

## ALLEGATO I

(previsto dall'articolo 1, comma 2)

### A) INTRODUZIONE

#### Prefazione

Le amministrazioni nazionali e l'industria aspirano a garantire la qualità degli studi non clinici sulla sicurezza di determinati prodotti in riferimento alla salute umana e all'ambiente, sui quali è basata la valutazione del rischio. Di conseguenza gli Stati membri dell'OCSE hanno definito una serie di criteri relativi all'esecuzione di tali studi.

Per evitare differenze nei programmi di esecuzione degli studi, che potrebbero ostacolare il commercio internazionale dei prodotti chimici, gli Stati membri dell'OCSE hanno voluto armonizzare i metodi utilizzati per la sperimentazione e la buona pratica di laboratorio. Negli anni 1979 e 1980 un gruppo internazionale di esperti costituito nell'ambito del Programma speciale per il controllo dei prodotti chimici ha elaborato i «Principi dell'OCSE relativi alla buona pratica di laboratorio (BPL)», prendendo spunto da pratiche comuni manageriali e scientifiche e dall'esperienza acquisita in diversi settori nazionali ed internazionali. I principi di BPL sono stati adottati dal Consiglio dell'OCSE nel 1981 ed allegati alla decisione del Consiglio sulla reciproca accettazione dei dati per la valutazione dei prodotti chimici [C(81) 30(Final)]. Nel biennio 1995/96 un nuovo gruppo di esperti è stato incaricato di rivedere ed aggiornare detti principi. Il presente documento è il risultato del consenso raggiunto dagli esperti e sostituisce completamente il documento originale dei principi adottati nel 1981.

Obiettivo dei principi di buona pratica di laboratorio è promuovere la generazione di dati qualitativamente ineccepibili. La comparabilità del livello di qualità dei dati ottenuti saggiando i prodotti chimici è fondamentale per renderli reciprocamente accettabili nei vari paesi. Se ogni singolo paese può fare affidamento sui dati delle sperimentazioni effettuate in altri paesi, si possono evitare duplicazioni, risparmiando così tempo e risorse. L'applicazione dei principi di BPL deve contribuire ad evitare ostacoli tecnici agli scambi e consentire inoltre di migliorare la tutela della salute umana e dell'ambiente.

#### 1. CAMPO DI APPLICAZIONE

I principi di buona pratica di laboratorio devono essere applicati alle sperimentazioni non cliniche destinate ad appurare la sicurezza delle sostanze contenute in prodotti farmaceutici, antiparassitari, prodotti cosmetici, medicinali ad uso veterinario, additivi alimentari, additivi per mangimi e prodotti chimici industriali. Questi elementi da testare sono spesso sostanze chimiche sintetizzate, ma talvolta anche elementi di origine naturale o biologica e persino organismi viventi; scopo dei saggi è ottenere dati sulla loro proprietà e/o sulla loro sicurezza per la salute umana e/o l'ambiente.

Gli studi non clinici sulla sicurezza dei prodotti in riferimento alla salute umana e all'ambiente contemplati dai principi di BPL comprendono anche le attività svolte in laboratorio, nelle serre e nei campi.

Salvo specifiche deroghe disciplinate da disposizioni nazionali, i principi di BPL si applicano a tutti gli studi non clinici sulla sicurezza per la salute umana e per l'ambiente resi obbligatori dalla normativa in materia di registrazione e licenze di prodotti farmaceutici, antiparassitari, additivi per mangimi ed alimenti, prodotti cosmetici, medicinali ad uso veterinario e prodotti analoghi e da quella sui prodotti chimici.

#### 2. DEFINIZIONE DEI TERMINI

##### *Buona pratica di laboratorio*

La buona pratica di laboratorio (BPL) riguarda il processo organizzativo e le condizioni in cui gli studi non clinici sulla sicurezza per la salute umana e l'ambiente vengono programmati, eseguiti, controllati, registrati e riportati.

##### *Termini inerenti l'organizzazione di un centro di saggio*

1. Per centro di saggio si intende l'insieme di persone, locali e unità operative necessarie per l'esecuzione di uno studio non clinico sulla sicurezza per la salute umana e l'ambiente. In caso di studi multicentro, ovvero quelli eseguiti in più di un sito di sperimentazione, si intende il luogo in cui opera il direttore dello studio e tutti i singoli siti di sperimentazione che possono essere considerati, individualmente o cumulativamente, alla stregua di un centro di saggio.
2. Per sito di sperimentazione si intende il luogo o i luoghi nei quali si eseguono una o più fasi di uno studio.

3. Per direzione del centro di saggio si intende la persona o le persone cui è attribuita l'autorità e la responsabilità dell'organizzazione e del funzionamento del centro di saggio in conformità dei principi di BPL.
4. Per direzione del sito di sperimentazione (se designata) si intende la o le persone cui è stata affidata una o più fasi di uno studio, che ne garantiscono l'esecuzione in conformità dei principi di BPL.
5. Per committente si intende la persona — fisica o giuridica — che commissiona, finanzia e/o demanda uno studio non clinico di valutazione della sicurezza per la salute e l'ambiente.
6. Per direttore dello studio si intende la persona responsabile dell'esecuzione globale di uno studio non clinico di valutazione della sicurezza per la salute e l'ambiente.
7. Per ricercatore principale si intende una persona che, nell'ambito di uno studio multicentro, agisce a nome del direttore dello studio assumendo responsabilità ben definite per talune fasi dello studio a lui demandate. La responsabilità del direttore dello studio per quanto concerne l'esecuzione globale dello stesso non può essere attribuita al ricercatore principale, e neppure l'approvazione del programma di studio e le relative modifiche, l'approvazione della relazione finale e la garanzia di applicazione dei principi di BPL.
8. Per programma di assicurazione della qualità si intende un sistema definito e il relativo personale, indipendenti dall'esecuzione dello studio, con la funzione di garantire che il centro di saggio è gestito conformemente ai principi di BPL.
9. Per procedure operative standard (POS) si intendono le procedure documentate che descrivono le modalità di esecuzione degli studi o di altre attività generalmente non specificate in dettaglio nei programmi di studio o nelle linee guida per i saggi.
10. Per prospetto generale dei lavori si intende un insieme di informazioni utili per la valutazione del carico di lavoro e per rintracciare gli studi eseguiti da un centro di saggio.

### *Termini inerenti studi non clinici sulla sicurezza per la salute e l'ambiente*

1. Per studio non clinico sulla sicurezza per la salute e l'ambiente, di seguito detto semplicemente «studio», si intende un esperimento o una serie di esperimenti, nei quali una sostanza viene saggiata in laboratorio o nell'ambiente per ottenere dati sulle sue proprietà e/o la sua sicurezza, che verranno presentati alle competenti autorità di vigilanza.
2. Per studio a breve termine si intende uno studio di breve durata in cui si utilizzano comuni tecniche di routine.
3. Il programma di studio è un documento nel quale vengono definiti gli obiettivi e il disegno sperimentale per l'esecuzione dello studio, incluse eventuali modifiche.
4. Per modifiche al programma di studio si intende qualsiasi cambiamento previsto apportato al programma di studio successivamente alla sua data di inizio.
5. Per deviazione dal programma di studio si intende una divergenza non prevista dal programma di studio successivamente alla sua data di inizio.
6. Per sistema di saggio si intende qualunque sistema biologico, chimico o fisico o qualunque combinazione di tali sistemi utilizzati in uno studio.
7. Per dati grezzi si intendono tutti i dati e i documenti originali del centro di saggio o le relative copie conformi che siano il risultato di osservazioni originali e di attività realizzate nell'ambito di uno studio. I dati grezzi possono ad esempio anche comprendere fotografie, microfilm, microschede, supporti a lettura ottica, osservazioni dettate, dati rilevati da strumentazioni automatizzate o qualunque altro mezzo di immagazzinamento di dati riconosciuto come sicuro per la conservazione di informazioni per il periodo di tempo indicato nella sezione 10 seguente.
8. Per reperto si intende qualunque materiale derivato da un sistema di saggio a scopo di esame, analisi o conservazione.
9. Per data di inizio della sperimentazione si intende il giorno di raccolta dei primi dati specifici di un determinato studio.
10. Per data di conclusione della sperimentazione si intende l'ultimo giorno di raccolta di dati relativi allo studio.
11. Per data di inizio dello studio si intende il giorno in cui il direttore dello studio firma il programma di studio.
12. Per data di conclusione dello studio si intende il giorno in cui il direttore dello studio firma la relazione finale.

### *Termini inerenti la sostanza in esame*

1. Per sostanza in esame si intende una sostanza messa allo studio.
2. Per sostanza di riferimento (sostanza di controllo) si intende una sostanza utilizzata ai fini di confronto con la sostanza in esame.
3. Per lotto si intende una quantità specifica o una partita della sostanza in esame o di riferimento prodotta in un determinato ciclo di fabbricazione in modo che si possa ritenere di carattere uniforme, e designata come tale.
4. Per veicolo si intende qualunque agente utilizzato come vettore per mescolare, disperdere o solubilizzare la sostanza in esame o di riferimento onde facilitarne la somministrazione o applicazione al sistema di saggio.

## B) PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO

### 1. Organizzazione e personale del centro di saggio

#### 1.1. Responsabilità della direzione del centro di saggio

1. La direzione di ciascun centro di saggio dovrà garantire l'osservanza dei principi di BPL nel proprio centro.
2. La direzione del centro di saggio dovrà garantire almeno quanto segue:
  - a) l'esistenza di una dichiarazione che identifichi le persone che nell'ambito di un centro di saggio svolgono funzioni manageriali in base alla definizione dei principi di BPL;
  - b) la disponibilità di personale qualificato, impianti, attrezzature e materiali adeguati in quantità sufficiente per l'esecuzione puntuale e corretta dello studio;
  - c) la conservazione di documenti che certifichino le qualifiche, la formazione, l'esperienza e descrivano le mansioni di ciascun addetto del personale scientifico e tecnico;
  - d) che il personale abbia pienamente compreso le funzioni che è chiamato a svolgere e, se necessario, provvedere ad un'adeguata formazione;
  - e) la definizione e l'applicazione di procedure operative standard tecnicamente valide ed adeguate e approvare tutte le POS originali e le relative modifiche;
  - f) l'esistenza di un programma di assicurazione della qualità e del relativo personale addetto, e garantire che i compiti di responsabilità dell'assicurazione della qualità siano svolti conformemente ai principi di BPL;
  - g) che prima dell'inizio di ogni studio la direzione designi come direttore dello studio una persona con adeguata qualifica, esperienza e formazione; l'eventuale sostituzione del direttore dello studio deve essere operata secondo le procedure correnti e debitamente documentata;
  - h) che, nel caso di uno studio multicentro, se necessario, sia designato un ricercatore principale con qualifica, esperienza e formazione adeguate per controllare le fasi dello studio commissionate a terzi; l'eventuale sostituzione del ricercatore principale deve essere operata secondo le procedure correnti e debitamente documentata;
  - i) l'esistenza di una documentazione che comprovi l'approvazione del programma di studio da parte del direttore;
  - j) che il direttore dello studio abbia messo a disposizione del personale addetto alla assicurazione della qualità una copia del programma di studio approvato;
  - k) la conservazione di un archivio storico di tutte le POS;
  - l) che sia designato un responsabile per la gestione dell'archivio;
  - m) il mantenimento di un prospetto generale dei lavori;
  - n) che le forniture destinate al centro di saggio presentino le caratteristiche necessarie per essere utilizzate in uno studio;
  - o) che, nel caso di uno studio multicentro, siano mantenute linee dirette di comunicazione tra il direttore dello studio, il/i ricercatore/i principale/i, il/i responsabile/i del programma di assicurazione della qualità e il personale coinvolto nello studio;
  - p) che le sostanze in esame e di riferimento siano opportunamente caratterizzate;
  - q) ed infine introdurre procedure atte a garantire che i sistemi informatizzati siano adeguati agli scopi preposti, debitamente convalidati, utilizzati e gestiti conformemente ai principi di BPL.
3. Qualora uno o più fasi di uno studio siano condotte in un sito di sperimentazione, la direzione di quest'ultimo (se designata) assumerà le responsabilità di cui sopra, ad eccezione di quanto esposto al punto 1.1.2, lettere g), i), j) e o).

#### 1.2. Responsabilità del direttore dello studio

1. Il direttore dello studio è l'unica persona responsabile del controllo dello studio, dell'esecuzione globale dello stesso e della relativa relazione finale.
2. Tali responsabilità comprendono anche le seguenti funzioni, senza tuttavia escluderne altre:
  - a) approvare il programma di studio e qualsiasi eventuale modifica, firmandolo e datandolo;
  - b) assicurare che il personale addetto all'assicurazione della qualità riceva a tempo debito una copia del programma di studio e qualsiasi eventuale modifica, e mantenere un'efficace comunicazione con il suddetto personale, in funzione delle necessità;
  - c) assicurare che il personale dello studio disponga dei programmi, delle loro eventuali modifiche e delle POS;
  - d) assicurare che nel programma di studio e nella relazione finale di uno studio multicentro siano ben definite le funzioni di ciascun ricercatore principale, centro di saggio e sito di sperimentazione che partecipano allo

- studio;
- e) assicurare l'applicazione delle procedure specificate nel programma di studio, valutare e documentare le implicazioni di qualunque eventuale deviazione dal programma in termini di qualità e integrità dello studio e prendere le opportune misure correttive; infine riconoscere le deviazioni dalle POS eventualmente rilevate durante l'esecuzione dello studio;
  - f) assicurare che tutti i dati grezzi generati durante lo studio siano debitamente documentati e registrati;
  - g) assicurare che i sistemi informatizzati utilizzati durante lo studio siano stati convalidati;
  - h) firmare e datare la relazione finale per assumersi la responsabilità della validità dei dati e avvalorare il livello di conformità dello studio ai principi di BPL;
  - i) assicurare l'archiviazione del programma di studio, della relazione finale, dei dati grezzi e del materiale di supporto, a conclusione dello studio.

### 1.3 Responsabilità del ricercatore principale

Il ricercatore principale garantisce che le fasi dello studio affidategli sono condotte in conformità dei principi di BPL.

### 1.4. Responsabilità del personale

1. Ogni singolo addetto del personale coinvolto nell'esecuzione di uno studio deve conoscere le parti dei principi di BPL applicabili alle mansioni attribuitegli.
2. Il personale coinvolto nell'esecuzione dello studio deve avere accesso al programma di studio e alle POS applicabili alle mansioni attribuitegli ed è tenuto a seguire attentamente le istruzioni contenute in tali documenti. Qualunque deviazione dalle istruzioni deve essere documentata e comunicata direttamente al direttore dello studio e/o, in funzione dei casi, al ricercatore principale.
3. Ogni singolo addetto del personale è tenuto a registrare immediatamente ed in modo accurato i risultati grezzi, attenendosi ai principi di BPL e assumendosi la responsabilità della qualità dei dati.
4. Il personale deve osservare precauzioni di ordine sanitario per minimizzare il rischio individuale e salvaguardare l'integrità dello studio. Ogni singolo addetto è tenuto a comunicare all'apposito responsabile qualunque affezione che lo riguarda, di cui è a conoscenza, per essere escluso dalle operazioni eventualmente delicate dello studio.

## 2. Programma di assicurazione della qualità

### 2.1 Aspetti generali

1. Il centro di saggio deve disporre di un programma documentato di assicurazione della qualità onde garantire che gli studi ivi condotti siano conformi ai principi di BPL.
2. Tale programma deve essere svolto da una o più persone responsabili designate dalla direzione — alla quale rispondono direttamente — e che conoscono le procedure di esecuzione dei saggi. Queste persone non devono partecipare attivamente all'esecuzione dello studio.

### 2.2. Responsabilità del personale addetto all'assicurazione di qualità

Le responsabilità del personale addetto all'assicurazione di qualità comprendono i seguenti compiti, senza peraltro escluderne altri:

- a) conservare copie di tutti i programmi di studio approvati e delle POS utilizzate nel centro di saggio e avere accesso ad una copia aggiornata del prospetto generale dei lavori;
- b) verificare e quindi documentare che il programma di studio contenga le necessarie informazioni per renderlo conforme ai principi di BPL;
- c) effettuare ispezioni per stabilire se tutti gli studi sono condotti in conformità dei principi di BPL, allo scopo inoltre di accertare che il programma di studio e le POS siano a disposizione del personale ed effettivamente applicati.

Le ispezioni possono essere di tre tipi, come indicato nelle POS sul programma di assicurazione della qualità:

ispezioni basate sullo studio,

ispezioni basate sul centro di saggio,

ispezioni basate sulle procedure;

di ogni ispezione occorre conservare la relativa documentazione;

d) esaminare la relazione finale per confermare che i metodi, le procedure e le osservazioni sono stati descritti accuratamente e per intero e che i risultati riferiti riflettano con precisione i dati grezzi rilevati nel corso degli studi;

e) riferire prontamente tutti i risultati delle ispezioni mediante comunicazione scritta alla direzione e al direttore dello studio, al ricercatore principale e alla sua direzione, se del caso;

f) formulare e firmare una dichiarazione, da accludere alla relazione finale, nella quale è specificato il tipo e la data delle ispezioni effettuate, la o le fasi degli studi esaminate e la data di comunicazione dei risultati delle ispezioni alla direzione, al direttore dello studio ed eventualmente al ricercatore principale; tale dichiarazione funge anche da conferma della corrispondenza tra la relazione finale e i dati grezzi.

### **3. Impianti**

#### **3.1 Aspetti generali**

1. Il centro di saggio deve essere adeguato, in termini di dimensioni, struttura degli edifici e ubicazione, alle caratteristiche dello studio e tale da ridurre al minimo le possibili interferenze con la corretta esecuzione dello studio.

2. La struttura del centro di saggio deve essere concepita in modo tale da consentire un'adeguata separazione tra le diverse attività ivi svolte, onde garantire la corretta esecuzione di ciascuno studio.

#### **3.2 Attrezzature relative ai sistemi di saggio**

1. Il centro di saggio deve disporre di un numero sufficiente di locali e aree tale da garantire l'isolamento dei sistemi di saggio e dei singoli progetti che implicano la manipolazione di sostanze od organismi di cui si conosce o sospetta un rischio biologico.

2. Devono essere disponibili locali adatti per la diagnosi, il trattamento e il controllo delle malattie, allo scopo di evitare con certezza un livello inaccettabile di deterioramento dei sistemi di saggio.

3. Il centro di saggio deve essere dotato di locali o aree adeguati per tutte le forniture e le attrezzature. I locali adibiti a magazzino devono essere separati da quelli che ospitano i sistemi di saggio e garantiti contro infestazioni, contaminazioni e deterioramento.

#### **3.3 Attrezzature per la manipolazione delle sostanze in esame e di riferimento**

1. Per evitare contaminazioni o confusioni, i locali o le aree destinati al ricevimento e alla conservazione delle sostanze in esame e di riferimento devono essere separati da quelli in cui le sostanze in esame vengono mescolate ai veicoli (agenti vettori).

2. I locali o le aree di conservazione delle sostanze in esame devono essere separati da quelli che contengono i sistemi di saggio ed essere adatti a preservarne l'identità, concentrazione, purezza e stabilità e a garantire il corretto immagazzinamento delle sostanze pericolose.

#### **3.4 Archivi**

Devono esistere archivi che garantiscano la conservazione e il recupero di programmi di studio, dati grezzi, relazioni finali, campioni di sostanze in esame e reparti in tutta sicurezza. La struttura e le condizioni dell'archivio devono consentire di proteggerne i contenuti da un deterioramento prematuro.

#### **3.5 Smaltimento dei rifiuti**

La manipolazione e lo smaltimento dei rifiuti devono essere tali da non inficiare l'integrità degli studi e quindi prevedere sistemi adeguati di raccolta, immagazzinamento e smaltimento e procedure di decontaminazione e trasporto.

### **4. Strumentazione, materiali e reagenti**

1. La strumentazione, inclusi i sistemi informatizzati convalidati, utilizzata per la produzione, l'immagazzinamento e il recupero dei dati e per il controllo dei fattori ambientali inerenti lo studio deve essere collocata in locali adeguati, di struttura e capacità commensurate alle funzioni.

2. La strumentazione utilizzata per uno studio deve essere oggetto di ispezioni, pulizie e manutenzione regolari e

calibrata in base alle POS. Tali operazioni devono essere sempre registrate. L'eventuale taratura degli strumenti deve essere regolata in base a norme nazionali o internazionali di misura.

3. La strumentazione e i materiali utilizzati in uno studio non devono interferire negativamente con i sistemi di saggio.

4. Le sostanze chimiche, i reagenti e le soluzioni devono recare un'etichetta che ne indichi l'identità (ed eventualmente la concentrazione), la data di scadenza e particolari istruzioni di conservazione. I dati relativi all'origine, alla data di preparazione e alla stabilità devono essere comunque disponibili. La data di scadenza può essere prolungata sulla base di valutazioni o analisi debitamente documentate.

## 5. Sistemi di saggio

### 5.1. Sistemi fisico-chimici

1. La strumentazione utilizzata per la produzione di dati fisico-chimici deve trovare opportuna collocazione ed essere di sufficiente capacità e di tipo adeguato.

2. Deve essere garantita l'integrità dei sistemi fisico-chimici.

### 5.2. Sistemi biologici

1. Devono essere garantite adeguate condizioni di immagazzinamento, alloggiamento e custodia dei sistemi biologici di saggio, onde salvaguardare la qualità dei dati.

2. I sistemi di saggio animali o vegetali che giungono nell'impianto devono essere isolati fino ad accertamento delle loro condizioni sanitarie. I lotti interessati da mortalità o morbidità insolite non devono essere utilizzati per gli studi e, se necessario, devono essere soppressi in modo indolore. Alla data di inizio della sperimentazione nell'ambito di uno studio i sistemi di saggio devono essere indenni da malattie o da qualsiasi condizione che potrebbe interferire con l'obiettivo o l'esecuzione dello studio. I sistemi di saggio che contraggono malattia o subiscono ferite/danni nel corso di uno studio devono essere curati per salvaguardare l'integrità dello studio. Qualunque diagnosi o trattamento eseguiti durante uno studio devono essere registrati.

3. Le registrazioni dei dati relativi alla data di consegna e alle condizioni del sistema al suo arrivo nel centro di saggio devono essere conservate.

4. I sistemi biologici di saggio devono essere sufficientemente acclimatati all'ambiente prima di procedere alla prima somministrazione/applicazione della sostanza di esame o di riferimento.

5. Gli alloggiamenti o i contenitori dei sistemi di saggio devono recare chiare indicazioni per identificarli. I singoli sistemi che devono essere prelevati dai loro alloggiamenti o contenitori durante l'esecuzione dello studio devono essere chiaramente identificabili.

6. Durante l'uso, gli alloggiamenti o contenitori devono essere adeguatamente puliti e disinfettati ad intervalli regolari. Qualunque materiale che entra in contatto con un sistema di saggio deve essere indenne da contaminanti che potrebbero interferire con lo studio. Le lettiere degli animali devono essere cambiate conformemente alle buone pratiche di allevamento. L'impiego di agenti antiparassitari deve essere documentato.

7. I sistemi di saggio utilizzati per condurre studi nei campi devono essere collocati in modo da evitare qualsiasi interferenza dovuta a contaminazione indiretta di altre sostanze portate dal vento o di antiparassitari applicati in precedenza.

## 6. Sostanze in esame e sostanze di riferimento

### 6.1 Ricevimento, manipolazione, campionamento e immagazzinamento

1. La caratterizzazione delle sostanze in esame e di riferimento, la data di ricevimento e quella di scadenza e le quantità ricevute e utilizzate negli studi devono essere debitamente registrate.

2. Le procedure di manipolazione, campionamento e immagazzinamento devono essere identificate chiaramente, per garantire il massimo di omogeneità e stabilità delle sostanze ed evitare contaminazioni o confusioni.

3. I contenitori di magazzino devono recare un'etichetta con i dati di identificazione, la data di scadenza e specifiche istruzioni di conservazione.

### 6.2 Caratterizzazione

1. Ogni sostanza in esame ed ogni sostanza di riferimento deve essere chiaramente identificata [ad esempio con codice, numero CAS (Chemical Abstracts Service Registry Number), nome e parametri biologici].
2. Per ciascuno studio deve essere nota l'identità, il numero di lotto, la purezza, la composizione, le concentrazioni o altre caratteristiche utili per definire correttamente ogni singolo lotto delle sostanze in esame o di riferimento.
3. Qualora la sostanza in esame sia fornita dal committente, quest'ultimo e gli operatori del centro di saggio devono concordare una procedura che consenta di verificare l'identità della sostanza in esame oggetto di un determinato studio.
4. Per ciascuno studio deve essere nota la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento conservate in magazzino e le condizioni di saggio.
5. Qualora la sostanza in esame sia somministrata o applicata mediante un veicolo, occorre determinare l'omogeneità, la concentrazione e la stabilità del veicolo. Per le sostanze in esame utilizzate nei campi (miscela in cisterne) questi parametri possono essere definiti mediante singoli esperimenti di laboratorio.
6. Per ciascuno studio, ad eccezione degli studi a breve termine, occorre conservare un campione di ogni lotto delle sostanze in esame per eventuali analisi.

## 7. Procedure operative standard

1. Ogni centro di saggio deve disporre di procedure operative standard (POS) approvate dalla direzione del centro, atte a garantire la qualità e l'integrità dei dati ivi prodotti. Eventuali revisioni di tali POS devono essere approvate dalla direzione.
2. Ciascuna unità o area separata del centro di saggio deve avere a disposizione immediata le POS relative alle attività ivi condotte. A complemento delle POS possono essere utilizzati libri, metodi analitici, articoli e manuali.
3. Eventuali deviazioni dalle POS nell'ambito di uno studio devono essere documentate e riconosciute dal direttore dello studio ed eventualmente anche dal ricercatore principale.
4. Devono essere disponibili POS relative alle seguenti categorie di attività, senza tuttavia escluderne altre (i dettagli indicati in ciascuna voce vanno intesi solo come esempi illustrativi):

### 1) Sostanze in esame e di riferimento

Ricevimento, identificazione, etichettatura, manipolazione, campionatura e immagazzinamento.

### 2) Strumentazione, materiali e reagenti

- a) Strumentazione  
Uso, manutenzione, pulizia e taratura
- b) Sistemi informatizzati  
Convalida, funzionamento, manutenzione, sicurezza, controllo di eventuali modifiche e salvataggi dati
- c) Materiali, reagenti e soluzioni  
Preparazione ed etichettatura

### 3) Registrazione dati, relazioni, immagazzinamento e recupero

Codifica di studi, rilevamento di dati, preparazione di relazioni, sistemi di repertoriazione, elaborazione dei dati, incluso l'utilizzo dei sistemi informatizzati

### 4) Sistemi di saggio (se di pertinenza)

- a) Preparazione del laboratorio e delle condizioni ambientali per il sistema di saggio;
- b) procedure di ricevimento, trasferimento, adeguata collocazione, caratterizzazione, identificazione e custodia del sistema di saggio;
- c) preparazione del sistema di saggio, osservazioni ed esami prima, durante e a conclusione dello studio

- d) manipolazione di singoli individui di un sistema di saggio ritrovati moribondi o morti durante lo studio;
- e) raccolta, identificazione e manipolazione di reperti, inclusa l'autopsia e le analisi istopatologiche;
- f) ubicazione e collocazione dei sistemi di saggio nei campi sperimentali.

#### 5) Procedure di assicurazione della qualità

Funzioni del personale addetto all'assicurazione della qualità in riferimento a progettazione, definizione del calendario, esecuzione, documentazione e relazioni delle ispezioni.

## 8. Studio

### 8.1. Programma di studio

1. Per ciascuno studio deve esistere un programma scritto, elaborato prima del suo avvio, approvato, datato e firmato dal direttore dello studio e verificato dal personale addetto all'assicurazione di qualità onde valutarne la conformità alle BPL [cfr. punto II.2.2.b)]. Il programma di studio deve inoltre essere approvato dalla direzione del centro di saggio e dal committente, se risulta obbligatorio in base alle disposizioni nazionali vigenti nel paese in cui lo studio è effettuato.

2. a) Le modifiche apportate al programma devono essere giustificate e approvate mediante data e firma del direttore dello studio e conservate assieme al programma stesso

b) Eventuali deviazioni dal programma di studio devono essere descritte, spiegate, riconosciute e datate tempestivamente dal direttore dello studio e/o dal ricercatore principale e conservate assieme ai dati grezzi dello studio in questione.

3. Per gli studi a breve termine è sufficiente un programma di studio generale accompagnato da un supplemento specifico.

### 8.2. Contenuti del programma di studio

Il programma di studio deve contenere le seguenti informazioni, senza tuttavia escluderne altre:

1) Identificazione dello studio, della sostanza in esame e della sostanza di riferimento.

- a) titolo descrittivo.
- b) dichiarazione che indichi la natura e lo scopo dello studio
- c) identificazione della sostanza in esame mediante codice o nome (IUPAC, numero CAS, parametri biologici, a. ecc.);
- d) sostanza di riferimento da utilizzare.

2) Informazioni sul committente e il centro di saggio.

- a) nome e indirizzo del committente.
- b) nome e indirizzo di tutti i centri di saggio e siti di sperimentazione coinvolti nello studio;
- c) nome e indirizzo del direttore dello studio

nome e indirizzo del /i ricercatore principale /i e fasi dello studio affidate a terzi dal direttore dello studio sotto la responsabilità del ricercatore principale.

3) Date:

- a) data di approvazione del programma mediante apposizione della firma del direttore dello studio. Eventualmente,

data di approvazione del programma mediante apposizione della firma della direzione del centro di saggio e del committente, se richiesta in base alle disposizioni nazionali vigenti nel paese in cui è condotto lo studio;

b) le date previste di inizio e conclusione della sperimentazione.

4) Metodi di saggio:

riferimento agli orientamenti dell'OCSE o altre linee guida o metodi da utilizzare.

5) Varie (se del caso):

- a) motivazione della scelta di un determinato sistema di saggio;
- b) caratterizzazione del sistema di saggio (specie, ceppo, sottoceppo, origine, numero, gamma di peso corporeo, sesso, età ed altri dati di pertinenza);
- c) metodo di somministrazione e motivazione della scelta;
- d) dosi e/o concentrazioni, frequenza e durata della somministrazione o applicazione;
- e) informazioni dettagliate sul disegno sperimentale, inclusa una descrizione cronologica della procedura di studio, tutti i metodi, i materiali e le condizioni, il tipo e la frequenza delle analisi, misurazioni, osservazioni e degli esami da effettuare ed eventuali metodi statistici prescelti.

6) Documentazione:

Elenco della documentazione da conservare.

### 8.3. Esecuzione dello studio

1. Ogni studio deve essere identificato in maniera univoca. Tutte le sostanze inerenti uno studio devono recare lo stesso tipo di identificazione. I campioni prelevati nel corso dello studio devono essere identificati onde preservarne l'origine e consentire di rintracciarli.

2. Lo studio deve essere eseguito conformemente al programma.

3. Tutti i dati prodotti durante lo studio devono essere immediatamente e direttamente registrati in modo accurato e leggibile. Tutte le registrazioni devono essere firmate o parafate e datate.

4. Qualunque eventuale modifica dei dati grezzi deve essere apportata in modo da non rendere illeggibile la registrazione precedente e recare una motivazione, oltre che la data e la firma o le iniziali di chi la esegue.

5. I dati prodotti per essere inseriti direttamente in un calcolatore devono essere identificati al momento dell'immissione da parte del responsabile dell'immagazzinamento dati. Il sistema informatizzato deve comunque consentire sempre di mantenere l'intera traccia di registrazione dei dati e indicare ogni successiva modifica senza cancellare i dati precedenti. Deve inoltre consentire di associare tutte le modifiche all'addetto che le ha registrate, ad esempio utilizzando firme (elettroniche) provviste di data e ora. Ogni modifica deve essere motivata.

## 9. Relazioni sui risultati dello studio

### 9.1 Aspetti generali

1. Per ciascuno studio occorre presentare una relazione finale. In caso di studi a breve termine è sufficiente una relazione finale standard, accompagnata da allegato specifico.

2. Le relazioni dei ricercatori principali o di altri ricercatori che partecipano allo studio devono essere firmate e datate dagli autori.

3. La relazione finale deve essere firmata e datata dal direttore dello studio, il quale si assume così la responsabilità della validità dei dati. Deve essere indicato il livello di conformità ai principi di BPL.

4. Eventuali correzioni o aggiunte alla relazione finale devono avere forma di modifiche ufficiali, nelle quali è chiaramente specificato il motivo di tali correzioni o aggiunte e figurano la firma e la data apposte dal direttore dello studio.

5. La riformattazione di una relazione finale secondo le disposizioni vigenti per la sua presentazione ad un'autorità di vigilanza o ad un organo nazionale preposto alla registrazione non è considerata alla stregua di una correzione, aggiunta o modifica.

## 9.2. Contenuti della relazione finale

La relazione finale deve contenere i seguenti elementi, senza tuttavia escluderne altri:

### 1) Identificazione dello studio e della sostanza in esame e di riferimento:

- a) titolo descrittivo;
- b) identificazione della sostanza in esame mediante codice o nome (IUPAC, numero CAS, parametri biologici, ecc.);
- c) identificazione mediante nome della sostanza di riferimento;
- d) caratterizzazione della sostanza in esame (includere purezza, stabilità e omogeneità).

### 2) Informazioni sul committente e il centro di saggio:

- a) nome e indirizzo del committente;
- b) nome e indirizzo di tutti i centri di saggio e siti di sperimentazione coinvolti nello studio;
- c) nome e indirizzo del direttore dello studio;
- d) nome e indirizzo del/i ricercatore/i principale/i e fasi dello studio eventualmente affidate a terzi;
- e) nome e indirizzo dei ricercatori che hanno contribuito mediante relazioni alla stesura della relazione finale.

### 3) Date

date di inizio e conclusione della sperimentazione.

### 4) Dichiarazione

dichiarazione sul programma di assicurazione della qualità in cui figurano i tipi di ispezioni condotte e le relative date, le fasi ispezionate e le date in cui i dati sulle ispezioni sono stati comunicati alla direzione, al direttore dello studio e al ricercatore principale. Tale dichiarazione serve inoltre per confermare che la relazione finale rispecchia effettivamente i dati grezzi.

### 5) Descrizione di materiali e metodi di saggio:

- a) descrizione dei materiali e metodi utilizzati;
- b) riferimenti agli orientamenti dell'OCSE o ad altre linee guida o altri metodi.

### 6) Risultati:

- a. sintesi dei risultati;
- b. dati e informazioni necessarie come indicato nel programma di studio;
- c. presentazione dei risultati, inclusi i calcoli e i dati statisticamente significativi;
- d. valutazione e discussione dei risultati ed eventuali conclusioni.

### 7) Conservazione:

i locali in cui vengono conservati il programma di studio, i campioni delle sostanze in esame e di riferimento, i reperti, i dati grezzi e la relazione finale.

## 10. Archiviazione e conservazione di dati e materiali

10.1. *I seguenti elementi devono essere conservati negli archivi per un periodo indicato dalle autorità competenti:*

- a) programma di studio, dati grezzi, campioni di sostanze in esame e di riferimento, reperti e relazione finale di ciascuno studio;
- b) documentazione di ogni ispezione effettuata in base al programma di assicurazione della qualità e prospetti generali dei lavori;
- c) documentazione relativa a qualifiche, formazione, esperienza e mansioni del personale;
- d) documentazione e relazioni sulla manutenzione e taratura della strumentazione;
- e) documentazione di convalida dei sistemi informatizzati;
- f) fascicolo storico di tutte le POS;
- g) documentazione sui dati relativi al monitoraggio dell'ambiente.

Qualora non sia prescritto un determinato periodo di conservazione del materiale di uno studio, occorre documentarne l'eliminazione. Se le sostanze in esame e di riferimento e i relativi reperti vengono eliminati prima della scadenza del periodo di conservazione obbligatorio, occorre documentarne il motivo. I campioni delle sostanze in esame e di riferimento e i reperti devono essere conservati non oltre un periodo utile, che ne consenta ancora l'analisi.

10.2. Il materiale conservato negli archivi deve essere repertoriato per facilitarne l'archiviazione e il recupero.

10.3. Solo il personale autorizzato dalla direzione deve avere accesso all'archivio. I movimenti e gli spostamenti del materiale archiviato devono essere documentati.

10.4. Con la cessazione dell'attività di un centro di saggio o di un archivio a contratto e in assenza di successori legalmente riconosciuti, l'archivio deve essere trasferito negli archivi del o dei committenti dello studio.

## ALLEGATO II

(previsto dall'articolo 1, comma 2)

Le disposizioni per l'ispezione e la revisione di BPL contenute nelle parti A e B sono quelle contenute rispettivamente negli allegati I (Orientamenti sulle procedure di controllo della conformità alla buona prassi di laboratorio) e II (Orientamenti per lo svolgimento di ispezioni nei centri di saggio e revisioni di studi) della decisione-raccomandazione del consiglio dell'OCSE [C(89)87(Final)] del 2 ottobre 1989, come modificate dalla decisione del consiglio dell'OCSE che modifica gli allegati alla decisione-raccomandazione sulla conformità alla buona prassi di laboratorio [C(95)8(Final)] del 9 marzo 1995.

### PARTE A

## NUOVI ORIENTAMENTI SULLE PROCEDURE DI CONTROLLO DELLA CONFORMITÀ ALLA BPL

Per facilitare il reciproco riconoscimento dei dati sperimentali destinati ad essere presentati alle autorità nazionali regolamentatrici degli Stati membri dell'OCSE è essenziale armonizzare le procedure di controllo della conformità alla BPL e garantirne la comparabilità in termini di qualità e rigore. L'obiettivo della presente parte dell'allegato è fornire orientamenti pratici e dettagliati agli Stati membri sulla struttura, i meccanismi e le procedure da adottare per definire i programmi nazionali di controllo della conformità alla BPL, affinché possano essere riconosciuti a livello internazionale. Si è convenuto che gli Stati membri adottino i principi di BPL e stabiliscano le procedure di controllo della conformità in base alle prassi giuridiche e amministrative nazionali e alle priorità che essi attribuiscono ad esempio alla portata dei controlli iniziali e successivi riferiti alle categorie di prodotti chimici e ai tipi di prove. Poiché gli Stati membri possono istituire più di un organismo di controllo della BPL in funzione del proprio quadro giuridico in materia di controllo dei prodotti chimici, essi possono mettere a punto più di un programma di conformità alla BPL. Gli orientamenti qui di seguito esposti riguardano, in funzione del caso, ciascun organismo di controllo e ciascun programma di conformità.

### Definizioni

Le definizioni contenute nei principi dell'OCSE relativi alla buona pratica di laboratorio, adottati nell'articolo 1 della direttiva 2004/10/CE del Consiglio, si applicano al presente allegato. Inoltre, valgono le seguenti definizioni:

- principi di BPL: i principi di buona pratica di laboratorio, compatibili con i principi dell'OCSE relativi alla buona pratica di laboratorio così come adottati nell'articolo 1 della direttiva 2004/10/CE,
- controllo di conformità alla BPL: ispezione periodica dei centri di saggio e/o revisione degli studi per verificarne la conformità ai principi di BPL,
- programma (nazionale) di conformità alla BPL: un progetto specifico messo a punto da uno Stato membro per controllare la conformità alla BPL dei centri di saggio situati nel proprio territorio, mediante ispezioni e revisioni degli studi,
- organismo (nazionale) di controllo della BPL: un organismo istituito in uno Stato membro con il compito di controllare la conformità alla BPL dei centri di saggio situati nel proprio territorio e svolgere altre funzioni connesse con la BPL a livello nazionale. Ciascuno Stato membro può istituire più di un organismo siffatto,

— ispezione del centro di saggio: un esame in loco delle procedure e pratiche adottate nei centri di saggio per valutarne il grado di conformità ai principi di BPL. Durante le ispezioni vengono esaminate le strutture di gestione e le procedure operative dei centri di saggio, vengono interrogati i membri più importanti del personale tecnico, valutate la qualità e l'integrità dei dati forniti dal centro e stilata una relazione al riguardo,

— revisione degli studi: il confronto dei dati grezzi e della relativa documentazione con la relazione intermedia o finale allo scopo di stabilire se tali dati sono stati riportati accuratamente, accertare se le prove sono state svolte in conformità con il programma di studio e le procedure operative standard, ottenere informazioni supplementari non contenute nella relazione e stabilire se nello sviluppo dei dati sono state impiegate pratiche che potrebbero inficiarne la validità,

— ispettore: la persona che effettua le ispezioni dei centri di saggio e la revisione degli studi su incarico dell'organismo (nazionale) di controllo della BPL,

— grado di conformità alla BPL: il livello di conformità di un centro di saggio ai principi di BPL valutato dall'organismo (nazionale) di controllo della BPL,

— autorità di controllo: un organismo nazionale avente responsabilità giuridica per gli aspetti relativi al controllo dei prodotti chimici

### *Elementi delle procedure di controllo della conformità alla buona pratica di laboratorio*

#### **Amministrazione**

La responsabilità di un programma (nazionale) di conformità alla BPL spetta ad un organismo opportunamente costituito, con personalità giuridica, dotato di personale competente e operante in un quadro amministrativo definito

Gli Stati membri dovrebbero:

— garantire che l'organismo (nazionale) di controllo della BPL sia responsabile, direttamente o in ultima istanza, di un adeguato gruppo di ispettori dotati della necessaria esperienza tecnico-scientifica,

— pubblicare documenti relativi all'adozione dei principi di BPL nei rispettivi territori,

— pubblicare documenti che forniscano particolari sul programma (nazionale) di conformità alla BPL, comprese informazioni sul quadro giuridico o amministrativo nel quale si colloca tale programma, nonché una bibliografia di atti pubblicati, documenti normativi (ad esempio regolamenti, codici di buona pratica), manuali d'ispezione, note orientative, dettami di frequenza delle disposizioni e/o criteri di definizione dei programmi di ispezione, ecc.,

— conservare la documentazione relativa alle ispezioni effettuate nei centri di saggio (e il loro grado di conformità alla BPL) e agli studi revisionati, per utilizzarli a livello nazionale ed internazionale.

#### **Riservatezza**

Gli organismi (nazionali) di controllo della BPL hanno accesso ad informazioni commercialmente utili e possono occasionalmente prelevare da un centro di saggio documenti con rilevanza commerciale, oppure citarli in maniera dettagliata nelle loro relazioni.

Gli Stati membri dovrebbero:

— prendere disposizioni per salvaguardare la riservatezza delle informazioni, non soltanto da parte degli ispettori, ma anche di qualsiasi altra persona avente accesso ad informazioni riservate in conseguenza delle attività di controllo della conformità alla BPL,

— garantire che, fatto salvo il caso in cui siano state eliminate tutte le informazioni commercialmente rilevanti e riservate, le relazioni sulle ispezioni dei centri di saggio e sulle revisioni degli studi siano messe a disposizione esclusivamente delle autorità regolamentatrici e, ove necessario, dei centri ispezionati o interessati alle revisioni e/o dei committenti dello studio.

#### **Personale e formazione**

Gli organismi (nazionali) di controllo della BPL dovrebbero

— assicurare la disponibilità di un numero adeguato di ispettori.

Il numero di ispettori necessario dipenderà dai seguenti fattori:

- a) numero dei centri di saggio compresi nel programma (nazionale) di conformità alla BPL;
- b) frequenza di valutazione del grado di conformità dei centri di saggio;
- c) numero e complessità degli studi svolti da tali centri
- d) numero delle ispezioni o revisioni particolari richieste dalle autorità regolamentatrici;

---assicurare il livello di qualificazione e addestramento degli ispettori.

Gli ispettori dovrebbero essere dotati di qualifiche ed esperienza pratica nelle discipline scientifiche relative al controllo dei prodotti chimici. Gli organismi (nazionali) di controllo della BPL dovrebbero:

- a) provvedere a garantire un addestramento adeguato degli ispettori, tenuto conto delle loro qualifiche ed esperienze individuali;
  - b) incoraggiare consultazioni, comprese eventualmente attività di formazione in comune, con il personale degli organismi (nazionali) di controllo della BPL degli altri Stati membri dell'OCSE, allo scopo di promuovere un'armonizzazione internazionale in sede di interpretazione e applicazione dei principi di BPL e di controllo della conformità a questi ultimi;
- assicurare che il personale ispettivo, inclusi gli esperti ingaggiati a contratto, non abbia interessi finanziari o di altro genere nei centri di saggio ispezionati, negli studi rivisti o nelle imprese che li patrocinano,
- fornire agli ispettori adeguati mezzi di identificazione (ad esempio un documento di riconoscimento rilasciato dall'ente di appartenenza).

Gli ispettori possono:

- far parte del personale di ruolo dell'organismo (nazionale) di controllo della BPL,
- far parte del personale di ruolo di un ente distinto dall'organismo nazionale di controllo della BPL, o
- essere assunti con contratto o in altro modo dall'organismo (nazionale) di controllo della BPL per effettuare le ispezioni nei centri di saggio e le revisioni di studi.

Negli ultimi due casi, spetta all'organismo (nazionale) di controllo della BPL definire in ultima istanza il grado di conformità dei centri di saggio alla BPL e la qualità o accettabilità della revisione di uno studio, nonché svolgere qualsiasi azione che dovesse rivelarsi necessaria in base ai risultati delle ispezioni o delle revisioni.

### *Programmi (nazionali) di conformità alla BPL*

Il controllo di conformità alla BPL è inteso ad accertare se i centri di saggio abbiano applicato i principi di BPL nell'esecuzione degli studi e siano in grado di garantire un'adeguata qualità dei dati ottenuti. Come già indicato, gli Stati membri dovrebbero pubblicare i particolari dei loro programmi (nazionali) di conformità alla BPL. Tali informazioni dovrebbero tra l'altro:

---definire la portata e gli obiettivi del programma.

Un programma (nazionale) di conformità alla BPL può riguardare soltanto una serie limitata di sostanze chimiche (ad esempio prodotti chimici industriali, antiparassitari, prodotti farmaceutici, ecc.) oppure interessare tutti i prodotti chimici

La portata del controllo di conformità dovrebbe essere definita sia in relazione alle categorie dei prodotti chimici, sia ai tipi di prove cui sono sottoposti (ad esempio test fisici, chimici, tossicologici e/o ecotossicologici).

---indicare i criteri in base ai quali i centri di saggio vengono inclusi nel programma.

L'applicazione dei principi di BPL ai dati relativi alla sicurezza sanitaria e ambientale generati a fini normativi può essere resa obbligatoria. Dovrebbe essere predisposto un meccanismo mediante il quale controllare la conformità dei centri di saggio ai principi di BPL tramite l'organismo (nazionale) di controllo della BPL.

---fornire informazioni sulle categorie di ispezione dei centri di saggio e di revisione degli studi.

Un programma (nazionale) di conformità alla BPL dovrebbe comprendere:

- a) disposizioni in materia di ispezione dei centri di saggio. L'ispezione comprende sia l'esame in loco del centro di

- saggio, sia la revisione di uno o più studi in corso oppure completati;
- b) disposizioni in materia di ispezioni e revisioni particolari su richiesta di un'autorità di controllo, ad esempio a seguito di una contestazione sorta su presentazione dei dati ad un'autorità di controllo,
- definire i poteri conferiti agli ispettori in merito alla facoltà di accedere ai locali dei centri di saggio e ai dati ivi custoditi (inclusi reperti, procedure operative standard, documentazione di altro genere, ecc.).  
Sebbene di norma gli ispettori non intendano accedere ai centri di saggio contro la volontà della direzione, possono verificarsi circostanze nelle quali l'accesso ai locali e ai dati è essenziale ai fini della tutela della salute pubblica o dell'ambiente. Occorre definire i poteri conferiti in tali casi all'organismo (nazionale) di controllo della BPL,
- descrivere le procedure di ispezione dei centri di saggio e di revisione degli studi ai fini della verifica di conformità alla BPL.  
La documentazione dovrebbe illustrare le procedure che verranno adottate per esaminare sia gli aspetti organizzativi, sia le condizioni di progettazione, esecuzione, controllo e registrazione dei risultati degli studi. La parte B del presente allegato fornisce orientamenti al riguardo,
- descrivere le azioni eventualmente necessarie a seguito delle ispezioni e revisioni effettuate.

### *Fase successiva alle ispezioni dei centri di saggio e alle revisioni di studi*

Dopo avere effettuato un'ispezione in un centro di saggio o una revisione di studi, l'ispettore redige una relazione scritta sui risultati.

Ogni Stato membro dovrebbe intervenire laddove si constati una deviazione dai principi di BPL durante o dopo un'ispezione o una revisione. Gli opportuni provvedimenti dovrebbero essere descritti in documenti prodotti dall'organismo (nazionale) di controllo della BPL.

Qualora un'ispezione di laboratorio o una revisione di studio riveli soltanto deviazioni di minore entità dai principi di BPL, il laboratorio è tenuto ad ovviare a tali deviazioni. Trascorso un opportuno periodo di tempo, l'ispettore potrà recarsi nuovamente al centro di saggio per verificare l'eliminazione delle deviazioni constatate.

Dopo avere constatato l'assenza di deviazioni o la presenza di deviazioni di minore entità, l'organismo (nazionale) di controllo della BPL può:

- produrre una dichiarazione che certifichi l'avvenuta ispezione e la conformità del centro di saggio ai principi di BPL, nella quale figuri la data di ispezione ed eventualmente le categorie delle prove valutate. Tali dichiarazioni possono essere utilizzate per fornire informazioni agli organismi (nazionali) di controllo degli altri Stati membri dell'OCSE, e/o

- trasmettere all'autorità di controllo che aveva richiesto la revisione dello studio una relazione dettagliata sui risultati.

Qualora vengano rilevate gravi deviazioni, l'intervento degli organismi (nazionali) di controllo della BPL dipenderà dalle particolari circostanze del caso specifico e dalle disposizioni giuridiche e amministrative che disciplinano il controllo di conformità alla BPL nei rispettivi paesi. Gli eventuali interventi possono comprendere, tra l'altro, i seguenti elementi:

- formulazione di una dichiarazione contenente particolari sulle insufficienze o gli errori rilevati, che potrebbero inficiare la validità degli studi svolti nel centro di saggio in questione,

- formulazione di una raccomandazione indirizzata ad un'autorità di controllo, affinché un determinato studio non venga accettato,

- sospensione delle ispezioni o delle revisioni di studio in un determinato centro di saggio e ad esempio stralcio, se fattibile sul piano amministrativo, del centro in questione dal programma (nazionale) di conformità alla BPL o da eventuali elenchi o registri di centri di saggio sottoposti al regime di ispezione in materia di BPL,

- richiesta di allegare alle relazioni specifiche una descrizione delle deviazioni constatate,

- promozione di un'azione legale nei limiti delle circostanze e delle procedure giuridico-amministrative in vigore.

### *Procedure di ricorso*

Eventuali problemi o divergenze di opinione tra gli ispettori e la direzione del centro di saggio dovrebbero di norma essere risolte già nel corso di un'ispezione o di una revisione di studio. Tuttavia non sempre è possibile raggiungere un

accordo. Dovrebbe pertanto esistere una procedura che consenta alla direzione del centro di saggio di sollevare obiezioni nei confronti dei risultati di un'ispezione o di una revisione di studio effettuate ai fini del controllo di conformità alla BPL o in rapporto all'azione che l'organismo di controllo intende intraprendere.

## PARTE B

# NUOVI ORIENTAMENTI PER LO SVOLGIMENTO DI ISPEZIONI NEI CENTRI DI SAGGIO E REVISIONI DI STUDI

### Introduzione

L'obiettivo della presente parte dell'allegato è fornire orientamenti sull'esecuzione di ispezioni nei centri di saggio e di revisioni di studi, affinché possano essere reciprocamente riconosciute da tutti gli Stati membri dell'OCSE. La presente parte dell'allegato tratta sostanzialmente delle ispezioni dei centri di saggio, che rappresentano la principale attività degli ispettori in materia di BPL. Un'ispezione comprende normalmente anche una revisione di studio quale parte integrante, sebbene saltuariamente occorra svolgere revisioni di studio su richiesta ad esempio di un'autorità regolamentatrice. Gli orientamenti generali per lo svolgimento delle revisioni sono illustrati alla fine del presente allegato.

Vengono svolte ispezioni nei centri di saggio allo scopo di determinare il grado di conformità dei centri e degli studi ivi condotti ai principi di BPL e stabilire l'integrità dei dati, per garantire la qualità ai fini della valutazione e dell'adozione di decisioni da parte delle autorità regolamentatrici. A seguito delle ispezioni, sono redatte relazioni sul grado di conformità di un centro di saggio ai principi di BPL. Tali ispezioni dovrebbero essere svolte su base regolare e continua per stabilire e mantenere una documentazione del grado di conformità alla BPL di un determinato centro di saggio.

Per ulteriori chiarimenti relativi a numerosi aspetti trattati nella presente parte dell'allegato, si rimanda ai documenti dell'OCSE contenenti gli elementi di consenso sulle BPL (ad esempio il ruolo e le competenze del direttore di uno studio).

### Definizioni

Le definizioni contenute nei principi dell'OCSE relativi alla BPL adottati nell'articolo 1 della direttiva 2004/10/CE e nella parte A del presente allegato, si applicano alla presente parte dell'allegato.

### Ispezione dei centri di saggio

In qualsiasi centro di saggio in cui si producono dati relativi alla sanità o alla sicurezza ambientale a fini normativi possono essere svolte ispezioni per verificarne la conformità ai principi di BPL. Gli ispettori possono essere incaricati di rivedere i dati relativi alle proprietà fisiche, chimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche di una sostanza o di un preparato. In taluni casi gli ispettori possono essere assistiti da esperti di discipline specifiche.

La grande varietà di centri esistenti (in termini sia di struttura fisica che di gestione), oltre alla varietà dei tipi di studi oggetto di revisione, richiedono un giudizio personale da parte degli ispettori, che ne valutano il grado e l'entità della conformità ai principi di BPL. Ciononostante, gli ispettori dovrebbero adottare un approccio coerente nel valutare se, nel caso di un centro di saggio o di uno studio, sia stato conseguito un opportuno livello di conformità ai singoli principi di BPL.

Nei successivi paragrafi sono illustrati orientamenti su vari aspetti inerenti i centri di saggio, incluso il personale e le procedure oggetto di esame da parte degli ispettori. Ciascuna sezione contiene inoltre una dichiarazione circa le finalità e un elenco illustrativo di elementi specifici che potrebbero essere presi in considerazione nel corso di un'ispezione. Gli elenchi non hanno la pretesa di essere esaustivi e non dovrebbero essere considerati come tali.

Gli ispettori si esimono dal valutare il disegno sperimentale di un determinato studio o l'interpretazione dei relativi risultati per quanto attiene ai rischi per la salute umana o per l'ambiente naturale. Questi aspetti, infatti, sono di competenza delle autorità regolamentatrici alle quali i dati vengono presentati a fini normativi.

Le ispezioni e le revisioni di studi interferiscono inevitabilmente con il normale lavoro di un centro di saggio. Pertanto gli ispettori dovrebbero svolgere il loro lavoro in maniera accuratamente programmata e, per quanto possibile, rispettare

I desideri della direzione del centro per quanto riguarda l'orario di visita a talune sezioni dell'impianto.

Svolgendo ispezioni e revisioni di studi, gli ispettori ottengono l'accesso ad informazioni riservate e commercialmente rilevanti. È essenziale, quindi, che vengano affinché tali informazioni siano esaminate esclusivamente da personale autorizzato. La loro responsabilità in materia verranno stabilite nell'ambito dei rispettivi programmi (nazionali) di controllo della BPL.

### *Procedure di ispezione*

#### *Ispezione preliminare*

Obiettivo: familiarizzare l'ispettore con l'impianto in questione per quanto riguarda la gestione, la struttura degli edifici e la gamma degli studi ivi condotti.

Prima di svolgere un'ispezione di un centro di saggio o una revisione di studio, gli ispettori dovrebbero familiarizzarsi con l'impianto ed acquisire ogni informazione pertinente disponibile al riguardo. Tali informazioni potrebbero includere le relazioni di precedenti ispezioni, la descrizione del centro di saggio, gli schemi organizzativi, le relazioni sugli studi ivi condotti, i protocolli e i curricula del personale che vi lavora. Tutta questa documentazione fornisce informazioni su:

- tipo, dimensioni e struttura del centro di saggio,
- gamma degli studi che gli ispettori possono essere chiamati a trattare durante l'ispezione,
- struttura gestionale del centro

Gli ispettori dovrebbero, in particolare, annotare tutte le insufficienze rilevate in occasione di precedenti ispezioni. Qualora si tratti della prima ispezione, è possibile svolgere una visita preliminare per raccogliere informazioni.

I centri di saggio destinati ad essere ispezionati possono essere informati circa la data e l'ora di arrivo dell'ispettore, lo scopo della sua visita e la durata dell'ispezione, onde garantire che il personale e la documentazione di pertinenza siano disponibili in loco. Qualora si vogliano esaminare particolari documenti o schedari, è consigliabile indicarli preventivamente ai responsabili del centro di saggio, in modo che siano resi immediatamente disponibili durante l'ispezione.

#### *Riunione introduttiva*

Obiettivo: informare la direzione e il personale del centro di saggio circa il motivo dell'imminente ispezione o revisione di studio e individuare i locali, lo studio (o gli studi) prescelti, i documenti e il personale probabilmente direttamente coinvolti nell'ispezione.

I dettagli amministrativi e pratici di un'ispezione di un centro di saggio o di una revisione di studio dovrebbero essere discussi con la direzione all'inizio della visita. Durante la riunione introduttiva gli ispettori dovrebbero:

- illustrare scopo e finalità della visita,
- descrivere la documentazione richiesta per l'ispezione del centro, tra cui gli elenchi degli studi in corso o completati, i programmi di studio, le procedure operative standard, le relazioni, ecc. L'accesso ai documenti e, se necessario, la possibilità di farne copie dovrebbero essere concordati in questa fase,
- chiarire o richiedere informazioni sulla struttura di gestione (organizzazione) e sul personale che opera nel centro,
- acquisire informazioni su eventuali studi non soggetti alla BPL svolti nell'ambito del centro di saggio nei locali in cui sono condotti anche studi soggetti ai principi della BPL,
- definire in via preliminare quali parti del centro saranno sottoposte ad ispezione,
- descrivere i documenti e i reperti relativi allo studio o agli studi, in corso o completati, prescelti per la revisione,
- comunicare che, al termine dell'ispezione, verrà tenuta una riunione conclusiva.

Prima di procedere all'ispezione del centro di saggio, è opportuno che gli ispettori prendano contatto con l'unità preposta all'assicurazione di qualità (AQ) del centro di saggio.

Nell'ispezionare gli impianti è buona norma che gli ispettori siano accompagnati da un responsabile dell'unità AQ del centro stesso.

Gli ispettori possono chiedere che venga messo a loro disposizione un ufficio per prendere visione dei documenti e per altre attività.

### *Organizzazione e personale*

Obiettivo: stabilire se il centro di saggio dispone di personale qualificato, risorse umane e servizi ausiliari a sufficienza rispetto alla varietà e al numero degli studi ivi condotti; inoltre se la struttura organizzativa è adeguata e se la direzione ha praticato una politica di formazione e di vigilanza della sanità del personale adeguata agli studi condotti nell'impianto.

La direzione dovrebbe mettere a disposizione una serie di documenti, tra cui:

- piante dettagliate dei locali,
- organigrammi della struttura manageriale e scientifica del centro,
- curricula del personale coinvolto nello svolgimento dei tipi di studio prescelti per la revisione,
- elenchi degli studi in corso e completati, corredati di informazioni sul tipo di studio, sui dati iniziali e conclusivi, sul sistema di saggio, sui metodi di applicazione della sostanza in esame e del nome del direttore dello studio,
- programmi di sorveglianza della salute del personale,
- descrizione delle mansioni del personale, dei programmi di formazione e relativa documentazione,
- una guida delle procedure operative standard (POS) adottate nel centro di saggio,
- POS specifiche sugli studi o sulle procedure sottoposte ad ispezione o revisione,
- elenco (elenchi) dei direttori di studio e dei committenti associati allo studio (agli studi) sottoposto/a a revisione.

In particolare, l'ispettore dovrebbe verificare:

- gli elenchi degli studi in corso o completati per accertare il livello dell'attività svolta nel centro di saggio,
- l'identità e le qualifiche dei direttori di studio, del responsabile dell'unità AQ e di tutto il personale,
- l'esistenza di POS per tutti i principali aspetti dei saggi effettuati.

### *Programma di assicurazione della qualità*

Obiettivo. Determinare l'adeguatezza degli strumenti utilizzati per garantire alla direzione che gli studi sono svolti in conformità dei principi di BPL.

Il responsabile dell'unità di AQ dovrebbe illustrare i sistemi e metodi di ispezione AQ e di controllo degli studi, nonché il sistema adottato per registrare le osservazioni fatte durante il controllo AQ. Gli ispettori dovrebbero verificare:

- le qualifiche della persona responsabile e di tutto il personale dell'unità AQ;
- che l'unità AQ funzioni indipendentemente dal personale impegnato negli studi,
- come l'unità AQ programma e svolge le ispezioni, controlla le fasi critiche di uno studio, appura quali risorse siano disponibili per le ispezioni AQ e le attività di controllo,
- che in caso di studi talmente brevi da rendere impossibile un controllo sistematico di ciascuno di essi, esistano disposizioni per il controllo a campione,
- l'entità e l'accuratezza del controllo AQ durante le fasi pratiche dello studio,
- l'entità e l'accuratezza del controllo AQ delle operazioni di routine svolte nel centro di saggio,
- le procedure AQ di verifica della relazione finale onde assicurarne la coerenza con i dati grezzi,
- che la direzione riceva relazioni da parte dell'unità AQ sui problemi che potrebbero influire sulla qualità o sull'integrità dello studio,
- i provvedimenti adottati dall'unità AQ in caso di deviazioni,
- l'eventuale ruolo della AQ, qualora studi o parti di essi siano svolti su contratto in altri laboratori,
- la funzione eventualmente svolta dalla AQ ai fini di riesaminare, rivedere e aggiornare le POS.

### *Impianti*

Obiettivo: stabilire se le dimensioni, l'assetto e l'ubicazione del centro di saggio sono adatti alla portata degli studi che vi si svolgono

L'ispettore dovrebbe verificare che:

- l'assetto del centro di saggio consenta opportune separazioni cosicché, per esempio, sostanze in esame, animali, diete, reperti patologici, ecc. relativi ad un determinato studio non possano essere confusi con quelli di un altro studio,
- esistano e siano debitamente applicate le procedure di controllo e monitoraggio dell'ambiente nei settori critici, tra cui i locali in cui sono conservati i sistemi di saggio (animali e biologici), le zone di deposito delle sostanze in esame, i laboratori, ecc.,
- la gestione complessiva sia adatta ai vari impianti ed esistano eventualmente procedure di controllo di agenti parassiti.

### *Cura, alloggiamento e custodia dei sistemi biologici di saggio*

Obiettivo: stabilire se il centro di saggio, in cui sono svolti studi su animali o altri sistemi biologici di saggio, disponga di adeguate apparecchiature ausiliarie e condizioni di cura, alloggiamento e custodia tali da impedire eccessive sollecitazioni ed altri problemi che potrebbero influire sul sistema di saggio e quindi sulla qualità dei dati.

Un centro di saggio può svolgere studi che richiedono una varietà di specie zoologiche o botaniche, nonché di vari sistemi microbici, cellulari o subcellulari. Il tipo di sistemi di saggio utilizzati determina gli aspetti relativi alla cura, all'alloggiamento

o alla custodia che l'ispettore è tenuto a controllare. In base al proprio giudizio e in funzione dei sistemi di saggio, l'ispettore verifica che:

- gli impianti siano adatti ai sistemi di saggio utilizzati e alle implicazioni connesse ai saggi svolti,
- esistano efficaci e sufficienti disposizioni di quarantena per gli animali e le piante introdotti nel centro,
- esistano disposizioni di isolamento degli animali (o, se necessario, di altri elementi di un sistema di saggio), di cui si sappia o si sospetti che siano malati o portatori di malattie,

- esistano adeguati controlli e documentazioni sulle condizioni sanitarie, il comportamento o altri aspetti propri di un determinato sistema di saggio,
- l'attrezzatura per mantenere le condizioni ambientali richieste per ogni sistema di saggio sia adeguata, correttamente gestita e funzionante,
- le gabbie per gli animali, le scansie, i serbatoi ed altri recipienti, nonché l'attrezzatura accessoria presentino adeguate condizioni igieniche,
- le analisi intese a verificare le condizioni ambientali ed i sistemi di supporto siano mantenuti in idonee condizioni igieniche,
- esistano attrezzature per l'asporto e l'eliminazione di residui animali e rifiuti prodotti dai sistemi di saggio, tali da ridurre al minimo l'infestazione da vermi, gli odori, i pericoli di malattie e la contaminazione ambientale,
- vengano messe a disposizione zone di deposito per mangimi o materiali equivalenti per tutti i sistemi di saggio; che tali zone non siano usate per il deposito di altri materiali, quali sostanze in esame, antiparassitari o disinfettanti, e che siano separate dalle zone di stabulazione degli animali o di conservazione di altri sistemi biologici di saggio,
- il mangime e le lettiere in deposito siano protetti dal deterioramento dovuto a condizioni ambientali avverse, infestazioni o contaminazioni.

### *Apparecchiature, materiali, reagenti e campioni*

Obiettivo: stabilire se le apparecchiature del centro di saggio sono operative, collocate in luogo adeguato, sufficienti e dotate di opportuna capacità per soddisfare le esigenze dettate dai saggi ivi condotti, e verificare che materiali, reagenti e campioni siano etichettati, utilizzati e conservati in maniera adeguata.

L'ispettore dovrebbe verificare che:

- le apparecchiature siano pulite e in buone condizioni di funzionamento,
- sia conservata la documentazione relativa al funzionamento, alla manutenzione, alle verifiche, alla calibrazione e alla convalida degli strumenti e delle apparecchiature di misura (inclusi i sistemi elettronici),
- i materiali e i reagenti siano debitamente etichettati e conservati a temperature adeguate e che le date di scadenza vengano rispettate; le etichette apposte sui reagenti dovrebbero indicare la fonte, l'identità e la concentrazione del prodotto e altri dati rilevanti,
- i campioni siano identificati in base al sistema di saggio, allo studio, alla natura e alla data di rilevamento,
- le apparecchiature e i materiali utilizzati non alterino in maniera rilevante i sistemi di saggio

### *Sistemi di saggio*

Obiettivo: l'esistenza di procedure adeguate per il trattamento ed il controllo dei vari sistemi di saggio necessari per gli studi svolti nel centro, tra cui sistemi chimici e fisici, sistemi cellulari e microbici, piante o animali.

### *Sistemi fisici e chimici*

L'ispettore dovrebbe verificare che:

- ove richiesto dal programma di studio, sia stata determinata la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento e che le sostanze di riferimento utilizzate corrispondano a quelle specificate nei programmi,
- nei sistemi automatizzati, i dati generati come grafici, le tracce delle registrazioni o i tabulati dei calcolatori elettronici siano documentati come dati grezzi ed archiviati.

### *Sistemi biologici*

Tenendo conto dei precedenti aspetti in materia di cura, alloggiamento e custodia dei sistemi biologici di saggio, l'ispettore dovrebbe verificare che:

- i sistemi di saggio corrispondano a quelli indicati nei programmi di studio,
- i sistemi di saggio siano adeguati e, se necessario e opportuno, contrassegnati da codice univoco nel corso dell'intero studio e che esista una documentazione relativa alla fornitura dei sistemi, nella quale figurino la quantità di sistemi di saggio forniti, utilizzata, sostituita o scartata,
- l'alloggiamento o i contenitori dei sistemi di saggio siano identificabili e provvisti di tutte le necessarie informazioni,
- esista un'adeguata separazione fra gli studi svolti sulle stesse specie animali (o gli stessi sistemi biologici di saggio), ma con diverse sostanze,
- esista un'adeguata separazione spaziale o temporale fra le varie specie animali (o altri sistemi biologici di saggio),
- l'ambiente in cui viene manipolato il sistema biologico di saggio corrisponda alle specifiche del programma di studio o delle POS per quanto concerne la temperatura o i cicli giorno/notte,
- la documentazione di ricevimento, manipolazione, alloggiamento o custodia, assistenza e valutazione sanitaria sia adeguata ai sistemi biologici di saggio,
- i dati relativi ad esami, quarantena, morbosità, mortalità, comportamento, diagnosi e trattamento dei sistemi di saggio animali e vegetali o ad altri aspetti analoghi siano registrati per iscritto, in funzione di ciascun sistema biologico di saggio,
- esistano disposizioni per l'opportuna eliminazione dei sistemi di saggio a conclusione del saggio.

## Sostanze in esame e di riferimento

Obiettivo: stabilire se il centro di saggio utilizza procedure atte i) ad assicurare che identità, attività, quantità e composizione delle sostanze in esame e delle sostanze di riferimento siano conformi alle relative specifiche e ii) ad accogliere e conservare adeguatamente le sostanze in esame e di riferimento.

L'ispettore dovrebbe verificare che:

- esista una documentazione scritta sul ricevimento (inclusa l'identificazione della persona responsabile), la manipolazione, il campionamento, l'uso e l'immagazzinamento delle sostanze in esame e di riferimento,
- i contenitori delle sostanze in esame e di riferimento siano opportunamente etichettati,
- le condizioni di immagazzinamento siano adatte per mantenere la concentrazione, la purezza e la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento,
- esista una documentazione scritta relativa alla determinazione dell'identità, della purezza, della composizione e della stabilità e alla prevenzione di eventuali contaminazioni delle sostanze in esame e di riferimento, se di pertinenza,
- esistano procedure per determinare omogeneità e stabilità delle miscele contenenti sostanze in esame e di riferimento, se di pertinenza,
- i recipienti contenenti miscele (o diluizioni) delle sostanze in esame e delle sostanze di riferimento siano etichettati e che siano registrati per iscritto i dati sull'omogeneità e stabilità del contenuto, se di pertinenza,
- qualora lo studio duri più di quattro settimane, siano prelevati campioni di ciascun lotto di sostanze in esame e di riferimento e sottoposti ad analisi e quindi conservati per un periodo adeguato
- esistano procedure per miscelare le sostanze intese ad evitare errori di identificazione o contaminazione tra sostanze.

## Procedure operative standard

Obiettivo: stabilire se il centro di saggio utilizza una raccolta scritta di procedure operative standard (POS) per tutti i principali aspetti inerenti le operazioni ivi svolte, tenendo conto del fatto che una delle più importanti tecniche di gestione per controllare l'operatività di un impianto è rappresentata dall'uso di POS codificate, basate direttamente sugli aspetti di routine dei saggi svolti in un centro.

L'ispettore dovrebbe verificare che:

- ciascun settore del centro di saggio disponga di una copia autorizzata delle POS pertinenti facilmente accessibile,
- esistano procedure di revisione e aggiornamento delle POS,
- eventuali modifiche o cambiamenti delle POS siano stati autorizzati e datati,
- si conservino archivi storici delle POS,
- siano disponibili POS relative alle seguenti attività (senza escluderne altre):
  - i) ricevimento, determinazione di identità, purezza, composizione e stabilità; etichettatura; manipolazione, campionamento, utilizzo e immagazzinamento delle sostanze in esame e delle sostanze di riferimento;
  - ii) uso, manutenzione, pulizia, calibrazione e convalida degli strumenti di misurazione, del sistema elettronico e delle attrezzature di controllo dell'ambiente;
  - iii) preparazione dei reagenti e delle formulazioni di dosaggio;
  - iv) conservazione, presentazione, archiviazione e possibilità di consultazione di dati e rapporti;
  - v) preparazione e controllo dell'ambiente delle zone contenenti i sistemi di saggio;
  - vi) ricevimento, trasferimento, alloggiamento, caratterizzazione, identificazione e custodia dei sistemi di saggio;
  - vii) manipolazione dei sistemi di saggio prima, durante e dopo lo studio;
  - viii) eliminazione dei sistemi di saggio;
  - ix) uso di antiparassitari e detergenti;
  - x) operazioni previste dal programma AQ.

## Esecuzione dello studio

Obiettivo: verificare l'esistenza di programmi scritti di studio conformi, per contenuto ed esecuzione, ai principi di BPL.

L'ispettore dovrebbe verificare che:

- il programma di studio sia stato firmato dal direttore dello studio,
- eventuali modifiche del programma di studio siano state firmate e datate dal direttore dello studio,
- sia stata annotata la data dell'approvazione del programma di studio da parte del committente (se di pertinenza),
- misure, osservazioni ed esami siano conformi al programma di studio e alle relative POS,
- i risultati di tali misure, osservazioni ed esami siano stati registrati direttamente e immediatamente, in maniera accurata e leggibile e debitamente firmati (o parafati) e datati,
- eventuali modifiche dei dati grezzi, inclusi quelli immessi nel calcolatore, non si sovrappongano a registrazioni precedenti, e che sia indicato il motivo, la persona responsabile e la data di tale modifica,
- siano stati individuati i dati prodotti o memorizzati dai calcolatori e che le procedure adottate per proteggerli da manomissioni o perdite siano adeguate,
- il sistema elettronico utilizzato per lo studio sia affidabile, accurato e convalidato,
- tutti gli eventi imprevisti registrati nei dati grezzi siano stati analizzati e valutati,
- i risultati presentati nelle relazioni degli studi (intermedie o finali) siano coerenti e completi e rispecchino correttamente i dati grezzi.

### Relazione sui risultati dello studio

Obiettivo: determinare se le relazioni finali sono redatte in conformità ai principi di BPL.

Nell'esaminare la relazione finale, l'ispettore dovrebbe verificare che:

- sia firmata e datata dal direttore dello studio, che avalla così la sua responsabilità per la validità dello studio, dichiarando che è stato condotto in maniera conforme ai principi di BPL,
- sia firmata e datata da altri principali collaboratori scientifici, se contiene relazioni di discipline correlate,
- contenga una dichiarazione sull'assicurazione di qualità, debitamente firmata e datata,
- tutte le modifiche siano state apportate dal personale responsabile
- indichi il luogo di archiviazione di tutti i campioni, reperti e dati grezzi.

### Deposito e conservazione della documentazione

Obiettivo: appurare se il centro di saggio abbia fornito adeguate documentazioni e relazioni e se siano state prese misure appropriate per garantire il deposito e la conservazione della documentazione e dei materiali in tutta sicurezza.

L'ispettore dovrebbe verificare:

- l'esistenza di una persona responsabile della gestione degli archivi,
- i locali di archivio destinati alla conservazione di programmi di studio, dati grezzi (inclusi quelli di studi di BPL non completati), relazioni finali, campioni, reperti e documenti sulla formazione e l'addestramento del personale,
- la procedura di reperimento dei materiali archiviati,
- le procedure che limitano l'accesso agli archivi al solo personale autorizzato e l'esistenza di elenchi delle persone che hanno accesso a dati grezzi, vetrini, ecc.,
- l'esistenza di un inventario dei materiali prelevati e restituiti agli archivi,
- che i documenti e i materiali vengano conservati per il periodo richiesto o necessario, protetti da perdite o danni dovuti ad incendi, condizioni ambientali avverse, ecc.

### Revisioni di studi

Le ispezioni dei centri di saggio includono di norma anche la revisione di studi in corso o completati. Inoltre, talvolta le autorità regolamentatrici richiedono espressamente una revisione speciale, che può essere svolta indipendentemente da un'ispezione di un centro di saggio. Data l'ampiezza dei tipi di studi che potrebbero essere oggetto di revisione, è opportuno fornire solamente orientamenti generali, per cui gli ispettori e le altre persone incaricate di tali revisioni dovranno operare in base al proprio giudizio per decidere la natura e la portata della loro attività. Il loro obiettivo dovrebbe essere la ricostruzione dello studio mediante comparazione tra la relazione finale e il corrispondente programma di studio, le POS, i dati grezzi e altro materiale d'archivio.

In taluni casi gli ispettori possono richiedere l'assistenza di altri esperti per svolgere efficacemente una revisione di studio, ad esempio, quando occorre esaminare sezioni di tessuto al microscopio.

Nell'effettuare la revisione di uno studio, l'ispettore dovrebbe:

- ottenere i nomi, il tipo di lavoro e i dati sull'addestramento e l'esperienza del personale prescelto per svolgere lo studio o gli studi, tra cui il direttore dello studio e i principali collaboratori scientifici,
- verificare l'esistenza di sufficiente personale debitamente addestrato nei settori relativi allo studio o agli studi svolti,
- identificare le singole apparecchiature o attrezzature speciali usate nello studio ed esaminarne la taratura, la manutenzione e la documentazione di operatività,
- esaminare la documentazione relativa alla stabilità delle sostanze in esame, alle analisi delle sostanze e delle formulazioni, dei mangimi, ecc.,
- cercare di determinare, possibilmente con interviste dirette, le mansioni di tutti i collaboratori che hanno partecipato allo studio, per accertare se hanno avuto il tempo di svolgere i compiti specificati nel programma di studio o nella relazione,
- procurarsi copie di tutta la documentazione riguardante le procedure di controllo o che formi parte integrante dello studio, compresi:
  - i) il programma di studio;
  - ii) le POS in vigore al momento dello svolgimento dello studio;
  - iii) libri mastri, registri di laboratorio, schedari, schede di lavoro, tabulati dei dati memorizzati nel calcolatore, ecc.;
  - eventuali calcoli di verifica;
  - iv) la relazione finale

Per gli studi che utilizzano animali (ad esempio roditori ed altri mammiferi), gli ispettori dovrebbero seguire una certa percentuale di animali dal loro arrivo al centro di saggio fino all'autopsia, prestando particolare attenzione alla documentazione relativa a:

- peso corporeo degli animali, assunzione di cibo e acqua, formulazione e somministrazione delle dosi, ecc.,
- osservazioni cliniche e dati autoptici,
- elementi di chimica clinica,
- elementi di patologia.

## Conclusione dell'ispezione o della revisione

Una volta completata l'ispezione del centro di saggio o la revisione dello studio, l'ispettore dovrebbe essere pronto a discuterne i risultati con i responsabili del centro in occasione di una riunione conclusiva e stilare una relazione scritta (rapporto ispettivo).

Un'ispezione di un centro di saggio di notevoli dimensioni generalmente dà luogo alla constatazione di una serie di deviazioni di minore importanza dai principi di BPL che, di norma, non sono tanto gravi da inficiare la validità degli studi ivi condotti. In questi casi è accettabile che l'ispettore possa dichiarare il centro conforme ai principi di BPL e ai criteri stabiliti dall'organismo (nazionale) di controllo della BPL. Tuttavia, i particolari relativi alle inadeguatezze o ai difetti rilevati durante l'ispezione dovrebbero essere comunicati al centro di saggio interessato, il quale provvede, attraverso i responsabili della direzione, a fornire garanzie circa i provvedimenti correttivi da adottare.

L'ispettore potrà ritenere di dover effettuare una seconda visita dopo un certo periodo per verificare l'esecuzione dei necessari provvedimenti.

Qualora, durante una revisione di studio o un'ispezione di un centro di saggio si rilevino gravi deviazioni dai principi di BPL, che secondo il parere dell'ispettore potrebbero aver influito sulla validità dello studio esaminato o di altri studi svolti nello stesso centro, l'ispettore è tenuto ad informare l'organismo (nazionale) di controllo della BPL. I provvedimenti adottati da tale organismo e/o dall'autorità regolamentatrice dipendono dalla natura e dalla gravità delle non conformità e dal quadro giuridico-amministrativo previsto dal programma nazionale di conformità alla BPL.

Se una verifica degli studi è stata condotta dietro richiesta di un'autorità regolamentatrice dovrà essere preparato un rapporto completo sulle risultanze che sarà fatto pervenire, attraverso l'autorità (nazionale) di controllo della BPL interessata, alla competente autorità regolamentatrice.

## NOTE

### AVVERTENZA:

Il testo delle note qui pubblicato è stato redatto dall'amministrazione competente per materia, ai sensi dell'art. 10, commi 2 e 3 del testo unico sulla promulgazione delle leggi, sull'emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con D.P.R. 28 dicembre 1985, n. 1092, al solo fine di facilitare la lettura delle disposizioni di legge modificate o alle quali è operato il rinvio. Restano invariati il valore e l'efficacia degli atti legislativi qui trascritti.

Per le direttive CE vengono forniti gli estremi di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee (GUCE).

### Note alle premesse:

— L'art. 76 della Costituzione stabilisce che l'esercizio della funzione legislativa non può essere delegato al Governo se non con determinazione dei principi e criteri direttivi e soltanto per tempo limitato e per oggetti definiti.

— L'art. 87 della Costituzione conferisce, tra l'altro, al Presidente della Repubblica il potere di promulgare le leggi e di emanare i decreti aventi valore di legge ed i regolamenti.

— Il resto dell'art. 1 della legge 25 gennaio 2006, n. 29, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale 8 febbraio 2006, n. 32, supplemento ordinario, è il seguente:

«Art. 1 (*Delega al Governo per l'attuazione di direttive comunitarie*). — 1. Il Governo è delegato ad adottare, entro il termine di diciotto mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, i decreti legislativi recanti le norme occorrenti per dare attuazione alle direttive comprese negli elenchi di cui agli allegati A e B.

2. I decreti legislativi sono adottati, nel rispetto dell'art. 14 della legge 23 agosto 1988, n. 400, su proposta del Presidente del Consiglio dei Ministri o del Ministro per le politiche comunitarie e del Ministro

con competenza istituzionale prevalente per la materia, di concerto con i Ministri degli affari esteri, della giustizia, dell'economia e delle finanze e con gli altri Ministri interessati in relazione all'oggetto della direttiva.

3. Gli schemi dei decreti legislativi recanti attuazione delle direttive comprese nell'elenco di cui all'allegato B, nonché, qualora sia previsto il ricorso a sanzioni penali, quelli relativi all'attuazione delle direttive elencate nell'allegato A, sono trasmessi, dopo l'acquisizione degli altri pareri previsti dalla legge, alla Camera dei deputati e al Senato della Repubblica perché su di essi sia espresso il parere dei competenti organi parlamentari. Decorsi quaranta giorni dalla data di trasmissione, i decreti sono emanati anche in mancanza del parere. Qualora il termine per l'espressione del parere parlamentare di cui al presente comma, ovvero i diversi termini previsti dai commi 4 e 9, scadano nei trenta giorni che precedono la scadenza dei termini previsti ai commi 1 o 5 o successivamente, questi ultimi sono prorogati di novanta giorni.

4. Gli schemi dei decreti legislativi recanti attuazione della direttiva 2003/123/CE, della direttiva 2004/9/CE, della direttiva 2004/36/CE, della direttiva 2004/49/CE, della direttiva 2004/50/CE, della direttiva 2004/54/CE, della direttiva 2004/80/CE, della direttiva 2004/81/CE, della direttiva 2004/83/CE, della direttiva 2004/113/CE, della direttiva 2005/14/CE, della direttiva 2005/19/CE, della direttiva 2005/28/CE, della direttiva 2005/36/CE e della direttiva 2005/60/CE, sono corredati dalla relazione tecnica di cui all'art. 11-ter, comma 2, della legge 5 agosto 1978, n. 468, e successive modificazioni. Su di essi è richiesto anche il parere delle Commissioni parlamentari competenti per i profili finanziari. Il Governo, ove non intenda conformarsi alle condizioni formulate con riferimento all'esigenza di garantire il rispetto dell'art. 81, quarto comma, della Costituzione, ritrasmette alle Camere i testi, corredati dei necessari elementi integrativi di informazione, per i pareri definitivi delle Commissioni competenti per i profili finanziari, che devono essere espressi entro venti giorni.

5. Entro diciotto mesi dalla data di entrata in vigore di ciascuno dei decreti legislativi di cui al comma 1, nel rispetto dei principi e criteri direttivi fissati dalla presente legge, il Governo può emanare, con la procedura indicata nei commi 2, 3 e 4, disposizioni integrative e correttive dei decreti legislativi emanati ai sensi del comma 1, fatto salvo quanto previsto dal comma 6.