

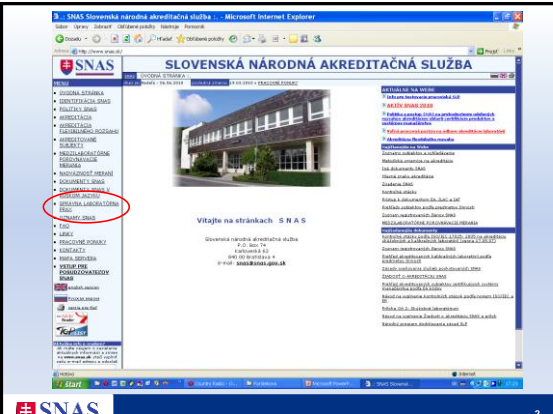


On site visit OECD

**Inšpekcia testovacieho
pracoviska a audit štúdií**

Ing. Kvetoslava
Forišeková

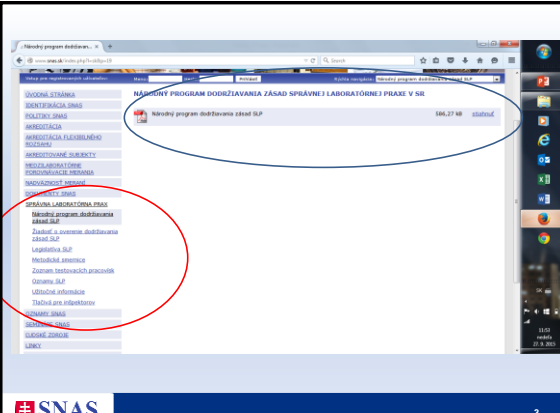
22.10.2015
SNAS Bratislava



3. SNAS Slovenská národná akreditačná služba - Microsoft Internet Explorer

SLOVENSKÁ NÁRODNÁ AKREDITAČNÁ SLUŽBA

Vitajte na stránkach S N A S



NÁRODNÝ PROGRAM DOODRŽAVANIA ZÁSAD SPRÁVNEJ LABORATORNEJ PRAXE V SR

886,37 €

Zásady SLP

Zásady správnej laboratórnej praxe tvorí systém kvality, vzťahujúci sa na proces organizácie a podmienky, za ktorých sa **neklinické štúdie zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti nových chemických látok** plánujú, vykonávajú, overujú, zaznamenávajú, ukladajú a oznamujú.

Správna laboratórna prax

Účelom zásad správnej laboratórnej praxe je získať reprodukovateľné a hodnoverné výsledky neklinických štúdií prostredníctvom fyzikálno-chemických a biologických testovacích systémov a údaje o zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti testovaných látok.

Čo je neklinická štúdia ?

Neklinická štúdia môže byť experiment, skúška, test, analýza, alebo súbor viacerých z nich, pomocou ktorých je testovaná látka skúmaná v laboratórnych podmienkach alebo životnom prostredí (experimentálny zverinec, *in vitro*, skleníky, pole).

Výsledky štúdie

výsledky neklinickej štúdie o **vlastnostiach a bezpečnosti novej testovanej látky** budú následne predkladané príslušným orgánom (registračným, notifikačným a pod.), aby rozhodli o ich uvedení na trh.

Zásady SLP

sa vzťahujú na testovanie zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti chemických látok obsahnutých v:

- **humánnych liekoch,**
- **prípravkoch na ochranu rastlín,**
- **kozmetických výrobkoch,**
- **veterinárnych liekoch a liečivách,**
- **potravinových a krmovínových doplnkoch (aj GMO),**
- **priemyselných chemických látkach a prípravkoch**
- **biocídnych výrobkoch**
- **nanomateriáloch (od 2014).**

OBLASŤ ŠTÚDIÍ

- fyzikálno-chemické testovanie,
- toxikologické štúdie,
- štúdie mutagenity,
- ekotoxikologické štúdie uskutočňované na vodných organizmoch a organizmoch žijúcich na zemi a v zemi,
- štúdie správania sa látok vo vode, pôde a vo vzduchu; bioakumulačné štúdie,
- štúdie rezíduí,
- štúdie účinkov na mesocosmos a na prírodné ekosystémy,
- analytické a klinické testovanie,
- iné testy (napr. testy mikrobiologickej bezpečnosti, histopatologické hodnotenie, skúšky stability a pod.).

Aplikácia zásad SLP pri realizácii štúdií **zabezpečuje kvalitu** a integritu získaných údajov o hodnotení zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti nových chemikálií a **umožňuje regulačným orgánom dôverovať takýmto údajom pri ich registrácii.**

OECD

1960

18 európskych krajín + USA + Kanada

- Slovensko od roku 2000
- v roku 2015 už 34 členských štátov

LEGISLATÍVA OECD

- 1981 Council Decision on **Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals** [C(81)30/Final] revised 1997
- OECD Council Decision / Recommendation on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice [C(89)87 (final)] revised 1995
- 1997 Council Decision on Adherence of Non- Member Countries to the Council Acts related to the Mutual Acceptance of Data [C(97)114/Final]

MAD - the 1981 OECD Council Decision on Mutual Acceptance of Data

- Je postavený na zásadách SLP a OECD schválených testovacích metódach.
- Zvyšuje účelnosť a efektívnosť pri registrácii chemických látok. Zaručuje vysokokvalitné údaje z testovania a hodnotenia rizík.
- Pomáha vyhnúť sa duplicitným testom na zvieratách.
- Znamená to, že výsledky SLP štúdie budú akceptované všetkými OECD členskými krajinami (a aj väčšinou nečlenských krajín).

OECD testovacie metódy

- SECTION 1 - PHYSICAL-CHEMICAL PROPERTIES (23 metód)
- SECTION 2 - EFFECTS ON BIOTIC SYSTEMS (33 metód)
- SECTION 3 - DEGRADATION AND ACCUMULATION (17 metód)
- SECTION 4 - HEALTH EFFECTS (99 metód)
- SECTION 5 – OTHER TEST GUIDELINES
Part A: Pesticide Residue Chemistry (9)

WG GLP - pracovná skupina SLP OECD

Členovia pracovnej skupiny SLP:

- ❖ zástupcovia za SLP z jednotlivých členských štátov,
- ❖ zástupca OECD Environment Directorate,
- ❖ zástupca EU Commission,
- ❖ pozorovatelia (krajinu mimo OECD, nemajú právo hlasovať, len zúčastňovať sa)

WG GLP - pracovná skupina SLP OECD

Činnosť:

- Mutual Joint Visits – MJV's (pre nové monitorovacie authority)
- Pravidelné inšpekcie členských krajín (On-site evaluation programme - plánovanie, vykonanie a predloženie správy na rokovanie pracovnej skupiny) – v 2015 sa on-site visit konala v SR
- Pravidelné stretnutia, kde sa prerokúvajú správy z medzinárodných inšpekcii a riešia vzniknuté problémy, odsúhlasujú a pripomienkujú návrhy záväzných dokumentov
- Dokumenty (vydávanie Guidelines /u nás MSA – G/, Consensus Documents)

Súvisiace OECD SLP dokumenty:

- OECD Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring (No.1)
ENV/MC/CHEM(98)17
- Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice:
 - Guidance Documents
 - Consensus Documents
 - Advisory Documents

Guidance Documents for Compliance Monitoring Authorities

- No 2: Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for GLP (1995)
- No 3: Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audit (1995)
- No 9: Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports (1995)

GLP Consensus Documents

- No. 4 Quality Assurance and GLP (revised 1999)
- No. 5 Compliance of Laboratory Suppliers with GLP Principles (as revised in 1999)
- No. 6 The Application of the GLP Principles to Field Studies (as revised in 1999)
- No. 7 The Application of the GLP Principles to Short-Term Studies (as revised in 1999)
- No. 8 The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP Studies (as revised in 1999)
- No.10 The Application of the Principles of GLP to Computerised Systems (1995)
- No.13 The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies (2002)

Advisory Documents of the Working Group on GLP

- No. 11 The Role and Responsibility of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP (1998)
- No. 12 Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country (2000)
- No. 14 The Application of the Principles of GLP to in vitro Studies (2004)
- No. 15 Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP (2007)
- No. 16 Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology (15.12.2014)**

Ešte oficiálne nevydaný No. 17 – Application of GLP to Computerised Systems

Prístupné na stránke www.snas.sk ako:

- MSA G-01 Zásady SLP a požiadavky na vypracovanie dokumentácie k ZSLP
- MSA G-02 Postupy pri inšpekcií SLP
- MSA G-03 Inšpekcie laboratórií a auditov štúdií
- MSA G-04 SLP a zabezpečenie kvality
- MSA G-05 Súlad laboratórnych dodávateľov so zásadami SLP
- MSA G-06 Aplikácia zásad SLP na terénne štúdie
- MSA G-07 Aplikácia zásad SLP na krátkodobé štúdie
- MSA G-08 Úloha a zodpovednosť vedúceho štúdie v štúdiách SLP
- MSA G-09 Pokyny na vypracovanie správ z inšpekcií testovacích pracovísk a auditov štúdií
- MSA G-10 Aplikácia zásad SLP na počítačové systémy
- MSA G-11 Úloha a zodpovednosť objednávateľa štúdie v aplikácii zásad SLP
- MSA G-12 Vyžiadania a uskutočnenie inšpekcií a auditov štúdií v inej krajine
- MSA G-13 Aplikácia zásad SLP na organizáciu a riadenie multicentrových štúdií
- MSA G-14 Aplikácia zásad SLP na in vitro štúdie
- MSA G-15 Zriadenie priestorov na uschovávanie dokumentov a materiálu v súlade so zásadami SLP
- MSA G-16 Požiadavky SLP na Peer Review v histopatológii v pôvodnej anglickej verzii (máme len jedno histopatologické pracovisko)

EU A LEGISLATÍVA NA SLOVENSKU

- Členstvo v Európskej únii zaviazalo SR prebrať do svojich legislatívnych predpisov Smernice Rady 1999/11/EC a 1999/12/EC týkajúcich sa zavedenia systému SLP a ich **kodifikovaných verzii 2004/9/EC a 2004/10/EC**.

Uvedené smernice sa týkajú zosúladenia monitorovacích postupov, zriadenia inšpekčných orgánov, systému inšpekcií, monitorovania a spolupráce na medzinárodnej úrovni prostredníctvom Komisie pre technickú aplikáciu SLP pri Rade Európy a Pracovnej skupiny SLP OECD.

SLP A LEGISLATÍVA NA SLOVENSKU

Aktuálne platia:

Zákon č. 67/2010 Z. z. z 2. februára 2010, 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. z 23. júna 2010, ktorým sa upravujú činnosti testovacích pracovísk a činnosti inšpektorov vykonávajúcich inšpekcie, audit a overovanie dodržiavania zásad správnej laboratórnej praxe, **doplnené nariadením vlády č. 92/2012 Z.z.**

Nariadenie komisie (ES) č. 440/2008 z 30. mája 2008, ktorým sa ustanovujú **testovacie metódy** podľa nariadenia Európskeho parlamentu a Rady č. 1907/2006 o registrácii, hodnotení, autorizácii a obmedzovaní chemických látok (REACH).

Definícia pojmov

Podrobne boli pojmy definované v smerniciach 2004/10/ES a 2004/9/ES a v rámci implementácie európskej legislatívy sú uvedené v **zákone 67/2010 Z. z.** z 2. februára 2010

o podmienkach uvedenia chemických látok a chemických zmesí na trh a o zmene a doplnení niektorých zákonov (chemický zákon) a v nariadení vlády SR č. 320/2010 Z. z. ktorým sa upravujú činnosti testovacích pracovísk a činnosti inšpektorov vykonávajúcich inšpekcie, audit a overovanie dodržiavania zásad správnej laboratórnej praxe.

Inšpekcia testovacieho pracoviska

preverenie postupov testovacieho pracoviska a praktických zvyklostí smerujúcich k dosiahnutiu stupňa zhody so zásadami SLP, počas ktorej sa preveria 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.

Audit štúdií

porovnanie prvotných údajov a súvisiacich záznamov počas testovania chemických látok a chemických látok obsiahnutých v chemickom prípravku, a/alebo ich porovnanie so záverečnou správou na účely zistenia, či prvotné údaje boli presne zaznamenané a či sa testovanie vykonalo v súlade s plánom štúdie a štandardnými pracovnými postupmi.

Vykonanie inšpekcie

- Rutinná inšpekcia – vždy inšpekcia testovacieho pracoviska aj audit štúdie/i
- Inšpekcia na vyžiadanie regulačnej authority – verifikácia údajov a audit konkrétnej štúdie

Inšpekcia sa nezameriava na hodnotenie vedeckej časti štúdie a dosiahnutých výsledkov, ale len na to, **či boli pri jej vykonaní dodržiavané zásady SLP, či bola vykonaná v súlade s plánom štúdie a príslušnými ŠPP.**

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.

On site visit OECD

na činnosť SNAS - monitorovacej authority pre SLP v Slovenskej republike

20. - 24. 4. 2015

Inšpektori: Holandsko, Nový Zéland

Program

- 20.4.2015 SNAS – úvodné stretnutie so zástupcami ministerstiev a potom preverenie postupov a dokumentácie monitorovacej authority
- 21. – 23.4. inšpekcia v testovacom pracovisku G-036 (SZU Bratislava)
- 24.4.2015 SNAS – dokumentácia – dokončenie a predbežná správa z inšpekcie - **bez zistených nezhôd**

Oficiálne ukončenie on-site visit bude v roku 2016 po odsúhlasení WG GLP OECD, kde bude k správe diskusia jednotlivých členských krajín.

Úvodný deň

Zúčastnení:

Mgr. Martin Senčák, riaditeľ SNAS
 Ing. Kvetoslava Forišeková
 RNDr. Zdeno Mahrla, CSc., podpredseda V-SLP
 RNDr. Ján Čepček, PhD., Centrum pre chemické látky a prípravky, MH SR
 Ing. Rudolfa Rothová, MŽP SR
 Ing. Božena Brinzová, MH SR
 Ing. Juliána Schlossoerová, CSc., ÚKSÚP, MPRV SR
 Mgr. Adriana Dubeňová, MZVaEZ SR

Guidance Documents for Compliance Monitoring Authorities

- No. 2** Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for GLP (1995)
- No. 3** Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audit (1995)
- No. 9** Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports (1995)

PREVERENÉ POSTUPY PRI INŠPEKCII TESTOVACIEHO PRACOVISKA 21. - 23. 4. 2015

Inšpekčná skupina:

Ing. Kvetoslava Forišeková – vedúci inšpektor
 PharmDr. Ivana Šidlíková - inšpektor
 Ing. Marta Múčková, CSc. - inšpektor

Vykonanie inšpekcie

- Plánovanie pred inšpekciou
- Schválenie návrhu IS, termín, harmonogram
- Úvodné stretnutie so zástupcami manažmentu
- Obhliadka/inšpekcia testovacieho pracoviska
- Audit štúdie
- Záverečné stretnutie so zástupcami manažmentu
- *Odstránenie nesúlady so zásadami SLP*
- *Súhrnná správa z inšpekcie*
- *Prerokovanie vo Výbore SNAS pre SLP*
- *Rozhodnutie riaditeľa*

Plánovanie pred inšpekciou

Oboznámenie sa s výsledkom predchádzajúcej inšpekcie, identifikované nesúlady (potom ich kontrola na mieste).

Informácie o testovacom pracovisku – vyžadované vopred

- organizačná štruktúra, priestorové usporiadanie,
- **Master Schedule** – základný plán, prehľad štúdií z ktorých budú niektoré vopred vybrané na audit / vyžiadanie ŠPP a preštudovanie ešte pred inšpekciou na mieste.
- Aktuálny zoznam ŠPP na pracovisku

Základný plán - Master Schedule

súbor informácií, ktorý slúži pre odhad pracovnej záťaže jednotlivých pracovníkov a celého testovacieho pracoviska a pre sledovanie výkonu štúdií v rámci testovacieho pracoviska.

- *je pri výbere štúdie na audit pre inšpektora hlavnou pomôckou*
- *na prípravu MS musí byť vypracovaný ŠPP: zodpovednosti, prístup k nemu, skratky, príprava, aktualizácia, zálohovanie, archivovanie...*

Master Schedule – nikde nie je presne definované, čo má obsahovať, **ALE** treba sa riadiť G-03, kde je uvedené, čo majú inšpektori vyžadovať od manažmentu testovacieho pracoviska:

- Zoznam prebiehajúcich a ukončených štúdií s informáciou o type štúdie, dátumy začiatku / ukončenia, testovací systém, spôsob aplikácie testovanej látky, meno vedúceho štúdie;
- Zoznam vedúcich štúdií a objednávateľov štúdií;
- Multi-centrové štúdie – všetky testovacie miesta (vedúci čiastkovej štúdie, vedúci štúdie, kód celej štúdie – odkazy na čísla čiastkových štúdií na testovacích miestach, začiatok/ ukončenie fáz na jednotlivých miestach; *OECD Consensus Doc. No 13*)

(a ak to má testovacie pracovisko uvedené v MS, je to všetko prehľadne na jednom mieste)

Základný plán - Master schedule

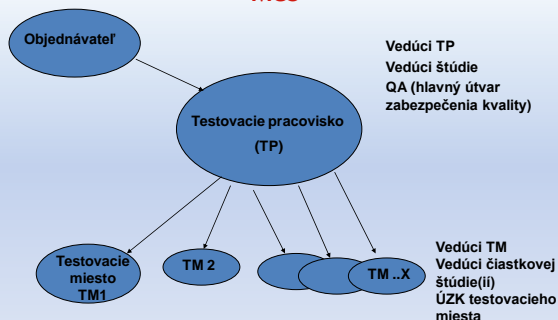
Minimálne požiadavky na informácie zahrnuté do základného plánu

- Kód štúdie (podľa ŠPP xxxx)
- Názov štúdie
- Testovaná látka (názov / kód)
- Meno objednávateľa (alebo jeho kód, ak ide o utajenú informáciu)
- Meno vedúceho štúdie
- Typ štúdie (GLP/non-GLP),
- Dátum začiatku štúdie
- Dátum začiatku experimentov,
- Dátum ukončenia experimentov,
- Predpokladaný dátum ukončenia štúdie,
- **Interné inšpekcie a meno osoby ÚZK, ktorá ich vykoná**
- **Stav štúdie (prebiehajúca alebo ukončená, atď.),**
- **Dátum odovzdania do archívu**
- **Ďalšia pracovná záťaž (doplňujúce informácie sú zahrnuté do MS v spolupráci s vedúcim štúdie/i)**

Základný plán pri multicentrovej štúdi (MCS)

- MCS musí byť uvedená v základnom pláne vo **všetkých** testovacích miestach;
- V ZP testovacieho pracoviska **musí byť uvedený vedúci štúdie a prehľad všetkých testovacích miest, vedúcich čiastkových štúdií a fáz čiastkových štúdií v nich vykonávaných.**
- V ZP každého testovacieho miesta **musí byť jednotná identifikácia štúdie** podľa kódovania hlavného testovacieho pracoviska, s odkazmi na identifikátory testovacieho miesta;
- V ZP testovacieho miesta **musí byť uvedený vedúci čiastkovej štúdie,**

MCS



Audit štúdie

Kritériá pre výber štúdie na audit (1)

- Typy štúdií
- Oblasť použitia
- Rôzne testovacie systémy
- Frekvencia rovnakého typu štúdií
- Nový typ štúdie
- Jednoduchá alebo multicentrová štúdia
- Náročnejšia štúdia
- Kľúčové štúdie vykonávané na pracovisku

Audit štúdie

Kritériá pre výber štúdie na audit (2)

- charakter testovanej látky
- nový alebo ešte neskúsený vedúci štúdie
- nový objednávateľ
- Rozpory v Master Schedule
 - chýbajúce informácie
 - chybný zápis
 - pochybné údaje
- Problémy v určitej oblasti pri predošlej inšpekcii

Audit štúdie

Pri rutinnom audite štúdie nie je cieľom úplná rekonštrukcia štúdie (úplný audit môže trvať aj týždeň), ale identifikovanie možných oblastí rizík a ich kontrola, napr.:

- Príprava aplikačnej dávky
- Aplikácia alebo podávanie testovanej látky
- Činnosť ÚZK pri týchto aktivitách
- Kontrola vedúcim štúdie
- Riziká pri multicentrových štúdiách
- a veľa iných aspektov

Vyžiadaný audit štúdie

(regulačnou autoritou, monitorovacou autoritou inej krajiny, objednávateľom štúdie)

V prípadoch:

- Keď sú pochybnosti o validite údajov
- Vážne zistenia pri klinickom testovaní
- Údaje boli získané na pracovisku, ktoré nie je v národnom monitorovacom programe
- Údaje sú z nečlenskej krajiny

Vtedy sa musí vykonať úplný audit štúdie (krok za krokom, všetky postupy a údaje sa musia preveriť).

Vyžiadaný audit štúdie

Možné problémy pri takomto audite

- Ak vedúci štúdie alebo kľúčoví zamestnanci už na danom pracovisku nepracujú a nikto sa v dokumentácii nevyzná
- Nie sú záznamy o školeniach/tréningu zamestnancov
- Nebol dodržaný plán štúdie
- záznamy sú nekompletné, alebo bola časť záznamov zničená
- Chýbajú podporné záznamy (napr. záznamy z monitorovania prostredia)

...štúdia nie je v súlade so zásadami SLP...

Úvodné stretnutie

Úvodné stretnutie s manažmentom testovacieho pracoviska

- Predstavenie inšpektorov, účel a cieľ inšpekcie
- Harmonogram (vopred zaslaný, časový priebeh inšpekcie, predpokladaný čas ukončenia)
- Predstavenie pracoviska, zmeny od predošlej inšpekcie
- Vyžiadanie potrebnej dokumentácie
- Požiadavka na prehliadku pracoviska

- a samotný výkon inšpekcie...

Základné prvky zásad SLP hodnotené inšpektormi pri overovaní dodržiavania zásad SLP

1. Organizácia a personál
2. Program zabezpečenia kvality
3. Priestory
4. Prístroje, materiály a reagensie
5. Testovacie systémy
6. Testované a referenčné látky
7. Štandardné pracovné postupy
8. Vykonanie štúdie
9. Správa zo štúdie
10. Uschovávanie materiálov a dokumentácie

Vyžiadanie dokumentácie

- Aktuálna organizačná štruktúra;
- Plány priestorového usporiadania;
- Aktualizovaný Master Schedule (na audit štúdie sa môže vybrať aj práve prebiehajúca, neukončená štúdia, ktorá v čase prípravy inšpekcie ešte nebola uvedená v MS);
- Aktuálny zoznam ŠPP;
- Zoznam prístrojov, evidenčné karty prístrojov, záznamy o údržbe, kalibrácii, overovaní, Metrologický poriadok;
- Zoznam referenčných materiálov a certifikáty k nim;
- Štúdie vybrané na audit

Počas prehliadky pracoviska boli priebežne zhodnotené:

- Priestory (zverince, laboratória, skladové priestory na krmivo, podstielku, chemikálie...);
- Archív (dokumentácie, vzoriek, testovaných látok)
- Prístroje (označenie, stav kalibrácie, záznamy o servise a údržbe...);
- Testované a referenčné látky;
- Chemikálie a roztoky;
- Starostlivosť o zvieratá;
- Hygiena a sanitácia priestorov;

Priestory - kontrolované počas inšpekcie:

- Oddelenie jednotlivých činností (príjem vzoriek, skladovanie pred/počas/po ukončení štúdie, príprava roztokov, aplikácia, odpady...)
- Kontrola environmentálnych podmienok, kde je to vyžadované
- Samostatné priestory pre skladovanie krmiva a podstielky
- Sanitácia priestorov / likvidácia škodcov / striedanie dezinfekčných prípravkov

Hlavné činnosti počas inšpekcie pracoviska:

- Interview s personálom
Manažment, zamestnanci ÚZK, vedúci štúdie (vedúci čiastkovej štúdie), vedúci jednotlivých oddelení, bežní pracovníci v laboratóriu, archivár, pracovníci IT...

Počas prehliadky pracoviska boli priebežne zhodnotené:

- Personál vo zverincoch a laboratóriách – otázky na práve vykonávané činnosti, či majú k dispozícii príslušné ŠPP, kontrola postupu podľa ŠPP;
- Obsah chladničiek, mrazničiek, políc,
- Či sa dodržiavajú podmienky skladovania,

Počas prehliadky pracoviska boli priebežne zhodnotené:

Prístroje

- označenie,
- poverenie na obsluhu, preškolenie,
- záznamy o údržbe, kalibrácii, kvalifikácii, regulačné diagramy (váhy, pipety – medzikalibračná kontrola),
- ŠPP

Počas prehliadky pracoviska boli priebežne zhodnotené:

Reagencie a roztoky

- Označenie (názov, dátum prípravy, kto, koncentrácia, doba použiteľnosti),
- záznamy o príprave,
- podmienky skladovania,
- sledovanie doby expirácie,
- stabilita, ak sa vyžaduje

Počas prehliadky pracoviska boli priebežne zhodnotené:

Testované a referenčné látky

- ŠPP na príjem, manipuláciu, skladovanie
- Označenie na obaloch
- Skladovanie podľa požiadaviek

Archív

- Má archívár poverenie a stanovené zodpovednosti za archív v pracovnej náplni?
- Či pracovník zapísal vydanie dokumentov štúdií z archívu, ktoré boli vyžiadané pri úvodnej konferencii;
- Ako sú uložené zložky, systém indexácie a vyhľadávania, systém kontroly kompletnosti; dokumentácie po vrátení výpožičky do archívu;
- Uchováva sa historická zložka ŠPP, sú k dispozícii predchádzajúce verzie?

Archív

- Kto môže vstupovať do archívu, záznamy o výpožičkách;
- zabezpečenie pred požiarom, zatopením, škodcami;
- Uchovávanie elektronických záznamov;
- Doba uchovávania;
- Podmienky na uchovávanie testovaných, referenčných látok a vzoriek zo štúdie;
- Monitorovanie environmentálnych podmienok;

Vykonanie inšpekcie

Hlavné činnosti počas inšpekcie:

- **Štúdium dokumentácie**
 - Záznamy o tréningoch, školeniach...
 - Činnosť ÚZK
 - Dokumentácia pracoviska, prístroje, metrológia, testovacie systémy, testované a referenčné látky, likvidácia odpadov, archivácia, záznamy enviropodmienok (kde sa to vyžaduje)
- špecifické údaje ku auditovanej/ým štúdiám, plán, správa, primárne údaje

- Osobné zložky pracovníkov podieľajúcich sa na štúdiách vybraných na audit

- životopisy,
- kvalifikácia,
- školenia,
- plány vzdelávania,
- menovacie dekréty
- aktuálne pracovné náplne ...

Dokumentácia ÚZK:

- Program zabezpečenia kvality (ŠPP)
- kópia Master Schedule, plány štúdií
- plán inšpekcií testovacieho pracoviska,
- záznamy z inšpekcií vrátane dokumentovaného oboznámenia vedenia testovacieho pracoviska,
- overenie plánu štúdie,
- vyhlásenie k záverečnej správe zo štúdie,
- historický súbor všetkých vydaných ŠPP...

ŠPP

- Všeobecné (riadenie dokumentácie, prístup na pracovisko, kódovanie štúdií, tvorba Master Schedule, ...)
 - Príjem vzoriek
 - Metodiky testov
 - Obsluha prístrojov, kalibrácia, validácia, regulačné diagramy, metrologický poriadok...
 - Uschovávanie materiálu a dokumentácie pred, počas a po ukončení štúdie
 - Postupy v prípade nepredvídaných udalostí, porúch...
 - Ochrana počítačových údajov, zálohovanie
 - Likvidácia odpadov a i.
- ŠPP k štúdiám vybraným na audit (platné v čase vykonania štúdie)

Kompletné zložky štúdií na audit:

- Plán štúdie, menovanie vedúceho štúdie, doplnky plánu a i.
- Údaje špecifické pre danú štúdiu (formuláre, kde sa zaznamenávajú údaje, prvotné údaje z prístrojov, záznamy o zvieratách, certifikáty o zdravotnom stave...).
- Údaje týkajúce sa priestorov (teplota, vlhkosť, sanitácia, dezinfekcia...)
- Certifikáty (referenčná látka, testovaná látka, potrava pre zvieratá, podstielka, voda a i.)

Kľúčové činnosti pri audite štúdie

- Interview s vedúcim štúdie a personálom – kvalifikácia, školenie, tréning...
- Dokumentácia papierová/elektronická
- Porovnanie plánu štúdie, primárnych údajov a záverečnej správy
- Kontrola systémov a procesov
- Validácia metód
- Údržba, kalibrácia, kvalifikácia prístrojov a zariadení – záznamy a dokumentácia

Kontrola procesov v rámci vykonávania auditov štúdií sa týka aj:

plánovania štúdie - (podpisy /vedúci štúdie, vedenie testovacieho pracoviska, objednávateľ štúdie/, dátumy, overenie súladu a podpis ÚZK)

dodržiavanie plánu štúdie, záznamy o nepredvídaných skutočnostiach, doplnky plánu, dodržiavania ŠPP, či výsledky zodpovedajú primárnym údajom...)

vykonávania štúdie, vrátane používaných metód a postupov (súlad s plánom, súlad so ŠPP, zberu údajov, zaznamenávanie a ich kontroly, súlad s primárnymi údajmi, zmeny v primárnym údajoch – dôvod, dátum, podpis, identifikácia údajov z počítača, vstup do počítača heslom...)

Kontrola procesov v rámci vykonávania auditov štúdií sa týkala aj:**Testovacích systémov (hlavne biologických)**

- karanténa,
- záznamy o prijíme,
- zdroj,
- záznamy o zdravotnom stave, správaní sa,
- klietky (označenie, údržba, čistota),
- krmivo, podstielka, ich skladovanie, výskyt škodcov, likvidácia odpadov...),
- testovaných a referenčných látok (záznamy o prijíme, odoberaní, uskladnení, certifikáty, stabilita, obaly...)

Kontrola ŠPP pre testované a referenčné látky

Inšpektor kontroloval, či existujú postupy na:

- Príjem,
- Identifikáciu,
- Označenie
- Manipuláciu, odoberanie vzoriek (zabránenie kontaminácii)
- Transport
- Skladovanie
- Likvidáciu

Príjem testovanej a referenčnej látky

• Kontrola záznamov:

- Záznamy o dátume príjmu a množstve
- Odklon od podmienok skladovania počas prepravy
- Číslo šarže
- Dátum expirácie
- Meno osoby zodpovednej za príjem

Identifikácia testovanej a referenčnej látky

• Inšpektor kontroloval, či je každá látka patrične označená:

- kód látky, názov
- uvedená šarža
- čistota
- zloženie
- koncentrácia alebo iná charakterizácia
- v prípade potreby stabilita, spôsob skladovania

Manipulácia s testovanou a/alebo referenčnou látkou

• Inšpektor kontroloval, či sú:

- dodržiavané podmienky pre manipuláciu, ktoré sú výrobcom predpísané pre danú látku
- dodržiavané environmentálne podmienky, či sú monitorované a údaje zaznamenávané
- Vhodné skladovacie podmienky pre zabezpečenie integrity testovanej látky
- Dodržiavané podmienky pri odbere menších množstiev látky (zabránenie kontaminácii...)

Ochrana testovanej a referenčnej látky

• Inšpektor kontroloval, či:

- existuje osoba, ktorá zodpovedá za evidenciu spotreby
- Záznamy o spotrebe
- Záznamy o odovzdaní zvyšku testovanej látky objednávateľovi alebo záznamy o jej likvidácii (keď už nie je potrebné ďalšie skladovanie)
- Či boli z každej šarže testovanej látky odobrané a uchovávané vzorky pre analytické účely

Skladovanie testovanej a referenčnej látky

• Podmienky:

- Oddelené priestory pre príjem a skladovanie
- Skladovacie priestory musia byť oddelené od priestorov, kde sa nachádzajú testovacie systémy
- Testované a referenčné látky nesmú byť položené do rovnakej nádoby, do ktorej sa odoberajú vzorky z testovacieho systému

Kontrola procesov v rámci vykonávania štúdií sa týkala aj:

ŠPP

- ich existencie pre každú vykonávanú činnosť,
- uchovávanie,
- aktualizácia,
- dostupnosť aktuálnej verzie pri práci na mieste,
- autorizácia, revízia,
- registrovanie vydaných kópií...

Kontrola procesov v rámci vykonávania auditov štúdií sa týka aj:

preskúmania záverečnej správy

- či metódy, postupy a pozorovania sú presne a kompletne opísané a výsledky uvedené v správe jednoznačne a úplne odzrkadľujú prvotné údaje štúdie,
- podpis a prehlásenie o súlade so zásadami SLP vedúceho štúdie,
- dátumy,
- zoznam miest uchovávaní vzoriek a dokumentácie...

Cieľom skontrolovania záverečnej správy je potvrdenie, či:

- štúdiá bola vykonaná v súlade s plánom štúdie a ŠPP,
- štúdiá bola presne a kompletne zaznamenaná,
- správa obsahuje všetky časti požadované zásadami SLP,
- správa je úplná,
- prvotné údaje sú kompletne a v súlade so zásadami SLP.

Záverečné stretnutie

- S manažmentom testovacieho pracoviska, vedúcimi štúdií a členmi ÚZK sa prediskutovali zistenia
- Vypracovaný bol zápis o zistených nesúladoch, ktorý podpísali obe strany
- Vedenie bolo informované o ďalšom postupe – lehoty na vypracovanie harmonogramu a odstránenie nedostatkov
- ...
- vypracovanie harmonogramu odstránenia, jeho sripomienkovanie inšpektormi a zaslanie konečnej verzie na SNAS
- Zaslanie dôkazov a vyhlásenia o odstránení
- Inšpektori napísali správu a rokoval V-SLP SNAS

Špecifiká inšpekcie pri toxikologických štúdiách

Špecifiká pri audite toxikologických štúdií

Potreba skontrolovať:

- Druh, kmeň, vek, pohlavie testovacieho systému
- Dávky a počet zvierat v každej skupine
- Kontrola zdravotného stavu počas karantény
- Podmienky vo zverinci (výmena vzduchu, teplota, vlhkosť, fotoperiódá)
- Krmivo a voda
- Skladovanie krmiva a podstielky, certifikáty, kontrola živočíšnych škodcov
- Záznamy o vážení zvierat

Špecifiká pri audite toxikologických štúdií

Potreba skontrolovať:

- Odstraňovanie uhynutých zvierat a ich príp. náhrada inými
- Klinické pozorovania, mortalita, záznamy z klinickej chémie, hematológie, rozbery moču...pri stanovovaní farmakologických alebo metabolických účinkov
- V prípade špecifických štúdií serologické záznamy pri hodnotení zdravotného stavu a infekcií
- Záznamy o usmrcovaní pokusných zvierat

Špecifiká pri audite štúdií s údajmi z patológie

- Označenie sklíčok, kvalita farbenia, verifikácia stanovenej diagnostiky a terminológie pri hodnotení lézií, skladovanie vzoriek tkanív, preparátov – definované podmienky,
- korelácia pozorovaní pri nekropsii s klinickými pozorovaniami,
- kalibrácia a záznamy: váh pri vážení orgánov, kontrola mikrotómu, termostatu vodného kúpeľa...,
- expiračné doby reagencií,

Špecifiká pri audite štúdií s údajmi z patológie

- kontrola/prepočítanie časti štatistických údajov,
- množstvo tkaniva odoberaného z každého orgánu na histopatologické hodnotenie (musí byť rovnaké vo všetkých skupinách, aby nedochádzalo k falošným interpretáciám)
- podmienky a dĺžka uchovávanía histopatologického materiálu

Príklady kontrolovaných procesov v toxikologickom laboratóriu

Výkonné činnosti:

- *In vivo* fáza (dávkovanie, klinické pozorovania a vyšetrenia, nekropsia)
- Testovaná látka (príprava, dodávka, formulácia, analýzy)
- *Ex vivo* fáza (klinická patológia, anatomická patológia, bioanalýzy)

Príklady kontrolovaných procesov v toxikologickom laboratóriu

Podporné činnosti:

- Chov zvierat
- Činnosť s prístrojmi
- Metrológia, informatika
- Zmluvy
- Kontrola plánu štúdie

Špecifiká pri audite genotoxikologických štúdií

- *In vitro* – zdroj testovacieho systému, dodávateľ, subkultivácia, záznamy o školení personálu na špecifiká práce v *in vitro*,
- *In vivo* – dodávateľ, karanténa, environmentálne podmienky, analýza krmiva a vody,
- príprava kultivačných médií, čísla šarží, skladovacie podmienky, dátum expirácie,
- záznamy o kalibrácii všetkých prístrojov (počítač buniek, počítač kolónii, váhy, pH metre, pipety, inkubátory, chladničky...,
- značenie mikroskopických sklíčok, Petriho misiek, príprava, farbenie,
- reagentie – šarže, skladovacie podmienky, expirácia...

Špecifiká pri audite ekotoxikologických štúdií

- nákup/príjem testovacieho systému, jeho aklimatizácia, identifikácia, záznamy starostlivosti o testovací systém,
- záznamy o teplotách, osvetlení
- chovné podmienky
- semená – zdroj, podmienky skladovania
- záznamy o príjme, charakterizácii, stabilite, distribúcii, výsledovateľnosti testovanej látky,
- postupy pri archivácii.

Inšpekcia testovacieho pracoviska

Počet inšpektorov pri inšpekcii

Slovensko	1 - 2 inšpektori
OECD a EK	2 – 4 inšpektori

Počet dní inšpekcie

Slovensko	1 deň pri dohľade, 1 - 2 dni pri obnovení platnosti osvedčenia (financie...)
OECD a EK	4 – 5 dní pri bežnom dohľade, pri väčšom pracovisku s väčším počtom štúdií a pri obnovení platnosti aj dlhšie (pracovisko za inšpekcie vo väčšine krajín neplatí)

Základné poučky SLP

Zaznamenávanie údajov

- Okamžite
- Priamo
- Presne
- Čitateľne
- Nezmazateľne
- Vždy podpísané a datované pracovníkom, ktorý zápis vykonal

Základné poučky SLP

- Čo nie je zdokumentované, ako keby sa ani neuskutočnilo.
- Vedúci štúdie je jediný zodpovedný za správne vykonanie štúdie a za kvalitu záverečnej správy.

Základné poučky SLP

Pravidlo 1

- Jedna štúdia
- Jeden menovaný vedúci štúdie
- Jeden plán štúdie
- Jedna záverečná správa
- Jedno vyhlásenie o súlade so zásadami SLP vedúceho štúdie
- Jedno vyhlásenie ÚZK s kategóriami vykonaných inšpekcii, dátumami ich uskutočnenia a oznámenia výsledku vedeniu a s potvrdením, že záverečná správa odráža primárne údaje.

Základné poučky SLP

Pravidlo 4 v pláne štúdie

- 4 dátumy
 - Dátum začiatku štúdie
 - Plánovaný dátum začiatku experimentu
 - Dátum ukončenia experimentu
 - Predpokladaný dátum ukončenia štúdie
- 4 podpisy
 - Podpis vedúceho štúdie
 - Podpis vedenia testovacieho pracoviska
 - Podpis objednávateľa
 - Overenie súladu plánu štúdie so zásadami SLP a podpis vedúceho ÚZK.

Súlrad so SLP by mal zabezpečiť odpovede na nasledovné otázky:

Pravidlo 7 W

Čo bolo urobené (a čo bolo zaznamenané) ??	WHAT
Kto to urobil ??	WHO
Kedy to bolo urobené (what time) ??	WHEN
Prečo a ako to bolo urobené (and How) ??	WHY
Kde to bolo urobené ??	WHERE
Kto robil rozhodnutia (a kto o tom vedel) ??	WHO
Kde je to uložené ??	WHERE



Otázky ???