



SNAS

SLOVENSKÁ NÁRODNÁ AKREDITAČNÁ SLUŽBA

**METODICKÁ SMERNICA PRE SPRÁVNU LABORATÓRNU
PRAX**

**VPLYV OBJEDNÁVATEĽOV NA ZÁVERY SLP
ŠTÚDIÍ
(OECD Guideline No. 21)**

MSA-G/21

Vydanie: 1

Aktualizácia: 0

BRATISLAVA

Apríl 2022

Táto metodická smernica je prekladom dokumentu OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, No. 21,
OECD Position Paper Regarding Possible Influence of Sponsors on Conclusions of GLP Studies
ENV/JM/MONO(2020)5
© 2020 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. Kvetoslava Foríšeková**
 Ing. Henrieta Bóriková

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

Schválil: **Mgr. Martin Senčák**

Účinnosť od: **14.04.2022**

Táto MSA neprešla jazykovou úpravou.

Metodické smernice sa nesmú rozmnožovať a kopírovať na účely predaja.

Dostupnosť MSA: <https://www.snas.sk>

OBSAH

Strana

1	ÚVODNÉ USTANOVENIA	4
1.1	PREDHOVOR	4
2	DEFINÍCIA POJMOV	4
2.1	SLP	4
2.2	POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVACIEHO PRACOVISKA	4
2.3	POJMY TÝKAJÚCE SA NEKLINICKÝCH ŠTÚDIÍ ZDRAVOTNEJ A ENVIRONMENTÁLNEJ BEZPEČNOSTI	6
2.4	POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVANEJ LÁTKY	6
2.5	POJMY TÝKAJÚCE SA INŠPEKCIE TESTOVACIEHO PRACOVISKA	8
3	SKRATKY	8
4	SÚVISIACE PREDPISY	8
5	VECNÁ ČASŤ	9
5.1	ÚVOD	9
5.2	ROZSAH PÔSOBNOSTI	10
5.3	ZODPOVEDNOSTI	10
5.4	PRIAME ZAPOJENIE OBJEDNÁVATEĽA DO ŠTÚDIE	10
5.5	NEPRIAME ZAPOJENIE OBJEDNÁVATEĽA DO ŠTÚDIE	12
5.5.1	Bežné prípady	12
5.5.2	Menej bežné prípady	13
5.6	ZÁVER	15

1 ÚVODNÉ USTANOVENIA

1.1 PREDHOVOR

Skupina navrhnutá WG GLP OECD, ktorú viedli Thomas Lucotte (Francúzsko Medical Products) a Stephen Vinter (Spojené kráľovstvo) a zahŕňala zástupcov z Argentíny, Belgicka, Dánska (Medical Products), Dánska (Industrial Chemicals), Nemecka, Japonska (Medical Products), Južnej Afriky, Švajčiarska, USA (FDA) a USA (EPA) vypracovala dokument o možnom vplyve objednávateľov na závery SLP štúdií. Dokument rozoberá vzťahy medzi testovacími pracoviskami a objednávateľmi štúdií a o tom, ako zásady SLP poskytujú možnosti na zabezpečenie nezávislosti vedúcich štúdií pred možným nenáležitým vplyvom (zámerným aj neúmyselným) na závery štúdií SLP.

Za zverejnenie tohto dokumentu zodpovedá spoločné zasadnutie (Joint Meeting) Výboru pre chemikálie a Pracovnej skupiny pre chemikálie, pesticídy a biotechnológie, ktoré súhlasili s jeho zverejnením 30. apríla 2020.

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 laboratóriá, 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 zákone¹ vrátane osôb, priestorov a prevádzkových jednotiek potrebných na vykonávanie neklinických štúdií zdravotnej

¹ § 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).

a environmentálnej bezpečnosti. Pre multicentrové štúdie, teda také, ktoré sú vykonávané 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 - 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 jednotlivец, 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 - 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 štúdií.

Primárne údaje – všetky pôvodné záznamy a dokumentácia vypracovaná v testovacom pracovisku, alebo ich verifikované kópie, ktoré sú výsledkom pozorovaní a činností vykonaných v štúdií. 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 nejako 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

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

Existuje názor, že objednávateľia môžu mať vplyv na vykonávanie štúdií SLP. Tento dokument má pomôcť uchrániť nezávislosť vedúcich štúdií.

5.2 ROZSAH PÔSOBNOSTI

Účelom tohto dokumentu je objasniť požiadavky zásad SLP týkajúcich sa vzťahu medzi testovacími pracoviskami a objednávateľmi a uviesť, akú dokumentáciu majú testovacie pracoviská o týchto vzťahoch udržiavať.

Tento dokument predstavuje možné prípady, v ktorých by objednávateľ mohol ovplyvniť výsledok štúdie SLP a kroky, ktoré môže testovacie pracovisko podniknúť, aby bola zachovaná dôvera v nezávislosť vedúceho štúdie.

Poradný dokument OECD č. 11² hovorí o úlohe a povinnostiach objednávateľa pri uplatňovaní zásad SLP a načrtáva explicitné aj implicitné zodpovednosti objednávateľa štúdií, ktoré sú potrebné na splnenie jeho povinností. Aj keď je tento nový dokument určený testovacím pracoviskám a testovacím miestam, poskytne cenné usmernenia aj objednávateľom SLP štúdií

5.3 ZODPOVEDNOSTI

Objednávateľ iniciuje a podporuje, poskytnutím finančných alebo iných zdrojov, neklinické štúdie bezpečnosti zdravia a životného prostredia a/alebo takéto štúdie predkladá regulačným orgánom, na podporu registrácie produktu alebo inú aktivitu, pre ktorú sa vyžaduje súlad so zásadami SLP.

Vedúci štúdie má konečnú zodpovednosť za vedeckú platnosť štúdie. Na zabezpečenie naozajstnej nezávislosti sa dôrazne odporúča, aby vedúci štúdie a zástupca objednávateľa nebola jedna a tá istá osoba.

Vedenie testovacieho pracoviska má formálnu zodpovednosť za organizáciu a fungovanie testovacieho pracoviska v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe a ako také by malo zabezpečiť, aby vykonávanie štúdií bolo bez vonkajších vplyvov, ktoré by mohli mať vplyv na súlad a závery štúdií a/alebo testovacieho pracoviska.

5.4 PRIAME ZAPOJENIE OBJEDNÁVATEĽA DO ŠTÚDIE

Organizácia objednávateľa môže byť priamo zapojená do vykonávania štúdie v nasledujúcich scenároch:

Objednávateľ a testovacie pracovisko patria do tej istej organizácie.

Objednávateľom a vedením testovacieho pracoviska môže byť rovnaká osoba. S touto situáciou sa často stretávajú väčšie organizácie, ktoré vlastnia svoje vlastné testovacie pracovisko SLP. V takomto prípade má objednávateľská organizácia plnú zodpovednosť za vykonávanie štúdií. Organizačná štruktúra objednávateľa a testovacieho pracoviska musí zabezpečiť, aby boli úlohy jasne definované. Transparentnosť, pokiaľ ide o rozhodovanie o štúdiách a rozhodovanie manažmentu, je kritická; preto musia byť zavedené systémy na uchovávanie dokumentácie a korešpondencie potrebnej na overenie vykonania štúdie a preukázanie súladu so zásadami SLP.

V multicentrových štúdiách patrí objednávateľ a jedno z testovacích miest zapojených do štúdie do rovnakej organizácie.

² Úloha a zodpovednosť sponzora pri uplatňovaní zásad SLP (ENV/MC/CHEM(98)16)

Například bioanalytické fázy v neklinických farmaceutických štúdiách bezpečnosti často vykonáva objednávateľ, pretože má skúsenosti a znalosti o molekule testovanej látky. Komunikácia medzi vedúcim štúdie a vedúcim čiastkovej štúdie musí byť v takejto situácii vhodne zdokumentovaná a uchovaná, aby bola možná rekonštrukcia štúdie. Vedúci štúdie musí prevziať celkovú zodpovednosť za priebeh celej štúdie. Preto sa treba vyhnúť priamej komunikácii o štúdiu medzi objednávateľom a vedúcim čiastkovej štúdie, s vynechaním vedúceho štúdie.

V multicentrových štúdiách objednávateľ vykonáva peer-review patológie.

V tejto situácii to môže byť zdôvodnené na základe skutočnosti, že objednávateľ má skúsenosti s testovanou látkou, získané počas vývoja testovanej látky a lepšie rozumie jej toxikologickému profilu. Aby bola umožnená úplná rekonštrukcia histopatologických výsledkov, očakáva sa, že testovacie pracovisko zdokumentuje a uchová všetky relevantné podrobnosti o organizácii peer review, vrátane všetkej korešpondencie, týkajúcej sa histopatologického hodnotenia sklíčok použitých na peer review, medzi objednávateľom, zástupcami testovacieho pracoviska a peer review patológom v zložke štúdie.

V multicentrových štúdiách sú testovacie pracovisko a objednávateľ v rovnakej organizácii a úloha testovacieho pracoviska je obmedzená len ako miesto, kde sa nachádza vedúci štúdie.

Podľa tohto scenára všetky experimentálne fázy štúdie sú vykonávané vedúcimi čiastkových štúdií na zmluvných testovacích miestach, ktoré môžu byť umiestnené v iných krajinách.

V takejto situácii sa očakáva, že všetky správy čiastkových štúdií alebo všetky primárne údaje získané v čiastkových štúdiách (alebo ich overené kópie) musia byť dostupné v testovacom pracovisku.

Testovacie pracovisko, v ktorom sa nachádza vedúci štúdie, musí mať zavedené systémy na dodržiavanie zásad SLP a podlieha inšpekcii SLP zo strany ich miestneho orgánu monitorujúceho dodržiavanie zásad SLP.

Zamestnanci objednávateľa môžu byť zapojení ako pracovníci štúdie.

K tomu môže dôjsť, keď si spôsoby podávania testovanej látky zvieratám vyžadujú špecifický chirurgický zákrok alebo pri „viral clearance“ štúdiách, kde sa vyžaduje skúsenosť zamestnancov objednávateľa, aby napodobnili proces v zmenšenom rozsahu.

V takejto situácii sú zamestnanci objednávateľa považovaní za pracovníkov štúdie a spadajú pod kontrolu testovacieho pracoviska.

Preto sa v testovacom pracovisku musí uchovávať dokumentácia o spôsobilosti, školenia zamestnancov objednávateľa o zásadách SLP a príslušných ŠPP testovacieho pracoviska. Spôsobilosť zamestnancov objednávateľa vykonávať svoje úlohy v štúdiu schvaľuje vedenie testovacieho pracoviska. Tieto požiadavky musia byť úplne opísané v zmluve alebo technickej dohode.

Zapojenie zamestnancov objednávateľa musí byť opísané v pláne štúdie a skutočnosť, že boli poskytnutí organizáciou objednávateľa, musí byť jasne uvedená.

Akákolvek práca vykonaná zamestnancami objednávateľa musí byť v súlade so zásadami SLP a ŠPP pracoviska a byť plne zdokumentovaná. Akákolvek odchýlka od plánu štúdie alebo od ŠPP v práci zamestnancov objednávateľa musí byť oznámená priamo vedúcemu štúdie.

V záverečnej správe zo štúdie musí byť opísaná úloha zamestnancov objednávateľa v experimentoch štúdie. Keďže vedúci štúdie musí v správe zo štúdie uviesť akékoľvek odchýlky od zásad a ich vplyv, musia byť uvedené aj odchýlky vytvorené zamestnancami objednávateľa a posúdený ich vplyv na výsledky štúdie.

Objednávateľ preberá úlohu zabezpečenia kvality (QA – Quality Assurance) pre štúdiu (alebo nominuje dodávateľa na vykonanie auditov počas vykonávania štúdie).

Takáto situácia môže vytvoriť konflikt záujmov a ohroziť nezávislosť QA. Ak sa tejto situácii nedá vyhnúť, musí byť plne zdôvodnená v pláne štúdie (napríklad špecifické kritické fázy, ktoré si vyžadujú inšpekciu špecializovaným QA). Vedenie testovacieho pracoviska musí oficiálne vymenovať takého externého QA, aby tým bola schválená ich vhodná kvalifikácia a nezávislosť.

V testovacom pracovisku musí byť k dispozícii dokumentácia o školení o potrebnej odbornosti a skúsenostiach externého QA.

Akékoľvek audity sa musia riadiť postupmi testovacieho pracoviska pre podávanie správy vedeniu testovacieho zariadenia a vedúcemu štúdie.

5.5 NEPRIAME ZAPOJENIE OBJEDNÁVATEĽA DO ŠTÚDIE

Zmluvné výskumné organizácie (CRO – Contract Research Organisation), ktoré pôsobia ako testovacie pracoviská a testovacie miesta, vykonávajú štúdie SLP v mene objednávateľa. Povaha tohto vzťahu by mohla potenciálne viesť k tomu, že sponzor vyvíja tlak na testovacie pracovisko a/alebo testovacie miesto, pokiaľ ide o vykonávanie štúdií a vypracovanie správ zo štúdií. Mohlo by to tiež viesť k tomu, že CRO vyhovie potrebám zákazníka a zároveň zanedbá potrebu zabezpečiť, aby sa neohrozil súlad štúdie a integrita údajov.

Korešpondencia medzi objednávateľom a CRO sa preto musí uchovávať, aby sa umožnilo úplné overenie všetkých rozhodnutí o štúdií a požiadaviek doručených od sponzora.

5.5.1 Bežné prípady

V multicentrových štúdiách boli testovacie miesta vybrané objednávateľom a nie vedením testovacieho pracoviska.

Ak objednávateľ zadá časti štúdie subdodávateľom, musí si byť vedomý toho, že zodpovednosť za celú štúdiu zostáva na vedúcom štúdie, vrátane validity primárnych údajov a správy.

Komunikáciu medzi testovacím pracoviskom a testovacími miestami sa preto musí uchovávať, aby sa zabezpečilo, že vedúci štúdie je jediným kontrolným bodom. Musí sa zabrániť priamej komunikácii súvisiacej s fázou štúdie medzi testovacím miestom a zadávateľom, bez zapojenia vedúceho štúdie.

Návrh správy o štúdií pred dokončením posúdi objednávateľ.

Na preukázanie rozsahu, v akom sa objednávateľ vyjadril k záverečnej správe zo štúdie, sa odporúča, aby testovacie pracovisko uchovávalo relevantnú korešpondenciu medzi vedúcim štúdie a objednávateľom a/alebo verzie návrhu správy zo štúdie (draft Report).

Dôrazne sa odporúča, aby správu o štúdií skontrolovala QA potom, ako vedúci štúdie zapracoval pripomienky objednávateľa.

Objednávateľ môže odkladať posúdenie návrhu správy zo štúdie, poskytnutie dokumentácie k testovanej látke alebo kompletizáciu štúdie po skončení experimentov.

Takýto prípad by mohol viesť k oneskoreniu správy zo štúdie, neuzavretiu štúdie alebo oneskoreniu archivácie štúdie (čo zvyšuje riziko pre integritu štúdie).

Aby sa predišlo tejto situácii, dôrazne sa odporúča, aby testovacie pracoviská definovali požadované časové harmonogramy v pláne štúdie alebo v akýchkoľvek dohodách alebo zmluvách o službe. Napríklad testovacie pracovisko tam môže zahrnúť maximálny čas pre objednávateľa na preskúmanie návrhu správy, po ktorom vedúci štúdie vydá záverečnú správu

s / alebo bez komentárov a dodatočných požadovaných informácií od objednávateľa. Tento prípad treba zväziť aj pri multicentrových štúdiách.

Objednávateľia vždy zohrávajú primárnu úlohu pri manažmente testovaných látok.

Dodanie testovaných látok objednávateľom, bez primeranej charakterizácie (najmä ak sú vopred pripravené/pre-prepared) môže byť problematické. Prevoz testovanej látky do testovacieho pracoviska je tiež kritickou fázou pre integritu testovanej látky a často ju vykonáva objednávateľ.

Vedenie testovacieho pracoviska je zodpovedné za to, že testovaná látka prijatá testovacím pracoviskom je vhodná na daný účel.

Poradný dokument OECD 19³ poskytuje návod pre testovacie pracoviská, pokiaľ ide o očakávania národných orgánov monitorujúcich dodržiavanie zásad SLP o tom, ako sa, okrem iného, prepravujú a charakterizujú testované látky. V tomto dokumente tieto požiadavky nebudeme opakovať.

Testovacie pracovisko musí uchovávať komunikáciu medzi objednávateľom a testovacím pracoviskom, ktorá sa týka testovanej látky.

Ak objednávateľ neposkytne údaje o charaktere testovanej látky zmluvnému testovaciemu pracovisku v plnom rozsahu a testovacie pracovisko nevykonalo charakterizáciu samo, táto skutočnosť musí byť tiež výslovne uvedená v záverečnej správe. Neúplné informácie o charakterizácii testovanej látky môžu viesť ku kritickej odchýlke od zásad SLP v závislosti od rozsahu a povahy chýbajúcich informácií.

5.5.2 Menej bežné prípady

V multicentrových štúdiách niektorí objednávateľia naznačujú, že fáza štúdie je príliš technicky náročná na vykonanie v testovacom pracovisku SLP a chcú túto fázu vykonať vo svojom vlastnom laboratóriu, ktoré nie je SLP, aj keď existujú potenciálne vhodné SLP testovacie pracoviská.

Vedúci štúdie je zodpovedný za vykonanie štúdie a musí si byť vedomý toho, že niektoré monitorovacie orgány SLP vyžadujú oznámenie o navrhovanej činnosti vopred a budú musieť dať súhlas na použitie pracovísk, ktoré nie sú SLP.

Pri zadávaní neklinickej štúdie o zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti sa objednávateľ musí ubezpečiť, že testovacie pracovisko je schopné vykonať štúdiu v súlade so SLP a že si je vedomý toho, že štúdia sa má vykonať podľa SLP.

Ak sa však objednávateľ rozhodne uskutočniť fázu štúdie na pracovisku, ktoré nie je v súlade so SLP, testovacie pracovisko by malo uchovávať komunikáciu týkajúcu sa tohto výberu v zložke štúdie.

Vedúci štúdie musí jasne uviesť vo vyhlásení o súlade so SLP v záverečnej správe zo štúdie nesúlad testovacieho miesta a posúdiť vplyv takejto odchýlky od SLP a na platnosť štúdie.

Objednávateľ sa môže rozhodnúť vykonať zákaznicke audity počas vykonávania štúdie, aby sa ubezpečil, že štúdia je vykonaná v súlade so zásadami SLP.

V tomto prípade audit, ak sa vykonáva počas štúdie alebo po nej, musí byť nezávislý od systémov testovacieho pracoviska a nesmie ovplyvňovať výsledok štúdie (pozri prípad vyššie: „Objednávateľ preberá úlohu zabezpečenia kvality (QA)“). Testovacie pracovisko

³ Poradný dokument pracovnej skupiny pre správnu laboratórnu prax pre riadenie, charakterizáciu a používanie testovaných látok (ENV/JM/MONO(2018)6)

zodpovedá za zdokumentovanie akýchkoľvek odchýlok relevantných pre štúdiu svojimi vlastnými systémami.

Objednávateľ sa môže rozhodnúť ukončiť prebiehajúcu štúdiu pred jej ukončením.

Predčasné ukončenie štúdie môže nastať pred alebo po dokončení experimentálnej fázy štúdie, ale predtým, ako sa údaje vyhodnotia alebo zahrnú do záverečnej správy. V oboch prípadoch je potrebné vypracovať dodatok k plánu štúdie a poskytnúť vysvetlenie, prečo bola štúdia ukončená. Niektoré orgány monitorujúce súlad môžu očakávať, že kľúčové zistenia až do ukončenia budú zhrnuté do správy a že súhrnná správa bude predmetom auditu QA.

Aby sa zabezpečilo, že ukončenie štúdie prebehne kontrolovaným a transparentným spôsobom, testovacie pracovisko si musí ponechať komunikáciu od objednávateľa, ktorá odôvodňuje rozhodnutie zastaviť štúdiu. Rovnaký proces dokumentovania sa uplatní, keď objednávateľ žiada o zmenu SLP štúdie na štúdiu, ktorá nie je SLP (non-GLP).

Predčasne ukončené štúdie a štúdie, pre ktoré sa požadovaný status zmenil z GLP na non-GLP, sa musia ako také uvádzať aj v Master Schedule (základný plán).

Objednávateľia môžu požiadať testovacie pracovisko o vypracovanie predbežných správ alebo dodanie priebežných výsledkov štúdií, ktoré sa vykonávajú v súlade so SLP.

Priebežná správa (interim report) je správa z nedokončenej štúdie. Niektoré prijímajúce orgány požadujú za špecifických okolností predbežné správy, napríklad v prípade varovania verejného zdravia, aby sa urýchlila dostupnosť testovanej látky na klinické účely alebo aby sa zhromaždili informácie o jej toxicite.

Je dôležité poznamenať, že zásady SLP uznávajú iba záverečné správy zo štúdií, ktoré uvádzajú výsledky štúdie. Existuje teda riziko, že predbežná správa nebude akceptovaná pri jej predložení prijímajúcemu orgánu na rozhodnutie, ak si túto správu príslušný orgán priamo nevyžiada.

Napriek tomu neexistujú žiadne námietky proti vydávaniu predbežných správ alebo priebežných výsledkov, ktoré neobsahujú žiadne vyhlásenie vedúceho štúdie o dodržaní súladu s požiadavkami SLP.

Objednávateľ sa môže rozhodnúť vykonať komplexnú štúdiu v rámci niekoľkých štúdií (nie v rámci jednej štúdie alebo ako multicentrovú štúdiu, ale v rámci niekoľkých samostatných štúdií).

Napríklad *in vivo* fáza štúdie chronickej toxicity môže byť jedna nezávislá štúdia, bioanalytická fáza na vzorkách plazmy môže predstavovať ďalšiu štúdiu a výpočet toxikokinetických parametrov ďalšiu štúdiu.

Keď sa regulačnému orgánu predloží niekoľko štúdií v jednom balíku, zodpovednosť za integritu zostaveného balíka nezmenených záverečných správ nesie objednávateľ. Je však dôležité, že ak sa uplatní tento prístup, všetky štúdie musia byť dostatočne transparentné, aby bolo možné rekonštruovať vykonanie všetkých štúdií v balíku. Každá jednotlivá štúdia musí byť v súlade so zásadami SLP, s plánmi štúdií a správami obsahujúcimi jasné prepojenia na iné súvisiace štúdie.

Niektoré prijímajúce orgány nemusia akceptovať štúdiu bezpečnosti, ktorá sa vykoná ako niekoľko nezávisle organizovaných SLP štúdií.

V kontexte každej jednotlivej štúdie vedúci štúdie musia definovať testovanú látku a testovací systém v pláne štúdie a poskytnúť záver pre svoju štúdiu v záverečnej správe zo štúdie.

Definovať a charakterizovať testovanú látku samostatnou analytickou alebo výpočtovou fázou môže byť náročné. Okrem toho, v dokumentácii štúdie (vrátane plánu štúdie a záverečnej správy) musia byť k dispozícii odkazy na iné štúdie, v ktorých vytvorili vzorky, ktoré sa budú

v danej štúdií skúmať, alebo výsledky dávkovania, aby sa umožnila úplná rekonštrukcia celého balíka vykonaných prác. Prenos materiálov štúdií medzi príslušnými testovacími pracoviskami musí byť plne zdokumentovaný a dokumentácia sa musí uchovávať.

Sponzori môžu požiadať CRO o opätovné otvorenie správ a ich doplnenie o ďalšie údaje.

Zásady správnej laboratórnej praxe OECD uvádzajú ustanovenia o opravách chýb v záverečnej správe a o prijatí dodatkov k správe o štúdií. Nie je však vhodné použiť doplnok k správe zo štúdie na uľahčenie opätovnej analýzy údajov alebo pridania nových údajov do záverečnej správy, s výnimkou výnimočných okolností.

Za výnimočné okolnosti sa pokladajú žiadosti prijímajúcich orgánov o opätovné otvorenie SLP štúdie. Takéto požiadavky sa zvyčajne podávajú preto, aby bolo možné opätovne analyzovať údaje. Štúdie môžu byť napríklad znovu otvorené s cieľom prehodnotiť štatistické analýzy alebo preskúmať histologické nálezy.

Monitorovacie orgány zvyčajne nepovolujú opätovné otvorenie štúdie, ak chce testovacie pracovisko alebo objednávateľ štúdie opätovne analyzovať alebo pridať údaje. Väčšina monitorovacích orgánov však posúdi každú žiadosť o opätovné otvorenie štúdie od prípadu k prípadu.

Ak sa štúdia SLP znovu otvorí, všetky zmeny v pôvodnom texte alebo pridanie nového textu sa musia predložiť vo forme dodatku k správe. Všetky pôvodné údaje sa musia ponechať v záverečnej správe a dôvod opätovného otvorenia štúdie musí byť zdokumentovaný v dodatku. Ak sa vykonávajú dodatočné práce, ktoré sa v pôvodnom pláne štúdie nevyžadovali, musí byť vypracovaný doplnok k plánu štúdie.

Niekedy môže objednávateľ dodať špecifické činidlá, vybavenie alebo iné zdroje na vykonanie štúdie.

V takomto prípade musí manažment testovacieho pracoviska zabezpečiť zhodu týchto zdrojov a uchovávať dokumentáciu na preukázanie zhody. Pozornosť treba venovať preprave, ktorá by mohla ovplyvniť zhodu dodaných zdrojov (napr. termocitlivé činidlo alebo zariadenie, ktoré môže po premiestnení vyžadovať novú kalibráciu).

Niektorí objednávateľia môžu na účely prieskumného výskumu požiadať testovacie pracovisko o odber špecifických vzoriek pri príprave testovanej látky alebo vzoriek.

Takéto úlohy musia byť naplánované v pláne štúdie, aby bol personál štúdie informovaný o takýchto špecifických požiadavkách na manipuláciu. V takýchto prípadoch musia byť tieto činnosti uvedené aj v záverečnej správe. Napriek tomu, vedúci štúdie musí v záverečnej správe jasne uviesť, že takýto odber vzoriek a manipulácia s nimi nespádali do rozsahu štúdie SLP, vrátane zhodnotenia, že dodatočný odber vzoriek nenarušil vykonávanie štúdie a neohrozil súlad štúdie s požiadavkami SLP.

Zásady SLP vyžadujú, aby všetky informácie a údaje požadované plánom štúdie boli zahrnuté v správe zo štúdie. Niektoré monitorovacie orgány SLP môžu preto vyžadovať, aby sa uvádzali všetky údaje, aj vrátane výsledkov prieskumných analýz.

5.6 ZÁVER

Potenciálny vplyv objednávateľov na výsledky neklinických štúdií je dôležitou otázkou a nie je dostatočne pokrytý a objasnený zásadami a usmerneniami SLP. Činnosti a správanie objednávateľa štúdie opísané vo vyššie uvedených prípadoch, by mohli ohroziť stav dodržiavania SLP v štúdiách a/alebo integritu údajov a výsledkov štúdie. Toto stanovisko objasňuje očakávanie národných orgánov monitorujúcich dodržiavanie SLP a obsahuje odporúčania v tejto oblasti.

© SNAS 2022