe dokumentov o zásadách SLP a zahŕňa aj organizačné zmeny testovacieho pracoviska a poznatky z minulých inšpekcií.

## 5.12 VIACERÉ NORMY KVALITY, EXTERNÉ POSKYTOVANIE SLUŽIEB (OUTSOURCING) A HODNOTENIE TRETÍMI STRANAMI

### 5.12.1 Zodpovednosť QA za viacero noriem kvality

Testovacie pracovisko môže vykonávať neregulované činnosti (štúdie vykonávané v rovnakej oblasti, ktoré nie sú určené na predloženie regulačným orgánom), bez definovanej normy .

Vedenie testovacieho pracoviska musí zabezpečiť, aby všetky neregulované činnosti, ktoré sa nevykonávajú v súlade s SLP nemali negatívny vplyv na vykonávanie SLP štúdií.

Implementácia ďalších systémov kvality v rámci testovacieho pracoviska (cGMP, GCP, ISO/IEC 9001, ISO/IEC 17025 atď.) nemôže brániť uplatňovaniu zásad SLP v testovacom pracovisku. Ďalšie normy kvality obsahujú požiadavky, ktoré sú kompatibilné so zásadami SLP. Bez ohľadu na iné systémy kvality, vedenie testovacieho pracoviska musí vždy zabezpečiť úplné dodržiavanie zásad SLP pre činnosti SLP.

QA môže byť zodpovedné za implementáciu a udržiavanie akéhokoľvek iného systému kvality v testovacom pracovisku. Aby sa však predišlo konfliktu záujmov, musí byť vždy zabezpečená nezávislosť QA. Je potrebné vziať do úvahy súvisiace úlohy so zabezpečením kvality pre iné systémy kvality, ktoré by mohli zasahovať do činností alebo zodpovedností SLP. Napríklad:

- QA môže mať na starosti schvaľovanie primeranosti zdrojov v požiadavkách niektorých iných noriem, za ktoré však v SLP nesie plnú zodpovednosť vedenie testovacieho pracoviska;
- Riadenie štandardných pracovných postupov môže byť v niektorých iných systémoch kvality pridelené QA bez požiadavky kontroly nezávislým audítorom;
- Opatrenia na odstránenie odchýlok alebo nezhôd môže v niektorých iných systémoch kvality schvaľovať QA.

Pri hodnotení pracovnej vyťaženia QA sa musia zohľadniť aj požiadavky iných noriem na činnosť QA. Základný plán (Master Schedule), ku ktorému má QA prístup, musí zahŕňať štúdie SLP aj štúdie, ktoré nie sú plánované pre regulačné účely (non-GLP) a činnosti vykonávané pod iným systémom kvality, aby sa umožnilo správne posúdenie pracovnej záťaže, dostupnosť zariadení a možné rušiacie vplyvy.

Vedenie testovacieho pracoviska na základe hodnotenia rizika posúdi vplyv všetkých ostatných činností na dodržiavanie zásad SLP pri vykonaní štúdií a prispôbi zdroj pre QA.

### 5.12.2 Outsourcing QA alebo externé QA

Je akceptovateľné, aby funkciu QA vykonávali pracovníci, ktorí nie sú z testovacieho pracoviska, ak je možné zabezpečiť potrebnú účinnosť vyžadovanú na zabezpečenie súladu so zásadami SLP. Preto, činnosti v oblasti zabezpečenia kvality môžu byť zverené externým pracovníkom QA, ktorých si na túto konkrétnu úlohu prenajme vedenie testovacieho pracoviska. Takáto situácia môže nastať z dôvodu problémov so zdrojmi, ktoré ovplyvňujú činnosť QA alebo preto, že testovacie pracovisko je príliš malé na to, aby malo interný personál, určený výlučne pre QA alebo je nevyhnutné vykonať inšpekciu činnosti, pri ktorej nie je QA nezávislá.

Keď sa v testovacom pracovisku vykonávajú činnosti QA, všetky požiadavky na interných zamestnancov QA sa vzťahujú aj na externých zamestnancov QA (napr. relevantné a primerané školenie na vykonávanie činnosti QA, definovaná náplň práce, zodpovednosti a pracovné zaradenie v testovacom pracovisku). Ich záznamy zo školení musia byť uložené v testovacom

pracovisku. Vyhlásenie záväzku o nestrannosti, dôvernosti a zdržaní sa konania, ktoré by mohlo viesť ku konfliktu záujmov musí byť tiež doložené.

Vedenie testovacieho pracoviska zodpovedá za spôsob overovanie efektívnosti externej QA.

Musí existovať podrobná dohoda o úrovni služieb alebo iná vhodná dokumentácia, ktorá jasne identifikuje služby, ktoré sa majú poskytnúť a vymedzuje zodpovednosti oboch strán (napr. externá QA a testovacie pracovisko). Frekvencia a charakter návštev na pracovisku musí byť definovaná a musí byť v súlade so štandardnými pracovnými postupmi QA. Je zodpovednosťou vedenia testovacieho pracoviska vypracovať pohotovostný plán pre prípad neprítomnosti určeného externého QA na zmluvu.

Musia byť vypracované, vedením testovacieho pracoviska schválené a uchované relevantné ŠPP QA vzťahujúce sa na takéto služby. Ak sa použijú ŠPP testovacieho pracoviska, musí existovať spôsob na zabezpečenie toho, aby zmluvní QA dostali všetky revidované alebo nové ŠPP vzťahujúce sa na služby, ktoré poskytujú. Ak sú ŠPP pre QA vytvorené a udržiavané externými pracovníkmi QA, takéto ŠPP musia byť schválené vedením testovacieho pracoviska a vedenie testovacieho pracoviska musí mať kópie. Toto je potrebné špecifikovať v zmluve o službe, ktorú schvaľuje vedenie testovacieho pracoviska.

V záverečnej správe zo štúdie musí byť jasne identifikované využitie externého QA a činnosti ním vykonané, s cieľom identifikovať zodpovednosti za činnosti internej alebo externej QA.

### **5.12.3 QA a hodnotenie tretími stranami**

V testovacom pracovisku môže byť vykonaná inšpekcia alebo hodnotenie tretou stranou. Tieto externé kontroly môžu byť nariadené objednávateľom alebo miestnymi právnymi predpismi.

Pre tieto externé inšpekcie alebo hodnotenia je QA hlavným kontaktom pre audítov tretej strany a obvykle zabezpečuje organizáciu inšpekcie a následné nápravné činnosti.

Výsledky externých inšpekcií pri posudzovaní súladu testovacieho pracoviska so zásadami SLP sa nepovažujú za súčasť interného programu zabezpečenia kvality, ale môžu pomôcť QA a vedeniu testovacieho pracoviska posúdiť súlad pracoviska so zásadami SLP. Ich výsledky môžu byť použité ako vstupy pri definovaní a hodnotení rizika pre interný program zabezpečenia kvality.

Za súlad so zásadami SLP akéhokoľvek testovacieho pracoviska zodpovedá vedenie testovacieho pracoviska. Inšpekcie vykonávané orgánmi na monitorovanie súladu so zásadami SLP sa nepovažujú za interné inšpekcie (napr. nemôžu nahradiť inšpekcie na pracovisku), aj keď zvyčajne vedú k náprave, vypracovaniu plánu nápravných a preventívnych opatrení na pracovisku a jeho vykonaniu.

\*\*\*