

METODICKÁ SMERNICA PRE SPRÁVNU LABORATÓRNU PRAX**MSA-G/20****USMERNENIE PRE PRIJÍMAJÚCE ORGÁNY
K PRESKÚMANIU STAVU SLP NEKLINICKÝCH ŠTÚDIÍ
(OECD Guideline No. 20)****Schválil: Ing. Štefan Král, PhD.
riaditeľ SNAS**

Účinnosť od: 30.11.2024	Vydanie: 2 Aktualizácia: 0	Označenie RD: MSA-G/20
----------------------------	-------------------------------------	---------------------------

- Tento dokument bol vytvorený elektronicky -

Táto metodická smernica je prekladom dokumentu OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, No. 20, Guidance Document for Receiving Authorities on the Review of the GLP Status of Non-Clinical Safety Studies.

ENV/JM/MONO(2019)25

© 2019 OECD

Všetky práva vyhradené.

© 2024 SNAS pre slovenské vydanie

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

Spracovali: **Ing. Henrieta Bóriková**
Ing. Kvetoslava Forišeková

Dátum **05.11.2024**

spracovania:

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

Nadobudnutím účinnosti tejto MSA končí účinnosť **MSA-G/20** zo dňa 14.04.2022.

Táto MSA neprešla jazykovou úpravou.

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

Dostupnosť MSA: <https://www.snas.sk>

Obsah

1	ÚVODNÉ USTANOVENIA.....	4
1.1	PREDHOVOR.....	4
2	DEFINÍCIA POJMOV	4
2.1	SLP.....	4
2.2	POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVACIEHO PRACOVISKA.....	5
2.3	POJMY TÝKAJÚCE SA NEKLINICKÝCH ŠTÚDIÍ ZDRAVOTNEJ A ENVIRONMENTÁLNEJ BEZPEČNOSTI.....	6
2.4	POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVANEJ LÁTKY	7
2.5	POJMY TÝKAJÚCE SA INŠPEKCIE TESTOVACIEHO PRACOVISKA	8
3	SKRATKY	9
4	SÚVISIACE PREDPISY	9
5	VEC NÁ ČASŤ.....	10
5.1	ÚVOD.....	10
5.2	ROZSAH PÔSOBNOSTI.....	11
5.3	KLÚČOVÉ POJMY NA POROZUMENIE USMERNENIA	11
5.3.1	VZÁJOMNÉ UZNÁVANIE ÚDAJOV (MAD)	11
5.3.2	MONITOROVANIE DODRŽIAVANIA SÚLADU SO ZÁSADAMI SLP	13
5.3.3	DEKLAROVANIE DODRŽIAVANIA ZÁSAD SLP	14
5.4	ZODPOVEDNOSTI.....	14
5.4.1	OVERENIE STAVU SÚLADU SO SLP TESTOVACIEHO PRACOVISKA ALEBO TESTOVACIEHO MIESTA.....	15
5.4.2	OVERENIE SLP ASPEKTOV SPRÁVY ZO ŠTÚDIE	18
5.4.3	NÁSLEDNÉ KROKY V PRÍPADE POCHYBNOSTÍ O STAVE SÚLADU SO SLP.....	20
5.5	ZÁVER.....	21

1 ÚVODNÉ USTANOVENIA

1.1 PREDHOVOR

Na 31. zasadnutí pracovnej skupiny OECD pre správnu laboratórnu prax (SLP) v marci 2017 sa jej členovia uzniesli, že zriadia skupinu, ktorá preskúma a v prípade potreby vypracuje usmernenie pre prijímajúce orgány, týkajúce sa preskúmania stavu SLP neklinických štúdií predložených na regulačné účely (Prijímajúce orgány/Receiving Authorities/Regulation Authorities sú oficiálne vládne orgány, ktoré dostávajú výsledky neklinických štúdií a sú zodpovedné za hodnotenie chemických látok a ich manažment). V skupine pripravujúcej tento dokument boli pod vedením Holandska (Dr. Rob Jaspers) zástupcovia Belgicka, EÚ, Nemecka, Indie, Japonska (lieky a zdravotnícke pomôcky), Malajzie (pesticídy a priemyselné chemikálie), Poľska, Švajčiarska, Veľkej Británie a USA (pesticídy a priemyselné chemikálie). Členovia skupiny najskôr prediskutovali návrh textu so svojimi národnými prijímajúcimi orgánmi, s Európskou agentúrou pre lieky (EMA), Európskou chemickou agentúrou pre chemické látky (ECHA) a Európskou agentúrou pre bezpečnosť potravín (EFSA). Návrh prešiel niekoľkými pripomienkovaniami a bol odsúhlasený na 33. zasadnutí pracovnej skupiny v marci 2019 a po vykonaní niekoľkých ďalších zmien, bol zaslaný na Joint Meeting na zverejnenie predpísaným postupom.

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).

Pozn. SNAS: Vysvetlenie špecifických pojmov je uvedené v príslušných MSA-G, ktorých sa to týka.

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

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).

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.

Zabezpečenie kvality (Quality Assurance – QA) – zdroje zodpovedné za implementáciu a udržiavanie QAP.

Pozn.: 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.

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 cielenú 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 – 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"

Referenčná látka – akákoľvek látka, použitá ako základ na porovnanie s testovanou látkou.

Šarža – špecifické množstvo testovanej alebo referenčnej látky vyrobené v jednom cykle výroby, takže sa dá očakávať, že majú homogénny charakter a dajú sa za také pokladať.

Nosič / Vehikulum – akákoľvek látka, ktorá slúži ako nosič na zmiešavanie, dispergovanie, alebo zvyšovanie rozpustnosti testovanej a/alebo referenčnej látky s cieľom umožnenia a zjednodušenia jej podávania/aplikácie testovaciemu systému.

Formulácia (test. látka + nosič) – kombinácia testovanej látky a 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/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 pripravok s testovanou látkou, ktorý možno priamo podať alebo aplikovať testovaciemu systému (tiež nazývaná “ready-to-use”).

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

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

Identifikácia – 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 – 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, 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 – 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 – osoba, vykonávajúca inšpekcie testovacích pracovísk a audity neklinických štúdií v zastúpení akreditujúcej osoby (SNAS).

Audit štúdií – 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 – 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
OECD	Organizácia pre hospodársku spoluprácu a rozvoj (Organisation for Economic Cooperation and Development)
SLP	Správna laboratórna prax
SNAS	Slovenská národná akreditačná služba
ŠPP	Štandardný pracovný postup
SR	Slovenská republika
ÚZK/QAU	Útvár zabezpečenia kvality/Quality Assurance Unit
NP SLP	Národný program dodržiavania zásad SLP
TFM	Vedenie testovacieho pracoviska (Test Facility Management)
QA	Pracovník ÚZK (Quality Assurance)
QAP	Program zabezpečenia kvality (Quality Assurance Programme)
REACH	Európska chemická legislatíva – REACH (Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals)

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. 53/2023 Z. z. o akreditácii orgánov posudzovania zhody

MSA série G – všetky MSA vydané SNAS, týkajúce sa SLP dostupné na webovej stránke www.snas.sk

EU

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

Smernica 2004/10/ES o zosúládovaní 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

Národné a európske regulačné orgány (prijímajúce orgány) hodnotia neklinické štúdie bezpečnosti² predložené na registráciu priemyselných chemikálií, humánnych liečiv, veterinárnych liekov, pesticídov, biocídov, prísad do potravín a krmív a ďalších výrobkov. Neklinické údaje o bezpečnosti slúžia ako základ pre hodnotenie rizík na ochranu zdravia ľudí a zvierat a životného prostredia. Okrem toho sú predklinické údaje rozhodujúce v súvislosti s autorizáciou typu „prvý u človeka“, ako aj pri iných klinických skúškach (t. j. Fáza III). V záujme zabezpečenia spoľahlivosti, reprodukovateľnosti a kvality údajov veľa krajín vyžaduje, aby sa neklinické štúdie bezpečnosti uskutočňovali v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe OECD³.

Aby sa zabezpečila spoľahlivosť, reprodukovateľnosť a vysoká kvalita neklinických údajov o bezpečnosti predložených prijímajúcemu orgánu, musí existovať mechanizmus na overenie, či bola neklinická štúdia vykonaná v súlade s SLP. Prijímajúce orgány zohrávajú kľúčovú úlohu pri overovaní stavu SLP predložených neklinických údajov o bezpečnosti, ako súčasť ich vedeckého preskúmania. Preto je najvyššie dôležité, aby si hodnotitelia boli vedomí všetkých požiadaviek týkajúcich sa súladu so SLP, ktoré je možné vyhodnotiť počas procesu kontroly týchto údajov.

² Predklinická štúdia bezpečnosti: „Pokus alebo skupina pokusov, pri ktorých sa skúmaná položka skúma v laboratórnych podmienkach alebo v prostredí s cieľom získať údaje o jej vlastnostiach a / alebo jej bezpečnosti, určená na predloženie príslušným regulačným orgánom“ (Zásady OECD týkajúce sa Správnej laboratórnej praxe, revidované v roku 1997 [ENV / MC / CHEM (98) 17]).

³ Zásady SLP, ako sú definované vo vnútroštátnych právnych predpisoch/nariadeniach ktoréhokolvek členu alebo nečlena OECD, ktorý plne dodržiava zákony Rady OECD o vzájomnom uznávaní údajov (MAD), sa považujú za rovnocenné so zásadami SLP OECD. (Viac informácií o MAD nájdete v časti 3.1 nižšie.)

Prijímajúce orgány a orgány monitorujúce SLP (GLPMA)⁴ sú v mnohých krajinách samostatnými organizačnými jednotkami. Z dôvodu efektívnosti sa prijímajúce orgány môžu počas bežného vyhodnocovania predložených údajov o bezpečnosti zaoberať relevantnými aspektmi SLP bez konzultácie s GLPMA. Cieľom tohto dokumentu je pomôcť prijímajúcim orgánom pri tejto úlohe.

5.2 ROZSAH PÔSOBNOSTI

Účelom tohto dokumentu je poskytnúť usmernenie pre prijímajúce orgány (Receiving Authorities) pri hodnotení stavu súladu so SLP v prípade neklinických štúdií bezpečnosti, predložených na regulačné účely. Toto usmernenie sa nezaobera vedeckým hodnotením a interpretáciou predložených údajov, ani hodnotením rizika na základe týchto údajov.

Toto usmernenie pre hodnotiteľov v prijímajúcom orgáne podporuje adekvátne a časovo efektívne vyhodnotenie stavu SLP neklinických údajov o bezpečnosti. Ak existujú pochybnosti o SLP stave údajov, hodnotiteľ by to mal konzultovať s príslušným národným GLPMA, aby prediskutoval dopad a možné dôsledky akýchkoľvek problémov, súvisiacich so SLP, zistených počas procesu hodnotenia predtým, ako akceptuje vyhlásenie SLP o predložených údajoch alebo požiada o vykonanie inšpekcie SLP a/alebo audit štúdie.

Cieľom usmernenia je ponúknuť prístup krok za krokom k procesu overovania SLP. Za implementáciu tohto usmernenia je zodpovedný prijímajúci orgán a môže závisieť napríklad od požiadaviek, týkajúcich sa formátu vykazovania predložených údajov.

Overenie stavu SLP sa uplatňuje na neklinické údaje o bezpečnosti, ktoré sa podľa vnútroštátnych právnych predpisov musia generovať v súlade so zásadami SLP a musia pochádzať z testovacieho pracoviska, ktorého súlad so zásadami SLP je monitorovaný národnou GLPMA.

5.3 KLÚČOVÉ POJMY NA POROZUMENIE USMERNENIA

5.3.1 Vzájomné uznávanie údajov (MAD)

Rozhodnutia Rady OECD⁵ o vzájomnom uznávaní údajov (MAD) definuje podmienky, za ktorých prijímajúce orgány v iných krajinách musia pre regulačné účely akceptovať

⁴ Orgán monitorujúci SLP je orgán zriadený v členskej krajine OECD alebo v plne prístupujúcej krajine, ktorá je členom MAD, zodpovedný za monitorovanie dodržiavania správnej laboratórnej praxe testovacích pracovísk na svojom území a za vykonávanie ďalších funkcií, týkajúcich sa správnej laboratórnej praxe, ktoré môžu byť stanovené na vnútroštátnej úrovni (GLPMA – GLP Monitoring authority).

⁵ *Decision of the Council concerning the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals C(81)30(Final)* (with Annex I OECD Test Guidelines and Annex II The OECD Principles of GLP; the Principles of GLP publikované ako Number 1 of the OECD series on Principles of GLP and Compliance Monitoring); *Decision-Recommendation of the Council on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice C(89)87(Final)* (with guidance for GLP monitoring authorities in Annex I and II, publikované ako Number 2 a 3, resp., of the OECD series on Principles of GLP and Compliance Monitoring); *Decision concerning the Adherence of Non-Member Countries to the Council Acts Related to Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals C(97)114(Final)* týkajúce sa prístupu nečlenských krajín k Council Acts týkajúcich sa MAD.

neklinické štúdie vypracované v členskej krajine OECD alebo v krajine, ktorá pristúpila k MAD (adherent)⁶

- a) Štúdia musí byť vykonaná v súlade s OECD testovacími metódami (OECD Test Guidelines) a zásadami SLP OECD;
- b) Štúdia musí byť vykonaná v testovacom pracovisku, ktoré bolo skontrolované národným programom monitorovania dodržiavania SLP;
- c) Národný program monitorovania súladu so SLP (GLPMA) musel prejsť úspešným hodnotením OECD⁷.

Členské krajiny OECD a krajiny pristupujúce k MAD akceptujú neklinické údaje o bezpečnosti za predpokladu, že testovacie pracovisko:

- 1) sa nachádza v členskej krajine OECD alebo v krajine plne prístupnej k MAD,
- 2) je kontrolované GLPMA, ktorá prešla úspešným hodnotením OECD a
- 3) bolo národnou GLPMA pri inšpekcii potvrdené, že fungujú v súlade s SLP.

V prípade multicentrových štúdií⁸ sa táto požiadavka vzťahuje na akékoľvek testovacie miesto⁹ použité v štúdiu. Ďalšie podrobnosti sú uvedené nižšie.

Členské krajiny OECD a krajiny pristúpené k MAD sú povinné akceptovať údaje z inej krajiny, ak je formálne potvrdené, že národný monitorovací program SLP v krajine implementoval zákon Rady z roku 1989 o dodržiavaní zásad správnej laboratórnej praxe (1989 Council Act on Compliance with the Principles of Good Laboratory Practice (C(89)87). *(Pozn. SNAS: Na verejnej webovej stránke OECD možno nájsť informácie o tom, ktorí členovia (a nečlenovia) OECD prešli úspešným hodnotením.)*

Nasledujúca schéma je navrhnutá ako pomôcka pre krajiny (OECD, dočasné a úplne pristúpené krajiny k MAD), v ktorých údaje z inej členskej krajiny OECD alebo krajiny, ktorá je plne prístupná k MAD musia byť akceptované.

⁶ Full MAD adherents – sú krajiny, ktoré sú plnohodnotnými členmi MAD, nie sú členmi OECD, ale sú členmi systému MAD s rovnakými právami a povinnosťami ako členovia OECD.

⁷ Stav národných programov monitorovania dodržiavania SLP, ktoré sa zúčastňujú na MAD, možno nájsť tu: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/contact-points-working-group-on-good-laboratory-practice.htm>

⁸ Multicentrová štúdia znamená akúkoľvek štúdiu, ktorá má fázy vykonávané na viac ako jednom mieste.

⁹ Testovacie miesto: Miesto označené menom a adresou, na ktorom sa vykonáva fáza štúdie; Vedenie testovacieho miesta je zodpovedné za dodržiavanie SLP daného miesta.

Kedy bola štúdia ukončená?	Akceptovať údaje z členskej krajiny OECD, ktoré boli hodnotené?	Akceptovať údaje z nečlenskej krajiny/plného prístupujúceho člena, ktoré boli hodnotené?
1. Pred úspešným hodnotením OECD na mieste (on-site evaluation)	Dobrovoľné ¹⁰	Dobrovoľné ¹⁰
2. Po úspešnom hodnotení OECD na mieste	Dobrovoľné ¹⁰	Dobrovoľné ¹⁰
3. V deň alebo po dátume, kedy pracovná skupina pre SLP dospeje k záveru, že krajina je v súlade s príslušnými zákonmi	Povinné	Dobrovoľné ¹⁰
4. V deň alebo po tomto dátume krajina podpíše list generálnemu tajomníkovi OECD, v ktorom potvrdzuje, že bude dodržiavať MAD.	-	Povinné

Vyhlasenia o súlade so SLP, týkajúce sa neklinických údajov o bezpečnosti, nemusia byť prijaté, ak nie sú splnené vyššie uvedené podmienky a), b) a/alebo c) alebo ak prijatie údajov nie je povinné. Napríklad, ak sa štúdia uskutočňovala v SLP testovacom pracovisku, ale vedúci štúdie pre (časť) štúdie nedeklaruje zhodu so SLP; alebo bola štúdia vykonaná v členskej krajine OECD alebo krajine, ktorá je členom MAD, ale stav SLP testovacieho pracoviska a/alebo testovacieho miesta (miest) nebol nikdy overený národnou GLPMA. Ďalším príkladom, ktorý môže zabrániť akceptovaniu údajov, môže byť, ak by sa štúdia alebo jej časť (v prípade multicentrovej štúdie) uskutočňovala v krajine, ktorá nie je členom OECD alebo krajine, ktorá nie je plne členom MAD (full adherent), alebo je len prístupujúcim členom MAD (provisional adherent).

5.3.2 Monitorovanie dodržiavania súladu so zásadami SLP

Členské krajiny OECD a k MAD prístupujúce krajiny uznávajú výsledky inšpekcií monitorovania dodržiavania SLP ostatnými členmi a úplne uznanými prístupujúcimi krajinami. Aby sa navzájom informovali o výsledkoch svojich inšpekcií, GLPMA členov OECD a plne prístupujúcich MAD vydávajú každoročný prehľad o kontrolovaných

¹⁰ Konzultovať s GLPMA danej krajiny, ak je to potrebné

testovacích pracoviskách a ich stave súladu. Ročné prehľady monitorovacích programov, ktoré prešli úspešnou evaluáciou, sú zverejnené na internetovej stránke OECD chránenej heslom a sú k dispozícii aj pre prijímajúce orgány (Receiving Authorities) - pre získanie prístupu na túto webovú stránku je potrebné sa obrátiť na národnú GLPMA. Porovnanie s ročnými prehľadmi umožňuje prijímajúcemu orgánu overiť stav SLP testovacieho pracoviska bez potreby kontaktovať GLPMA. V prípade multicentrových štúdií to platí aj pre akékoľvek testovacie miesto použité v štúdií.

5.3.3 Deklarovanie dodržiavania zásad SLP

Vedúci štúdie musí vo vyhlásení vedúceho štúdie uviesť v záverečnej správe zo štúdie rozsah súladu uvedených údajov so zásadami OECD SLP. Vyhlásenie o súlade so SLP predstavuje akékoľvek vyhlásenie o tom, že štúdia bola vykonaná podľa alebo v súlade so zásadami OECD pre SLP (alebo s použitím iného výrazu s rovnakým významom). Menej presné vyhlásenia (napríklad „štúdia uskutočnená v duchu SLP“ alebo „štúdia uskutočnená v prostredí SLP“) môžu vzbudiť pochybnosti o SLP stave tejto štúdie. Vyhlásenie o súlade so SLP sa musí vzťahovať aj na fázy štúdie uskutočňovanej na iných (vzdialených) testovacích miestach. Prijímajúci orgán môže posúdiť príslušné aspekty súladu so SLP predložených údajov, napríklad tak, že skontroluje vyhlásenie vedúceho štúdie o súlade so SLP v správe zo štúdie, ako súčasť ich rutinného procesu vyhodnocovania údajov. Ďalšie podrobnosti budú uvedené nižšie.

5.4 ZODPOVEDNOSTI

Toto usmernenie je založené na predpoklade, že prijímajúci orgán má priamy prístup na

- 1) webovú stránku OECD chránenú heslom s ročnými prehľadmi GLPMA (alebo prístup k týmto informáciám prostredníctvom národného GLPMA) a
- 2) úplné záverečné správy z príslušných predklinických štúdií zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti. Ak správy o štúdiách nie sú k dispozícii na preskúmanie, prijímajúci orgán musí preskúmať alternatívy, ako je overenie súhrnných informácií predložených žiadateľom, aby overil stav súladu so SLP predložených údajov¹¹. Niektoré prijímajúce orgány požadujú overenie stavu SLP všetkých predložených štúdií, o ktorých sa tvrdí, že sú v súlade so zásadami SLP, zatiaľ čo iné prijali pri overovaní prístup založený na riziku. V prípade pochybností je potrebné obrátiť sa na národnú GLPMA.

Odporúča sa najskôr overiť stav súladu testovacieho pracoviska a ak je to potrebné, aj stav každého testovacieho miesta použitého v štúdií (pozri časť 5.4.1). Až po potvrdení ich súladu, overiť stav súladu predložených údajov (pozri časť 5.4.2).

¹¹ Napríklad v rámci žiadostí o klinické skúšky v Európe; pozri Otázky a odpovede o SLP, 2017 (EU CTFG): <http://www.hma.eu/ctfg.html>

5.4.1 Overenie stavu súladu so SLP testovacieho pracoviska alebo testovacieho miesta

Ročné prehľady inšpekcí vykonaných GLPMA, ktoré uznávajú všetky členské krajiny OECD a všetky krajiny, plne prístupujúce k MAD, sú k dispozícii na webových stránkach OECD chránených heslom. Ročné prehľady monitorovacích programov SLP nečlenov OECD alebo dočasne prístupujúcich krajín, kde (zatiaľ) nebola uskutočnená evaluácia (on site visit), nie sú na tejto webovej stránke uvedené.

Pre všetky členské štáty a krajiny plne prístupené k MAD sú záväzné iba výsledky inšpekcí vykonaných GLPMA v OECD alebo krajine, ktorá je členom MAD. GLPMA niektorých členských krajín OECD alebo plne prístupných krajín k MAD, vykonávajú aj inšpekcie pracovísk v nečlenských / alebo krajinách ešte len v procese prístupu k MAD. Na takéto inšpekcie sa však nevzťahuje systém MAD a preto ďalšie členské štáty OECD a krajiny, plne začlenené do MAD nie sú povinné štúdie akceptovať. To platí aj pre testovacie miesta umiestnené v nečlenských krajinách a používané v multicentrových štúdiách. Nakoniec, výsledky inšpekcí vykonaných GLPMA krajiny, ktorá nie je členom OECD, alebo je v procese prístupu k MAD, nie sú záväzné a akceptovanie SLP údajov nie je povinné.

Väčšina GLPMA vykonáva program rutinných úplných inšpekcí (inšpekcie testovacích pracovísk vrátane auditov štúdií), ktoré sa vykonávajú každé dva až tri roky. Niektoré GLPMA však nemusia rutinne kontrolovať všetky testovacie pracoviská vo svojej krajine v dvoj- až trojročnom cykle (napríklad inšpekcie SLP môžu byť až vyžiadané predložením údajov národnému príjmaciemu orgánu). Z tohto dôvodu nemusia byť informácie o stave SLP konkrétneho testovacieho pracoviska alebo testovacieho miesta v niektorých krajinách vždy k dispozícii (ďalšie kroky, ktoré by sa mali podniknúť, vid'. časť 4.3).

Po úplnej inšpekcii môžu GLPMA vydať vyhlásenie/certifikát potvrdzujúce dodržiavanie zásad SLP testovacím pracoviskom. Aj keď prijímajúce orgány môžu takéto vyhlásenia použiť na overenie stavu súladu so SLP testovacieho pracoviska, odporúča sa porovnať aj ročné prehľady na webovej stránke OECD chránenej heslom, ako konečný dôkaz na potvrdenie stavu. Niektoré GLPMA takéto vyhlásenia nevydávajú.

Ročné prehľady sú uvedené na webovej stránke chránenej heslom v tabuľkách, z ktorých každá obsahuje prehľady za obdobie 5 až 6 rokov. Prijímajúce orgány si vyberú ročný prehľad krajiny, v ktorej sa nachádza testovacie pracovisko alebo testovacie miesto. V prípade, že v krajine existuje viac ako jeden monitorovací program, zvolí si prehľad relevantný pre testovanú látku (napr. Prehľady GLPMA týkajúce sa farmaceutík, priemyselných chemikálií, pesticídov atď.). Najnovší ročný prehľad zvyčajne obsahuje informácie o posledných aj predchádzajúcich inšpekciách. Ak sú potrebné ročné prehľady pred rokom 2005, je možné ich vyžiadať od príslušnej GLPMA.

V ročných prehľadoch je potrebné skontrolovať nasledujúce informácie týkajúce sa testovacieho pracoviska a v prípade multicentrových štúdií vykonávaných na viacerých miestach ďalšie testovacie miesta uvedené v kontrolovanej správe zo štúdie.

a) Testovacie pracovisko:

- Overiť názov a adresu testovacieho pracoviska a v prípade multicentrových štúdií aj testovacie miesto (miesta) uvedené v správe zo štúdie.

- Ak nie je testovacie pracovisko (alebo prípadne testovacie miesto) uvedené, alebo adresa nesúhlasí s adresou uvedenou v správe zo štúdie, nie je možné potvrdiť stav SLP.

b) Dátum inšpekcie:

- Overiť, či bola vykonaná inšpekcia (úplná alebo opakovaná inšpekcia, pozri nižšie) relevantná pre kontrolovanú štúdiu. Inšpekcie mohli byť úspešne ukončené pred a/alebo po vykonaní kontrolovanej štúdie.
- Väčšina GLPMA by považovala inšpekciu vykonanú až do troch rokov po ukončení štúdie za relevantnú pre preverovanú štúdiu.
- Niektoré prijímajúce orgány môžu vyžadovať, aby testovacie pracovisko a prípadne ďalšie testovacie miesta boli skontrolované a bolo zistené, že fungujú v súlade so SLP pred vykonaním štúdie.
- Ak nie je uvedená žiadna relevantná inšpekcia, SLP status nie je možné potvrdiť.
- Ak bolo testovacie pracovisko vyradené z inšpekčného programu, SLP status testovacieho pracoviska po poslednej úspešnej inšpekcii nemôže byť už potvrdený.

c) Status SLP:

- Overiť stav súladu so SLP testovacieho pracoviska alebo testovacieho miesta.
- IC (in compliance) - „v súlade“. GLPMA potvrdzuje, že testovacie pracovisko/testovacie miesto pracuje v súlade s SLP. Štúdie môžu byť akceptované.
- PEN (pending) - „Čaká sa“. „Čakajúce“ je v každom ročnom prehľade vysvetlené ako „Poznámka“. Vezmite prosím na vedomie, že niektoré GLPMA odporúčajú neprijímať stav SLP pri štúdiách vykonaných v testovacom pracovisku so stavom „čakajúce na rozhodnutie“ (pozri ročné prehľady). Ďalšie informácie získate od GLPMA.
- NIC (not in compliance) - „Nie je v súlade“. GLPMA považuje testovacie pracovisko/testovacie miesto za nepracujúce v súlade s SLP. Štúdie vykonané v takomto testovacom pracovisku/testovacom mieste nemožno považovať za vyhovujúce SLP. Správy zo štúdií sa nemôžu použiť pre regulačné účely. V prípade, že testovacie pracovisko prešlo úspešne pri inšpekcii v skoršej fáze, vyhlásenia SLP k štúdiám ukončeným po poslednej „úspešnej“ kontrole nemôžu byť akceptované.
- RFP (removed from programme) - „Odstránené z programu“. Testovacie pracovisko bolo vyradené z inšpekčného programu. Dátum a dôvod vyradenia možno vysvetliť poznámkou. Vyhlásenia SLP k štúdiám vykonaným po poslednej úspešnej inšpekcii nemôžu byť akceptované.

d) Druh inšpekcie:

- Overiť relevantnosť inšpekcie uvedenej v správe pre kontrolovanú štúdiu.
- úplná inšpekcia; táto inšpekcia zahŕňa aj audity štúdií.

- opätovná inšpekcia, re-inšpekcia; táto inšpekcia môže zahŕňať aj audity štúdií.
- audit štúdie; môže byť relevantný pre kontrolovanú štúdiu v prípade, že konkrétna štúdia bola predmetom auditu GLPMA.
- inšpekcia pracoviska; táto inšpekcia nezahŕňa audity štúdií, a preto nie je potvrdený stav súladu štúdií. Vyhlásenia SLP o štúdiách nemôžu byť akceptované.

e) Oblasti testovania látok (areas of expertise):

- Overiť, či oblasť (oblasti) testovania¹², na ktoré sa inšpekcia vzťahuje, je/sú relevantné pre typ kontrolovanej štúdie.
 - 1) Fyzikálno-chemické testovanie: fyzikálne alebo chemické vlastnosti; napr. vid'. OECD Test Guidelines¹³ (TG), séria 100.
 - 2) a 3) Štúdie toxicity a mutagenity: toxikologické vlastnosti; napr. vid'. TG série 400.
 - 4) Štúdie environmentálnej toxicity na vodných a suchozemských organizmoch: vlastnosti životného prostredia; napr. vid'. TG série 200.
 - 5) a 7) Štúdie správania sa vo vode, pôde a vzduchu; bio akumulácia a štúdie o účinkoch na mezokozmos a prírodné ekosystémy; napr. vid'. TG série 300.
 - 6) Štúdie rezíduí: rezíduá a metabolizmus v živých organizmoch, plodinách, poľné štúdie; napr. vid'. TG série 500.
 - 8) Testovanie pomocou analytickej a klinickej chémie (používané v mnohých TG a v rôznych typoch štúdií).
 - 9) Ostatné štúdie (bližšie určené);
- Ak v ročnom prehľade nie je uvedená príslušná oblasť odbornosti pre posudzovanú štúdiu, nemusí sa pre danú odbornosť stav SLP testovacieho pracoviska alebo testovacieho miesta potvrdiť. Niektoré prijímajúce orgány nemusia štúdie akceptovať, ak sa na príslušnú odbornú oblasť nevzťahuje GLPMA.

f) Poznámky:

- Informácie o zmenách mena a / alebo adresy, informácie o štúdiách, ktoré nie sú v súlade so SLP, stav čakania na schválenie atď.

Vo väčšine prípadov informácie o testovacom pracovisku alebo testovacom mieste v ročnom prehľade potvrdia status SLP vo vzťahu k údajom predloženým prijímajúcemu orgánu. V iných prípadoch môže preskúmanie ročného prehľadu vyvolať otázky týkajúce sa stavu SLP testovacieho pracoviska alebo testovacieho miesta. Napríklad iná adresa, stav „v procese vybavovania“, chýbajúca odborná oblasť alebo neprimeraný dátum kontroly resp. obdobie, v ktorom sa posudzovaná štúdia uskutočňovala. Stav súladu nemusí byť známy ani z dôvodu, že testovacie pracovisko alebo testovacie miesto neboli nikdy skontrolované, napríklad v prípade, že neexistuje program monitorovania SLP pravidelnými inšpekciami.

¹² Oblasti testovania, ako sú definované v Prílohe k Annex III of C(89)87(Final).

¹³ <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>

Ak nie je možné potvrdiť stav SLP testovacieho pracoviska alebo testovacieho miesta, vyhlásenie SLP o predložených údajoch nemôžu byť akceptované. Odporúča sa, aby prijímajúci orgán konzultoval s príslušným národným GLPMA, aké ďalšie kroky treba podniknúť. V prípade potreby GLPMA kontaktuje svojho partnera v krajine, kde sa štúdia uskutočnila, aby potvrdili alebo aktualizovali informácie v ročnom hlásení. Na základe takto zhromaždených informácií poradí potom GLPMA prijímajúcemu orgánu.

5.4.2 Overenie SLP aspektov správy zo štúdie

Pre každú jednotlivú štúdiu musí byť vypracovaná záverečná správa podľa požiadaviek definovaných v Zásadách SLP, aby sa zabezpečilo, že všetky príslušné informácie budú zahrnuté a harmonizovaným spôsobom predložené prijímajúcemu orgánu na adekvátne preskúmanie. Priebežné správy zo štúdií nemusia obsahovať všetky dôležité informácie a môžu sa počas finalizácie meniť. Preto nie sú vhodné pre regulačné účely. Niektoré prijímajúce orgány však požadujú, aby sa v rámci procesu preskúmania chemikálie predkladali priebežné správy. Pokiaľ je to takto požadované, vtedy aj priebežné správy musia byť v súlade so SLP.

Záverečná správa zo štúdie je pre každú štúdiu jedinečná a musí obsahovať (minimálne):

- a) Názov a úplnú adresu testovacieho pracoviska, testovacích miest, objednávateľa, vedúceho štúdie a prípadne vedúceho (ich) čiastkovej štúdie a spolupracujúcich vedeckých pracovníkov.
 - To umožňuje overenie stavu súladu testovacieho pracoviska. Musí sa tiež overiť stav súladu so SLP akéhokoľvek testovacieho miesta použitého v multicentrovej štúdii (pozri časť 5.4.1).
- b) Úplnú identifikáciu a charakterizáciu testovanej a referenčnej látky, vrátane dátumu expirácie a informácií o čistote, zložení, homogenite a koncentrácii, ako aj údajov o stabilite, koncentrácii a homogenite, ak sú testovaciemu systému aplikované na nosiči (vehicle).
 - Musí byť uvedený pôvod týchto informácií (napr. na základe interných analýz, získané od objednávateľa alebo dodávateľa atď.).
 - Validita nahlásených údajov môže byť spochybnená, ak nie je možné overiť povahu testovanej a referenčnej látky z dostupných informácií o identifikácii a charakterizácii. V takom prípade vyhlásenie o súlade so SLP štúdie nemôže byť akceptované a prijímajúci orgán môže zvážiť odmietnutie údajov na regulačné účely.
- c) Dátum začiatku a ukončenia experimentálnej časti a dátum ukončenia štúdie¹⁴.
 - Tieto informácie sa majú použiť na overenie stavu súladu testovacieho pracoviska a prípadne testovacieho miesta v čase vykonania štúdie.
- d) Záverečná správa zo štúdie musí byť podpísaná a datovaná vedúcim štúdie a musí obsahovať vyhlásenie o súlade so SLP vedúceho štúdie, v ktorom je uvedený rozsah súladu so SLP vrátane súladu akejkolvek časti štúdie, uskutočnenej na testovacom

¹⁴ Dátum ukončenia štúdie: Dátum podpisu záverečnej správy zo štúdie vedúcim štúdie.

mieste. Vyhlásenie o súlade nie je rovnocenné s overením GLPMA. Z tohto dôvodu musí byť skontrolovaný stav SLP testovacieho pracoviska a prípadne testovacieho miesta / miest (pozri oddiel 5.4.1).

- Akákoľvek časť štúdie, ktorá nebola vykonaná v súlade so SLP, musí byť uvedená vo vyhlásení o súlade so SLP vedúceho štúdie.
 - Musí byť zhodnotený vplyv akejkoľvek časti štúdie, ktorá nebola vykonaná v súlade so SLP.
 - V prípade, že fáza štúdie vykonaná mimo SLP ohrozí stav SLP celej štúdie, prijímajúci orgán môže zvážiť odmietnutie údajov pre regulačné účely.
- e) Podpísané vyhlásenie útvaru zabezpečenia kvality so zoznamom typov a dátumov inšpekcií a dátumov podávania správ vedeniu testovacieho pracoviska, vedúcemu štúdie a prípadne vedeniu testovacieho miesta a vedúcemu čiastkovej štúdie.
- Vyhlásenie o zabezpečení kvality musí potvrdiť, že priebeh štúdie bol primerane pokrytý vykonanými inšpekciami štúdie útvarom zabezpečenia kvality a potvrdiť, že údaje v správe sú v zhode s primárnymi údajmi.
 - V prípade, že informácie vo vyhlásení o zabezpečení kvality nie sú úplné, je ohrozený stav súladu SLP v štúdiu a prijímajúci orgán môže zvážiť odmietnutie údajov pre regulačné účely.
- f) Dostatočne podrobný opis metód a materiálov vrátane odkazov na testovacie metódy (Test Guidelines), ak sú použiteľné.
- Opis musí poskytnúť dostatočné informácie na overenie primeranosti a správnosti metód a materiálov použitých v štúdiu.
 - Neúplný opis metód a materiálov spochybňuje stav súladu štúdie s SLP a prijímajúci orgán môže zvážiť odmietnutie údajov pre regulačné účely.
- g) Zhrnutie a úplný opis všetkých výsledkov vrátane výpočtov a štatistického vyhodnotenia, ak je potrebné.
- Neúplný opis výsledkov ohrozuje stav SLP štúdie a prijímajúci orgán môže zvážiť odmietnutie údajov na regulačné účely.
 - Nekonzistentné výsledky, neočakávaná variabilita alebo údaje, ktoré sa nezdajú byť v súlade s inými vedeckými zdrojmi, môžu tiež vzbudiť obavy, týkajúce sa stavu súladu so SLP v štúdiu.
- h) Prezentácia odchýlok od plánu štúdie, ak je to relevantné.
- Odchýlky od plánu štúdie musia byť identifikované v správe zo štúdie.
 - Vplyv odchýlok na platnosť údajov musí byť zhodnotená vedúcim štúdie.
 - Aj keď odchýlky nemusia vždy naznačovať zle naplánovanú alebo vykonanú štúdiu, môžu vzbudzovať obavy o stave súladu štúdie so SLP. Vplyv akejkoľvek odchýlky na štúdiu musí byť zhodnotený.
- i) Vyhodnotenie a diskusia o výsledkoch a kde je to vhodné, závery.

- Nereálne vysvetlenia alebo interpretácie údajov môžu vzbudzovať obavy týkajúce sa stavu súladu SLP štúdie.
- j) Miesto uloženia všetkej dokumentácie a materiálov súvisiacich so štúdiou, vrátane plánu štúdie, vzoriek testovaných a referenčných látok, vzoriek materiálov zo štúdie, nespracovaných údajov a správy zo štúdie.
- k) Opravy a doplnky k správe zo štúdie sa musia vydať ako dodatky k správe. Dôvod opráv alebo dodatkov musí byť vysvetlený a podpísaný a datovaný vedúcim štúdie. Predpokladá sa, že súčasťou zmeny a doplnenia správy bude aj vyhlásenie o zabezpečení kvality.

Neúplné informácie pri jednej alebo viacerých vyššie uvedených položkách môžu mať vplyv na stav súladu so SLP predložených údajov. V prípade nejasností prijímajúci orgán osloví národné GLPMA, aby prediskutoval akékoľvek problémy týkajúce sa stavu SLP údajov zo štúdie a rozhodol o ďalších krokoch.

5.4.3 Následné kroky v prípade pochybností o stave súladu so SLP

Ak existujú pochybnosti o predložených údajoch a aspektoch týkajúcich sa SLP, prijímajúci orgán sa obráti na národný GLPMA svojej vlastnej krajiny. Európske prijímajúce orgány sa majú obrátiť na príslušné európske GLPMA.

Prijímajúci orgán môže požadovať:

- a) Informácie o testovacom pracovisku alebo testovacích miestach. Napríklad, ak testovacie pracovisko alebo testovacie miesto nie sú uvedené v ročných prehľadoch; meno a/alebo adresa sa líšia od informácií uvedených v správe zo štúdie; nie je uvedená žiadna vykonaná inšpekcia; stav súladu sa neuvádza ako „v súlade“; alebo nie je uvedená príslušná odborná oblasť.

Ak sa testovacie pracovisko alebo testovacie miesto nachádza v inom členskom štáte OECD alebo v krajine, ktorá je plným členom MAD, národný GLPMA sa skontaktuje so zodpovedným GLPMA v krajine, v ktorej sa testovacie pracovisko/testovacie miesto nachádza, aby, ak je to možné, aktualizoval chýbajúce informácie.

- b) Audit štúdie, ak nebolo možné potvrdiť stav SLP testovacieho pracoviska (prípadne testovacieho miesta, testovacích miest, pozri oddiel 5.4.1). Ak sa testovacie pracovisko alebo testovacie miesto nachádza v inom členskom štáte OECD alebo krajine, ktorá je plným členom MAD, GLPMA kontaktuje svojho partnera v tejto krajine, aby vykonal audit štúdie. Aby sa zabezpečila kontrola relevantných údajov rozhodne GLPMA spolu s prijímajúcim orgánom o rozsahu a hĺbke auditu štúdie.
- c) Audit štúdie, ak sa testovacie pracovisko nachádza v nečlenskej krajine OECD alebo v krajine, ktorá ešte nie je úplnou prístupujúcou k MAD. Prijímajúci orgán musí kontaktovať svoj národný GLPMA a prediskutovať možnosti takéhoto auditu štúdie, pričom zohľadní informácie o inšpekciách testovacieho pracoviska vykonaných GLPMA člena OECD alebo krajiny, ktorá je plne členom MAD, ak sú k dispozícii. Ak je to uplatniteľné, GLPMA rozhodne spolu s prijímajúcim orgánom

o rozsahu a hĺbke auditu štúdie. Niektoré prijímajúce orgány sa môžu rozhodnúť odmietnuť údaje bez akéhokoľvek auditu štúdie, ak sa testovacie pracovisko nachádza v nečlenskej krajine OECD alebo v krajine, ktorá nie je plným členom MAD.

- d) Audit štúdie, ak je potrebné overiť stav SLP údajov zo štúdie, pretože informácie v správe vyvolávajú pochybnosti (pozri oddiel 5.4.2). Audit sa môže vyžadovať, aj keď bola v testovacom pracovisku vykonaná inšpekcia a bolo potvrdené, že pracovisko je v súlade so SLP. V prípade testovacieho pracoviska alebo testovacieho miesta umiestneného v inom členskom štáte OECD alebo v krajine, ktorá je plným členom MAD, bude GLPMA kontaktovať príslušnú GLPMA v tejto inej krajine, aby vykonal audit štúdie. Prijímajúci orgán musí poskytnúť všetky podrobnosti o pochybnostiach, ktoré je potrebné počas auditu preveriť a vyriešiť.
- e) Správy z inšpekcie z požadovaných auditov štúdií a závery GLPMA o stave SLP predložených údajov (niektoré GLPMA nemusia byť kvôli zákonným obmedzeniam schopné vyvodit' formálny záver o stave SLP kontrolovaných údajov).

Na základe výsledku auditu štúdie môže byť vyhlásenie o SLP na predložené údaje prijaté alebo v prípade nesúladu zamietnuté. Ak vyhlásenie o stave SLP týkajúce sa štúdie nemožno prijať, prijímajúci orgán môže zvážiť odmietnutie údajov pre regulačné účely.

5.5 ZÁVER

Dodržiavanie súladu so zásadami SLP pre neklinické štúdie bezpečnosti poskytuje záruku kvality a spoľahlivosti predložených údajov a platnosti výsledkov. Z tohto dôvodu národné nariadenia/právne predpisy v mnohých krajinách nariaďujú dodržiavanie SLP pre také štúdie, ktoré sa používajú pre regulačné účely a hodnotenie rizika na ochranu zdravia ľudí a zvierat a životného prostredia. Komunikácia medzi prijímajúcimi orgánmi a národnými monitorovacím autoritami (GLPMAs) je rozhodujúca pri hodnotení SLP statusu predložených údajov.

Prijímajúci orgán zostáva v konečnom dôsledku zodpovedný za vyhodnotenie predložených predklinických údajov o bezpečnosti a za prijatie rozhodnutí o prijatí týchto údajov na základe vedeckého vyhodnotenia a zohľadnenia informácií o SLP týkajúcich sa predloženej správy zo štúdie a testovacieho pracoviska (a prípadne testovacie miesta, ak je to relevantné), na ktorých sa štúdia uskutočňovala.
