

**Informácie z
WG GLP EC
WG GLP OECD
2018**

Ing. Kvetoslava Forišeková
31.5.2018
SNAS Bratislava

WG GLP EC

24. – 25. 1. 2018
Brusel


24.1. – rokovanie Technického výboru
25.1. – zasadnutie WG



2

WG GLP EC

- Nová predsedníčka WG – do funkcie menuje EC svojho zamestnanca: Karin Krauss,
- 16 rokov praxe v oblasti registrácie liečiv, ale v problematike SLP ešte nie je zorientovaná, prizvala na rokovanie aj právničku Annu Schuster, ktorá jej s vedením rokovania pomáhala...




3

WG GLP EC - Technický výbor

diskutované:

- **Pripravovaný OECD Guideline č. 19, týkajúci sa manažmentu, charakterizácie a používania testovaných látok.**
- K draft verzii, došlo viac ako 700 pripomienok, ktoré boli zapracované do verzie, ktorá potom bola predložená WG GLP OECD na schválenie v marci.



4

WG GLP EC - Technický výbor

- Štúdie QSAR a SLP

(Q)SAR = (Quantitative) Structure-Activity Relationship

Sú to štúdie vykonané « in silico », t.j. nie reálne štúdie, ale štúdie modelované v počítači, kde na základe chemického zloženia testovanej látky je možnosť prognózovať jej toxicitu. Slúžia na to špeciálne programy obsahujúce knižnice známych molekúl, ich chemického zloženia, vlastností a priestorového usporiadania molekuly.

Takouto štúdiou môže byť napr. aj jediná fáza štúdie, v rámci ktorej sú « in silico » vypočítané toxikokinetické parametre.

WG GLP EC - Technický výbor

- QSAR a SLP

Boli prediskutované požiadavky na takýto typ štúdií (zatiaľ sú minimálne skúsenosti) so záverom, že ako minimum je potrebné, aby v závere štúdie bol odkaz na verziu použitého softvéru a knižnic látok použitých na predpovedanie toxicity.

Najčastejšie používané a akceptované sú programy ECOSAR, EPI Suite™, alebo OECD QSAR Toolbox, ktoré samozrejme musia byť na podmienky pracoviska validované.

WG GLP EC - Technický výbor

- QSAR a SLP

Pracovisko musí byť aj pre takýto typ štúdií **zaradené do národného programu monitorovania.**

ECHA vydalo metodickú smernicu "How to use and report QSAR"

https://echa.europa.eu/documents/10162/13655/pq_report_qsars_en.pdf/407dff11-aa4a-4eef-a1ce-9300f8460099.

WG GLP EC - Technický výbor

- Uznávanie dát z testovacích pracovísk, kde nebola vykonaná inšpekcia SLP

častá situácia v USA, kde FDA robí inšpekcie len laboratórií, ktoré predložia údaje k registrácii novej látky v USA.

Pokiaľ ich však do EU regulačných autorít (EMA, ECHA, EFSA), nemajú doklad, že boli preverené a preto mnohé štúdie sú z tohto dôvodu zamietnuté - alebo musí byť vykonaný audit štúdie, vyžadovaný regulačnou autoritou – finančne aj časovo náročné.

Záver diskusie: Bez kontroly nemôžu byť štúdie akceptované

WG GLP EC - Technický výbor

- Diskusia k téme – vydaná neúplná správa (štúdiá na niektorých testovacích miestach ešte prebieha), s výsledkami z jednotlivých testovacích miest, ktorú vydal vedúci štúdie ešte v priebehu multicentrovej štúdie, na žiadosť objednávateľa (štúdiu platí on a chce vedieť, aké boli zatiaľ výsledky).

Otázka – má sa k takejto správe prikladať vyhlásenie vedúceho štúdie o tom, že bola vykonaná v súlade so zásadami SLP?

WG GLP EC - Technický výbor

- čiastkové správy s výsledkami, vydávané na žiadosť objednávateľa ešte v priebehu štúdie, nemôžu deklarovat' súlad so zásadami SLP, keďže štúdiá ešte nebola skončená a plán nebol do konca naplnený.
- Vyhlásenie dáva vedúci štúdie až ku konečnej verzii celej ukončenej správy z multicentrovej štúdie.
- Avšak vedúci čiastkovej štúdie už môže dať vyhlásenie k svojej ukončenej časti, aj keď štúdiá ako celok ešte nebola ukončená.

WG GLP EC - Technický výbor

- Diskusia k téme: **Digitalizované obrázky sklíčok v histopatológii, uložené v počítači**
- Otázka – je možné považovať ich za **verné kópie primárnych dát** a potom by sa uchovávali len digitalizované obrázky **a originály by bolo možné zlikvidovať?** (zaberie to menej miesta, je to „naveky“, ušetrí sa skladovacie priestory)

WG GLP EC - Technický výbor

Konsenzus nebol dosiahnutý

- Poliaci nesúhlasia s likvidáciou pôvodných sklíčok na rozdiel od Belg a FR. – navrhujú **digitalizované využívať len pri peer review.** Podľa nich digitalizované sklíčka nemožno označiť ako verné kópie, pretože **závisí na použitom softvére, aj type monitora (vysoké rozlíšenie, sú drahé), ako sa nálezy zobrazia/nezobrazia v reálnej kvalite,** nutná je najskôr validácia postupov digitalizácie – otázka zostala otvorená do budúcnosti.

WG GLP EC - Technický výbor

- Diskusia k téme: **QA manažér**
- **Otázka – aké sú minimálne požiadavky na jeho kvalifikáciu?**

WG GLP EC - Technický výbor

- **QA manažér**
- o stupni vzdelania pre QA SLP nič nehovorí, ako vždy “to závisí od mnohých okolností, prípad od prípadu”,
- podstatnejšie je, aby bol trénovaný v požiadavkách SLP a dôverne poznal činnosti vykonávané na pracovisku.

WG GLP EC - Technický výbor

- **Otázka na multicentrovú štúdiu – ako môže monitorovacia autorita v krajine, kde je umiestnené len testovacie miesto, skontrolovať tam vykonanú časť štúdie v prípade, že všetky primárne údaje už boli odovzdané vedúcemu štúdie v inej krajine?**

(prípád Švajčiarska, keď súd prípad uzavrel so záverom, že monitorovacia autorita nemala právo požadovať poskytnutie primárnych údajov z inej krajiny)

WG GLP EC - Technický výbor

- Po diskusii bol záver taký, že v tomto prípade je audit štúdie zodpovednosťou monitorovacej krajiny, kde sídli vedúci štúdie.
- Monitorovacia autorita testovacieho miesta vykoná len inšpekciu testovacieho pracoviska a audit inej štúdie s dostupnými údajmi.

WG GLP EC

Diskusia na tému SLP a zdravotníckej pomôcky

V rámci EU majú zatiaľ pri testovaní (SLP) prednosť priemyselné chemické látky (potrebné otestovať cca 1 mil. látok).

SLP ešte nie je v rámci EU pre zdravotnícku pomôcku povinné (pre FDA USA a Japonsko už áno),

ale

niektoré MA v EU ich už majú v programe, aj keď to národná legislatíva zatiaľ nevyžaduje.

WG GLP EC

Pre zdravotnícku pomôcku v rámci EU platia v súčasnosti tieto 3 nariadenia:

- [Council Directive 90/385/EEC](#) on Active Implantable Medical Devices (AIMDD) (1990)
- [Council Directive 93/42/EEC](#) on Medical Devices (MDD) (1993)
- [Council Directive 98/79/EC](#) on In Vitro Diagnostic Medical Devices (IVDMD) (1998)

WG GLP EC

a pre túto oblasť sú v platnosti normy, ktorých zoznam možno nájsť na adrese

<https://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards/medical-devices>

WG GLP EC

5.4.2017 – vydané dva nové zákony týkajúce sa zdrav. pomôcok, nahradia doterajšie nariadenia:

- [Regulation \(EU\) 2017/745](#) of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC
- [Regulation \(EU\) 2017/746](#) of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU

WG GLP EC

Tieto nové pravidlá sa začnú aplikovať až po prechodnom období

3 years after entry into force for the Regulation on medical devices (spring 2020)

and

5 years after entry into force (spring 2022) for the Regulation on in vitro diagnostic medical devices.

WG GLP EC

V rámci **Better regulation agenda** bola vykonaná kontrola EU legislatívy týkajúcej sa chemických látok, s cieľom zharmonizovať jednotlivé súvisiace predpisy – súhrnná správa bude publikovaná v roku 2018.

Kompletný zoznam legislatívnych predpisov týkajúcich sa požiadaviek SLP pre jednotlivé typy látok sa nachádza na webovej stránke EK:

- http://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/go-od-laboratory-practice/index_en.htm.

WG GLP EC - Spolupráca s regulačnými autoritami: EFSA - European Food Safety Authority

- Každoročne vypracujú ročný plán auditov
- V roku 2016 - 7 štúdií na pesticídy, 1 na potravin. doplnky a 5 štúdií na doplnky do krmív. Po audite boli **dve štúdie vyhlásené za NIC** (not in compliance).
- V roku 2017 vyžiadali audit 17 štúdií pre rôzne typy produktov, zatiaľ im bolo doručených 8 správ.
- Na požiadanie EFSA vykonal **audit štúdie aj SNAS, pri inšpekcii SZU** – štúdia na potravinové doplnky – **správa z auditu štúdie a inšpekcie pracoviska bola ohodnotená medzi najlepšími, čo im boli doručené.**

WG GLP EC - Spolupráca s regulačnými autoritami: EMA - European Medicine Agency

- V minulom roku nevykonali ani nevyžiadali žiadny audit – problémy s odchodom z EU a výberom krajiny na presťahovanie.
- Postup - v prípade nejakých pochybností nasleduje vyžiadanie auditu predloženej štúdie, za minulý rok takú požiadavku od hodnotiteľov dossierov nedostali.

WG GLP OECD

6. – 8. 3. 2018
Paríž

6.3. – rokovanie Technického výboru
7. - 8. 3. – zasadnutie WG

WG GLP OECD - Technický výbor

Technický Výbor rieši otázky vyplývajúce z inšpekcí, aby sa harmonizovali postupy v rámci všetkých členských krajín OECD.

Po dosiahnutí konsenzu sú všetky krajiny povinné postupovať v danej situácii podľa záveru WG.

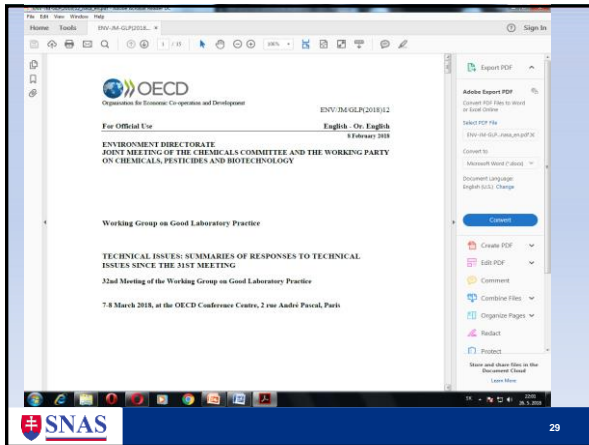
Otázka a odpoveď sú potom publikované na verejne dostupnej stránke OECD pre potreby všetkých zúčastnených.

WG GLP OECD - Technický výbor

Ak sa pri niektorej otázke nedosiahne konsenzus, ostáva neuzavretá a je na jednotlivých členských krajinách a národnej legislatíve, aký postup použijú pri riešení problému.

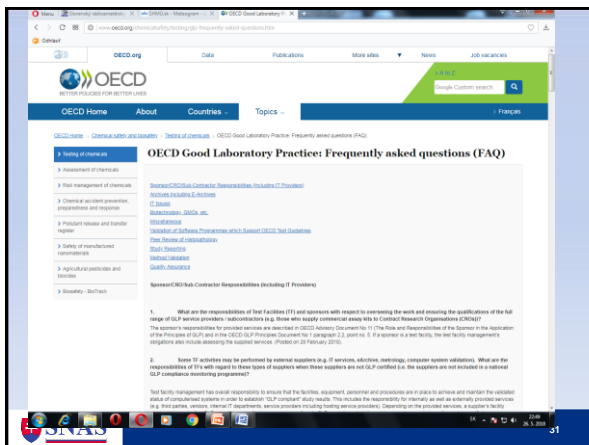
WG GLP OECD - Technický výbor

- Slovensko do rokovania poslalo otázku o uznaní SLP štúdie pre pracovisko, ktoré časť činnosti vykonáva v prenajatom zariadení s prenajatými zvieratami („dependent test site“), ale vo vlastnej réžii s vlastným pracovníkmi.
- Boli stanovené podmienky, ktoré musia byť splnené, aby sa štúdia vykonaná v takýchto podmienkach mohla deklarovat' ako štúdia v súlade so zásadami SLP.
- Otázka bola uzatvorená a zverejnená v oficiálnom QaA dokumente OECD.



Všetky doteraz publikované FaQ

- dostupné na webovej stránke <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/glp-frequently-asked-questions.htm>



Zaujímavé informácie z on-site visit krajín, vykonaných v roku 2017

- Správy z inšpekcie, príp. kópie dokumentov z testovaného pracoviska, ktoré sú prílohou správy, sú označované pečiatkou „Prísne tajné/dôverné“;
- Vo väčšine hodnotených krajín vykonávajú inšpekcie každé dva roky;
- Záznam o nesúlade podpisujú na záver inšpekcie, súhrnná správa je vypracovaná po odstránení zistených nesúlado, najneskôr však do 4 mesiacov od dátumu vykonania inšpekcie.

Zaujímavé informácie z on-site visit krajín, vykonaných v roku 2017

- Pred inšpekciou robia stretnutie inšpektorov, na ktorom spoločne prezrú dodanú dokumentáciu a stanovujú stratégiu inšpekcie, aj na základe výsledku predchádzajúcej inšpekcie;
- Všetci noví inšpektori musia absolvovať OECD tréningový kurz;
- Pre vedúceho inšpektora používajú pojem „Lead inspector“ (nie Head Inspector, ako my);

Nedostatky pri inšpekciách - vytknuté v rámci on-site visit rôznych krajín

- inšpektori pri inšpekcii na mieste nepreverili údaje o homogenite aplikovanej dávky (nebol to roztok, ale suspenzia);

Nedostatky pri inšpekciách - vytknuté v rámci on-site visit rôznych krajín

Inšpektori pri inšpekcii nezistili, že:

nebol dodržaný teplotný a vlhkosťný interval definovaný v SOP pre archiváciu;

Nedostatky pri inšpekciách - vytknuté v rámci on-site visit rôznych krajín

Inšpektori pri inšpekcii nezistili, že:

v primárnej dokumentácii neboli uvedené zvieratám aplikované objemy dávky testovanej a referenčnej látky

Nedostatky pri inšpekciách - vytknuté v rámci on-site visit rôznych krajín

Inšpektori pri inšpekcii nezistili, že:

pri oprave času aplikácie dávky alebo uvedený údaj, kto a kedy zmenu urobil;

Nedostatky pri inšpekciách - vytknuté v rámci on-site visit rôznych krajín

Inšpektori pri inšpekcii nezistili, že:

kópie vytvorené zo záznamov na termocitlivom papieri neboli označené dátumom a menom toho, kto kópiu vytvoril a zodpovedá za správnosť.

Nedostatky pri inšpekciách - vytknuté v rámci on-site visit rôznych krajín

Inšpektori pri inšpekcii:

Pri kontrole plánu a primárnych údajov nešli do takej hĺbky, aby sa dalo jednoznačne potvrdiť, že bolo všetko v súlade.

Nedostatky pri inšpekciách - vytknuté v rámci on-site visit rôznych krajín

- Inšpektori akceptovali predložené elektronické údaje (vytlačené záznamy o meraní teploty a vlhkosti) bez toho, aby verifikovali autenticitu elektronických záznamov.

Nedostatky pri inšpekciách - vytknuté v rámci on-site visit rôznych krajín

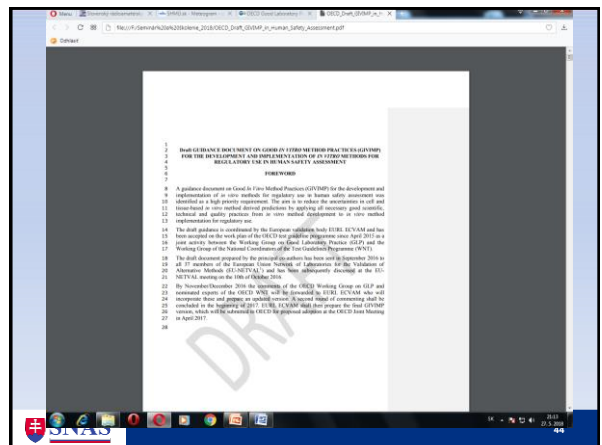
- Inšpektori v rámci multicentrovej štúdie neprekontrolovali dôkladne komunikáciu medzi testovacím pracoviskom, objednávateľom a testovacími miestami (listy, e-maily, poznámky a pod.).

Nedostatky pri inšpekciách - vytknuté v rámci on-site visit rôznych krajín

- Inšpektori sa dôkladne nepresvedčili, či v každom priestore pracoviska sú okamžite k dispozícii príslušné ŠPP
- argumentácia pracovníkov, že ŠPP majú v kancelárii je neakceptovateľná.

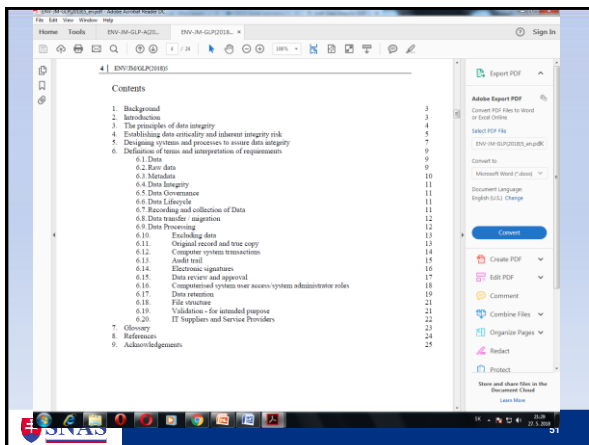
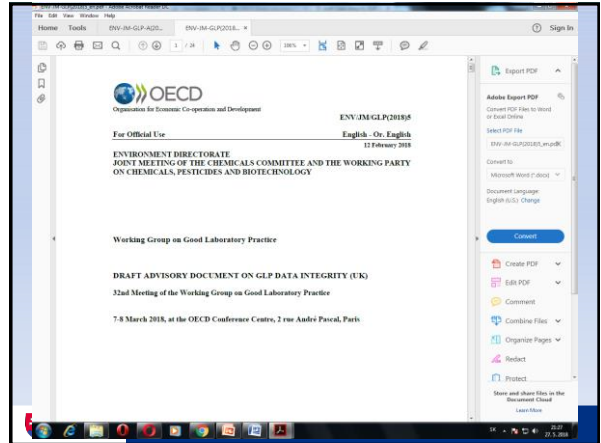
WG GLP OECD

- Pripravuje sa obsažný dokument metodickej smernice na prácu s *in vitro* látkami **Good In Vitro Method Practices – 112 strán (GIVIMP)**
- Draft verzia je v pripomienkovaní
- Predpoklad vydania – jún 2018
- Bude to oficiálne dokument EU-NETVAL (**European Union Network of Laboratories for the Validation of Alternative Methods**), ale je veľmi užitočný aj pre SLP



WG GLP OECD

- **Andrew Gray (UK)** predstavil **draft dokumentu Data Integrity**, ktorú pripomenovali zástupcovia SLP, regulačných autorít a priemyslu.
- Tento dokument nemôže byť považovaný za duplikát dokumentu **OECD Guideline 17**, ktorý sa zaoberá len dátami v elektronickej podobe.
- v tomto dokumente sa rozoberajú všetky možné typy dát a požiadavky na ne a má slúžiť nielen inšpektorom, ale aj testovacím pracoviskám a regulačným autoritám.



WG GLP OECD

- **Rob Jaspers (Holandsko)** – **Guidance for receiving authorities** – k harmonizácii činnosti jednotlivých regulačných autorít (ECHA, EMA, EFSA), aby **vyžadovali dokumentáciu rovnakým spôsobom**, pretože v súčasnosti tak nie je.
- Diskusia bola aj o tom, či ho zverejniť ako „public document“ alebo nie, prevládala názor, že by mal byť voľne dostupný – Poľsko namietlo, že by mal byť na heslo chránenej stránke.
- Rozhodne sa na základe stanoviska regulačných autorít.

WG GLP OECD

- Guido Jacobs – Belgicko, diskutoval spôsob uvádzania oblasti činnosti testovacieho pracoviska.
- Upozornil, že existuje rozdiel medzi delením v rámci OECD Test Guidelines a delením WG GLP OECD:
 - testovacie metódy v kategórii 400 sú spolu – mutagenicity aj toxicity,
 - v rámci WG sú to dve samostatné kategórie č.2 a č.3

WG GLP OECD

- Problém je s kategóriou **analytical and clinical chemistry testing**, pokiaľ ide o čisté analytické skúšanie bez klinického skúšania – uvádza sa rôzne.
- Urobil analýzu viacerých národných monitorovacích autorít, ako to uvádzajú v správach: **bud' len 8, alebo 1 a 8, alebo 9 – čistá analytika.**
- V rámci diskusie bol prijatý záver, že regulačným autoritám nevedí, ako je to uvedené v oblasti činnosti, zistia to zo štúdie, v prípade pochybností vyžadujú audit štúdie.

WG GLP OECD

- OECD tréningový kurz v Krakove, 2018, Poľsko – účasť viac ako 80 účastníkov z 36 krajín.
- Kurz bol hodnotený ako najlepší za posledných desať rokov.
- Shadrack Phophi (SANAS) referoval o príprave 14. OECD tréningového kurzu inšpektorov, ktorý sa bude konať v Juhoafrickej republike 7.-10. októbra 2019 v Cape Town.

WG GLP OECD

- Voľba nového predsedu WG – Christoph Moore (Švajčiarsko) a podpredsedu – Louise Calder (Austrália) na nasledujúce dvojročné obdobie.
- Na rozdiel od WG GLP EC tu sa za predsedu a podpredsedu volia najskúsenejší ľudia, s dlhoročnou praxou v oblasti SLP.

Otázky?
Ďakujem za pozornosť !

