

Ordin nr. 455/2006 din 06/07/2006 pentru aprobarea Procedurilor privind efectuarea inspecțiilor instalațiilor de testare și verificarea studiilor în vederea respectării principiilor de bună practică de laborator

PROCEDURĂ din 6 iulie 2006 privind efectuarea inspecțiilor instalațiilor de testare și verificarea studiilor în vederea respectării principiilor de bună practică de laborator

□ **MINISTERUL ECONOMIEI ȘI COMERȚULUI**

□ **MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICE**

□ **MINISTERUL AGRICULTURII, PĂDURILOR ȘI**

EMITENT DEZVOLTĂRII RURALE

Publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 635 din 24 iulie 2006

Introducere Scopul prezentei anexe este de a stabili procedurile privind efectuarea inspecțiilor instalațiilor de testare și verificarea studiilor în vederea respectării principiilor de bună practică de laborator (BPL), care să fie reciproc acceptabile de către țările membre ale Organizației pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OCDE). Prezenta anexă se referă în special la inspecțiile instalațiilor de testare, activitate căreia îi este consacrată o mare parte din timp de către inspectorii care verifică respectarea principiilor BPL. O inspecție la o instalație de testare include în mod obișnuit verificarea studiului sau reverificarea, dar verificări ale studiilor trebuie totodată efectuate la anumite intervale de timp, la solicitarea, de exemplu, a unei autorități de reglementare. La sfârșitul prezentei anexe se găsesc îndrumări generale pentru efectuarea verificărilor studiilor. Inspecțiile instalațiilor de testare se efectuează pentru a se determina gradul de conformitate a instalațiilor de testare și a studiilor cu principiile BPL și pentru a se stabili integritatea datelor rezultate, astfel încât să se asigure că acestea au calitatea adecvată pentru evaluarea și luarea deciziilor de către autoritățile de reglementare. În urma acestor inspecții se elaborează rapoarte în care se precizează gradul de conformitate a unei instalații de testare cu principiile BPL. Inspecțiile instalațiilor de testare trebuie să fie efectuate cu regularitate pentru a se realiza și a se păstra înregistrări privind situația conformității instalațiilor de testare cu BPL. Alte precizări cu privire la multe dintre punctele din prezenta anexă se pot obține prin trimitere la documentele OCDE referitoare la BPL (privind, de exemplu, rolul și responsabilitățile directorului de studiu). Definirea termenilor Prezentei anexe îi este aplicabilă terminologia utilizată în [Hotărârea Guvernului nr. 63/2002](#) privind aprobarea Principiilor de bună practică de laborator, precum și inspecția și verificarea respectării acestora în cazul testărilor efectuate asupra substanțelor chimice, cu modificările și completările ulterioare. Inspecțiile instalațiilor de testare Inspecțiile pentru verificarea respectării principiilor BPL se pot efectua la orice instalație de testare care furnizează date referitoare la securitatea sănătății și a mediului, necesare în scopuri de reglementare. Inspectorilor li se poate solicita să verifice date referitoare la proprietățile fizice, chimice, toxicologice sau ecotoxicologice ale unei substanțe

sau ale unui preparat. În unele cazuri este posibil ca inspectorii să aibă nevoie de ajutorul specialiștilor din anumite domenii. Având în vedere marea diversitate a instalațiilor - atât în privința amplasării, cât și a structurii administrative -, precum și a tipurilor de studii pe care le întâlnesc inspectorii, aceștia trebuie să decidă singuri în evaluarea gradului și nivelului conformității cu principiile BPL. Inspectorii trebuie să adopte o abordare uniformă pentru a evalua dacă în cazul unei anumite instalații de testare sau al unui studiu specific se obține un nivel adecvat de conformitate cu fiecare dintre principiile BPL. În capitolele ce urmează se regăsesc îndrumări privind diferitele aspecte ale instalației de testare, inclusiv personalul și procedurile acesteia, care pot fi examinate de inspectorii. În fiecare capitol se specifică scopul și, de asemenea, se prezintă o listă reprezentativă a aspectelor specifice care pot fi avute în vedere în timpul inspecției unei instalații de testare. Aceste liste nu se doresc a fi exhaustive și nu vor fi considerate ca atare. Inspectorii nu trebuie să se preocupe de planul științific al studiului sau de interpretarea rezultatelor studiilor referitoare la riscurile pentru sănătatea oamenilor sau pentru mediu. De aceste aspecte răspund autoritățile de reglementare cărora li se prezintă datele în scop de reglementare. Inspecțiile instalațiilor de testare și verificarea studiilor perturbă inevitabil activitățile normale din instalațiile de testare. Din acest motiv inspectorii trebuie să își desfășoare activitatea într-un mod atent planificat și, în măsura în care este posibil, să țină cont de punctul de vedere al conducerii instalației de testare cu privire la perioada vizitelor în anumite sectoare ale instalației de testare. În timpul efectuării inspecțiilor instalațiilor de testare și a verificărilor studiilor la instalațiile de testare, inspectorii au acces la informații confidențiale cu valoare comercială. Este esențial ca aceștia să ia măsurile necesare pentru ca aceste informații să fie văzute doar de personalul autorizat. Obligațiile lor în această privință sunt stabilite în cadrul programului privind respectarea principiilor BPL. Inspecțiile instalațiilor de testare se efectuează în scopul determinării gradului de conformitate a instalațiilor de testare cu principiile BPL. Procedurile de inspecție a instalațiilor de testare și a studiilor cuprind: I. inspecția preliminară; II. pregătirea organizatorică a inspecției; III. desfășurarea inspecției; elementele inspectate: 1. inspecția privind organizarea și personalul instalației de testare; 2. inspecția privind programul de asigurare a calității; 3. inspecția privind instalațiile; 4. inspecția privind îngrijirea, cazarea și izolarea sistemelor de testare biologice; 5. inspecția privind aparatele, materialele, reactivii și eșantioanele; 6. inspecția privind sistemele de testare; 7. inspecția privind substanțele de testare și de referință; 8. inspecția privind procedurile standard de operare; 9. inspecția privind realizarea studiului; 10. inspecția privind rapoartele finale; 11. inspecția privind stocarea și păstrarea documentelor și materialelor; 12. inspecția privind verificarea studiilor; IV. finalizarea inspecțiilor instalațiilor de testare și a verificărilor de studii. **Capitolul I Inspecția preliminară** 1. Autoritatea competentă pentru verificarea respectării principiilor BPL inițiază inspecția instalațiilor de testare printr-o inspecție preliminară. Inspecția preliminară are ca scop

familiarizarea inspectorului cu instalația supusă inspecției, cu privire la structura administrativă, planul clădirilor și domeniul studiilor pe care le efectuează.2. În cadrul inspecțiilor preliminare inspectorii trebuie să se familiarizeze cu instalația de testare pe care urmează să o viziteze; ei trebuie să treacă în revistă toate informațiile existente privind instalația de testare. Aceste informații pot include rapoarte ale inspecțiilor anterioare, planul încăperilor instalației, organigrame, rapoarte de studii, protocoale de studiu, curriculum vitae (CV-uri) ale personalului, documente care furnizează informații cu privire la:a) tipul, mărimea și amplasarea instalației de testare;b) domeniul studiilor care pot fi întâlnite în timpul inspecției;c) structura administrativă a instalației.3. Inspectorii trebuie, mai ales, să observe orice deficiențe apărute de la inspecțiile precedente ale instalațiilor de testare. Dacă nu s-au efectuat inspecții anterioare, se poate efectua o inspecție preliminară pentru a se obține informații relevante.4. Instalațiile de testare pot fi informate cu privire la:a) data și ora de sosire a inspectorilor;b) obiectul inspecției;c) durata inspecției;d) solicitarea anumitor documente sau dosare pentru a fi puse la dispoziție inspectorilor în cursul inspecției.5. Instalațiile de testare asigură în cursul inspecției:a) prezența personalului;b) disponibilitatea documentației.

Capitolul II Pregătirea organizatorică a inspecției

1. Ședința de deschidere a inspecției 1.1. La ședința de deschidere a inspecției, inspectorii împreună cu conducerea instalației de testare stabilesc:a) motivele inspecției instalației de testare sau ale verificării studiului/studiilor;b) identificarea sectoarelor instalației de testare care urmează să fie inspectate;c) identificarea studiilor alese pentru verificare;d) identificarea documentelor solicitate pentru verificare;e) identificarea membrilor personalului aferent sectoarelor inspectate;f) detaliile administrative și practice ale inspecției instalației de testare.1.2. La ședința de deschidere a inspecției, inspectorii au următoarele sarcini:a) să prezinte obiectivul și durata inspecției;b) să indice documentația pe care o solicită pentru inspecția instalației de testare, respectiv listele studiilor în curs de desfășurare și finalizate, planurile studiilor, procedurile standard de operare, rapoartele studiilor sau orice altă documentație relevantă. Se va stabili modalitatea de acces la documentația solicitată și, dacă este cazul, de copiere a acesteia;c) să solicite informații privind structura administrativă (organizarea) și personalul instalației;d) să solicite informații referitoare la efectuarea în sectoarele instalației de testare în care sunt realizate studii conform principiilor BPL a unor studii care nu sunt supuse principiilor BPL;e) să stabilească sectoarele instalației de testare care vor fi supuse inspecției instalației de testare;f) să indice, în vederea verificării studiului, care sunt documentele și eșantioanele pe care le solicită din studiul/studiile în curs de desfășurare sau finalizat/finalizate ales/alese;g) să comunice faptul că la sfârșitul inspecției va avea loc o ședință de încheiere;h) să stabilească contacte cu serviciul de asigurare a calității din cadrul instalației de testare înainte de a începe inspecția instalației de testare.2. Ca regulă generală, este util ca inspectorii, pe durata efectuării inspecției, să fie însoțiți de un membru al serviciului de asigurare

a calității al instalației de testare.3. Inspectorii pot solicita o încăpere care să le fie rezervată în scopul analizării documentelor și pentru activitățile legate de inspecție.

Capitolul III Desfășurarea inspecției; elementele inspectate

1. Inspecția privind organizarea și personalul instalației de testare

1.1. Inspecția urmărește următoarele obiective:a) să stabilească dacă instalația de testare dispune de un număr suficient de persoane calificate și de resurse de personal;b) să stabilească dacă instalația de testare dispune de un număr suficient de servicii-suport pentru diversitatea și numărul de studii efectuate;c) să verifice dacă structura administrativă este corespunzătoare;d) să verifice dacă conducerea instalației de testare a stabilit o politică referitoare la instruirea și supravegherea sănătății personalului instalației, adecvată studiilor realizate în instalație.

1.2. Conducerea instalației de testare furnizează următoarele documente:a) planul încăperilor;b) organigramele privind gestionarea instalației și organizarea acesteia din punct de vedere științific;c) curriculum vitae ale personalului implicat în categoria/categoriile studiilor alese pentru verificare;d) lista/listele studiilor în curs de desfășurare și finalizate, precum și informațiile privind categoria studiului, data de începere și de sfârșit a studiului, sistemele de testare, metodele de testare a substanței pentru testare și numele directorului studiului;e) politica de supraveghere a sănătății personalului;f) fișele de post, programul de instruire a personalului și înregistrări ale instruirilor;g) fișierul cu procedurile standard de operare ale instalației;h) procedurile standard de operare specifice studiilor sau proceselor inspectate ori verificate;i) lista/listele cuprinzând directorii studiilor și sponsorii studiilor verificate.

1.3. Inspectorul verifică în special:a) listele cuprinzând studiile în curs de desfășurare și finalizate, în vederea evaluării volumului de lucrări realizate în instalația de testare;b) identitatea și calificarea directorilor studiilor, ale responsabilului cu asigurarea calității, precum și ale altor membri din rândul personalului;c) existența procedurilor standard de operare pentru toate sectoarele de testare relevante.

2. Inspecția privind programul de asigurare a calității

2.1. Inspecția urmărește să stabilească dacă conducerea instalației de testare dispune de sisteme corespunzătoare pentru a se asigura că studiile sunt realizate în conformitate cu principiile BPL.

2.2. Responsabilul cu asigurarea calității prezintă sistemele și metodele utilizate pentru inspecția și verificarea calității studiilor, precum și sistemul de înregistrare a observațiilor rezultate la verificarea calității.

2.3. Inspectorii verifică:a) calificarea responsabilului cu asigurarea calității și a întregului personal însărcinat cu asigurarea calității;b) independența serviciului de asigurare a calității față de personalul participant la studii;c) modul în care serviciul de asigurare a calității programează și efectuează inspecțiile, verifică fazele critice ale unui studiu, precum și resursele de care dispune pentru activitățile de inspecție și de verificare a calității;d) existența metodelor de verificare pe bază de eșantioane, atunci când, dată fiind durata foarte scurtă a studiilor, verificarea fiecărui studiu nu este posibilă;e) amplitudinea și precizia verificării asigurării calității în timpul realizării practice a studiului;f) amplitudinea și precizia verificării asigurării calității în timpul

funcționării curente a instalației de testare;g) procedurile de verificare a calității raportului final pentru a se asigura că acesta reflectă datele primare;h) modul în care serviciul de asigurare a calității informează conducerea instalației de testare asupra problemelor care pot altera calitatea sau integritatea unui studiu;i) măsurile luate de serviciul de asigurare a calității atunci când sunt constatate abateri;j) rolul serviciului de asigurare a calității în cazul în care studiile sunt realizate în parte sau în totalitate în laboratoare subcontractate;k) contribuția, după caz, a serviciului de asigurare a calității la analizarea, revizuirea și actualizarea procedurilor standard de operare.3.

Inspecția privind instalațiile3.1. Inspecția urmărește să stabilească dacă instalația de testare, în spații închise sau deschise, prezintă dimensiunile, proiectarea și amplasarea care îi permit să răspundă cerințelor necesare pentru realizarea studiilor.3.2.

Inspectorul verifică îndeplinirea următoarelor condiții:a) proiectarea instalației de testare permite o separare corespunzătoare a activităților, astfel încât, de exemplu, substanțele pentru testare, animalele, hrana animalelor, speciile bolnave aferente unui studiu să nu poată fi confundate cu cele aferente altor studii;b) existența procedurilor de control și de verificare a condițiilor de mediu și funcționarea corespunzătoare în zonele critice, de exemplu spațiile pentru animale și pentru alte sisteme de testare biologice, spațiile pentru stocarea substanțelor pentru testare și laboratoarele;c) întreținerea corespunzătoare a instalațiilor și existența, în caz de nevoie, a procedurilor de deparazitare.4. Inspecția privind îngrijirea, cazarea și izolarea sistemelor de testare biologice4.1. Inspecția urmărește să stabilească dacă, în cazul studiilor realizate prin teste pe animale sau alte sisteme de testare biologice, instalația de testare dispune de instalații-suport și de condiții corespunzătoare pentru a asigura îngrijirea, cazarea și izolarea lor, astfel încât să prevină stresul și alte probleme care ar putea afecta sistemele de testare și implicit calitatea datelor.

Instalația de testare poate să realizeze studii care necesită o varietate de specii de animale sau plante, precum și sisteme microbiene ori alte sisteme celulare sau subcelulare. Tipul sistemelor de testare care se utilizează determină aspectele referitoare la îngrijire, cazare sau izolare pe care le va urmări inspectorul.4.2.

Inspectorul verifică, în funcție de sistemele de testare, dacă:a) există instalații adecvate pentru sistemele de testare utilizate și pentru necesitățile de realizare a testelor;b) există prevederi pentru izolarea animalelor și plantelor introduse în instalația de testare și dacă acestea funcționează satisfăcător;c) există prevederi pentru izolarea animalelor sau, după caz, a altor elemente ale sistemelor de testare, despre care se știe sau se bănuiește că sunt bolnave ori purtătoare ale unor boli;d) există o verificare adecvată și se păstrează înregistrări privind starea de sănătate, comportamentul sau alte aspecte în funcție de sistemul de testare;e) există echipament corespunzător, bine întreținut și eficient, pentru asigurarea condițiilor de mediu impuse de fiecare sistem de testare;f) cuștile, rafturile, rezervoarele și alte recipiente, precum și echipamentele accesorii sunt menținute suficient de curate;g) se efectuează analize pentru verificarea condițiilor de mediu și a instalațiilor-suport;h) există

dispozitive pentru îndepărtarea și distrugerea deșeurilor animale și a reziduurilor sistemelor de testare, utilizate corespunzător, astfel încât să se reducă la minimum infestarea cu paraziți, mirosurile, riscul îmbolnăvirilor și contaminarea mediului;i) există spații de stocare a hranei animalelor sau a produselor echivalente pentru toate sistemele de testare; aceste spații nu sunt utilizate pentru stocarea altor materiale, cum ar fi substanțele pentru testare, produsele chimice de deparazitare sau dezinfectanții. Aceste spații de stocare sunt separate de spațiile de cazare a animalelor sau de alte sisteme de testare biologice;j) hrana animalelor și așternuturile de paie stocate sunt protejate împotriva condițiilor de mediu nefavorabile, infestării sau contaminării.5. Inspecția privind aparatele, materialele, reactivii și eșantioanele5.1. Inspecția urmărește să stabilească dacă instalația de testare dispune de aparate în stare bună de funcționare, corespunzător amplasate, în cantitate suficientă și cu capacitate adecvată, corespunzătoare testelor efectuate, și să se asigure că materialele, reactivii și eșantioanele sunt corect etichetate, utilizate și stocate.5.2. Inspectorul verifică dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:a) aparatele sunt curate și în stare bună de funcționare;b) există înregistrări cu date privind funcționarea, întreținerea, verificarea, etalonarea și validarea echipamentelor și aparatelor de măsură (inclusiv a sistemelor informatice);c) materialele și reactivii chimici sunt corect etichetați și stocați la temperatura corespunzătoare și sunt în limita termenului de valabilitate;d) etichetele reactivilor indică: proveniența, denumirea, concentrația și/sau alte informații relevante;e) eșantioanele sunt etichetate corect, indicând: sistemul de testare, studiul, natura și data de prelevare a eșantionului;f) aparatele și materialele utilizate nu deteriorează semnificativ sistemele de testare.6. Inspecția privind sistemele de testare6.1. Inspecția urmărește să stabilească dacă există proceduri corespunzătoare pentru manipularea și controlul sistemelor de testare necesare pentru realizarea studiilor, cum sunt sistemele de testare chimice, fizice, celulare, microbiologice, vegetale sau animale.6.2. Inspecția privind sistemele de testare fizice și chimiceInspectorul verifică dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:a) a fost determinată stabilitatea substanțelor pentru testare și de referință în cazurile menționate în planul studiului;b) au fost utilizate substanțele de referință indicate în metodele de testare;c) au fost preluate ca date primare și au fost arhivate datele obținute în sistemele automate sub formă de grafice, înregistrări sau forme înregistrate ale datelor înregistrate de computer.6.3. Inspecția privind sistemele de testare biologiceInspectorul, luând în considerare prevederile referitoare la îngrijirea, cazarea și izolarea sistemelor de testare biologice conform celor menționate la pct. 4, verifică dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:a) sistemele de testare corespund celor indicate în planurile studiilor;b) sistemele de testare sunt identificate corect, iar în cazurile necesare și posibile, marca de identificare se menține neschimbată în tot cursul studiului;c) există înregistrări privind recepția sistemelor de testare și documente justificative privind numărul de sisteme de testare primite, utilizate, înlocuite sau distruse;d) locașul sau recipientele sistemelor de testare sunt corect

identificate cu toate informațiile necesare;e) există o separare corespunzătoare între studiile efectuate pe aceleași specii de animale sau pe aceleași sisteme de testare biologice, dar realizate cu substanțe diferite;f) există o separare corespunzătoare a speciilor de animale și a celorlalte sisteme de testare biologice în spațiu sau în timp;g) mediul ambiant al sistemelor de testare biologice este cel indicat în planul de studiu sau în procedurile standard de operare, în special în ceea ce privește temperatura ori ciclurile lumină/întuneric;h) înregistrările privind recepția, manipularea, cazarea sau izolarea, îngrijirea și evaluarea stării de sănătate sunt corespunzătoare caracteristicilor sistemelor de testare;i) se păstrează înregistrări scrise privind examinarea, carantina, morbiditatea, mortalitatea, comportamentul, diagnosticarea, tratarea afecțiunilor, corespunzătoare fiecărui sistem de testare biologic;j) există prevederi pentru distrugerea corespunzătoare a sistemelor de testare la finalizarea testării.

7. Inspecția privind substanțele de testare și de referință

7.1. Inspecția urmărește să stabilească dacă instalația de testare dispune de proceduri pentru:

- a) a se asigura că identitatea, puritatea, cantitatea și compoziția substanțelor pentru testare și de referință sunt în conformitate cu specificațiile;
- b) recepția și stocarea corespunzătoare a substanțelor pentru testare și de referință.

7.2. Inspectorul verifică dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:

- a) există o evidență scrisă privind recepția (inclusiv identificarea persoanei responsabile), manipularea, prelevarea de mostre, utilizarea și stocarea substanțelor pentru testare și de referință;
- b) recipientele de stocare a substanțelor pentru testare și de referință sunt corect etichetate;
- c) condițiile de stocare sunt adecvate pentru menținerea concentrației, purității și stabilității substanțelor pentru testare și de referință;
- d) există o evidență scrisă pentru a determina identitatea, puritatea, compoziția, stabilitatea substanțelor pentru testare și de referință și prevenirea contaminării acestora;
- e) există proceduri pentru a determina omogenitatea și stabilitatea amestecurilor conținând substanțe pentru testare și de referință, după caz;
- f) recipientele de stocare a amestecurilor (sau diluțiilor) de substanțe pentru testare ori de referință sunt etichetate corect și există înregistrări privind omogenitatea și stabilitatea conținutului lor, după caz;
- g) dacă durata testului este mai mare de 4 săptămâni, mostrele de substanțe pentru testare și de referință au fost prelevate pentru analiză și au fost păstrate o perioadă adecvată;
- h) există proceduri pentru amestecarea de substanțe privind evitarea erorilor de identificare și a contaminării încrucișate.

8. Inspecția privind procedurile standard de operare

8.1. Inspecția urmărește să stabilească dacă instalația de testare dispune de proceduri standard de operare scrise pentru toate componentele importante ale activităților sale, ținând cont de faptul că una dintre cele mai importante tehnici manageriale de care dispune conducerea pentru controlul activităților instalației este utilizarea procedurilor standard de operare scrise. Acestea au legătură directă cu elementele de rutină ale testărilor realizate de instalația de testare.

8.2. Inspectorul verifică dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:

- a) fiecare sector al instalației de testare are acces imediat la copiile relevante autorizate ale procedurilor standard de operare;
- b) există proceduri pentru revizuirea și

actualizarea procedurilor standard de operare;c) toate amendamentele sau schimbările efectuate în procedurile standard de operare au fost autorizate și datate;d) există dosare cu istoricul tuturor procedurilor standard de operare;e) procedurile standard de operare sunt disponibile pentru activitățile menționate la pct. 8.3.8.3. Inspectorul verifică dacă există proceduri standard de operare pentru următoarele activități:a) recepția, determinarea identității, a purității, a compoziției și a stabilității, etichetarea, manipularea, prelevarea de mostre, utilizarea și stocarea substanțelor pentru testare și de referință;b) utilizarea, întreținerea, curățarea, etalonarea și validarea aparatelor de măsură, a sistemelor informatice și a echipamentelor de control al condițiilor de mediu ambiant;c) prepararea de reactivi și dozarea preparatelor;d) înregistrarea de date, întocmirea de rapoarte, stocarea și consultarea înregistrărilor și rapoartelor;e) pregătirea încăperilor și a condițiilor de mediu ambiant pentru sistemele de testare;f) recepția, transferul, amplasarea, caracterizarea, identificarea și întreținerea sistemelor de testare;g) manipularea sistemelor de testare înaintea, în cursul și la sfârșitul studiului;h) distrugerea sistemelor de testare uzate;i) utilizarea agenților antiparaziți și a agenților de curățare;j) operațiile privind programul de asigurare a calității.8.4. Lista cuprinzând activitățile menționate la pct. 8.3 nu este limitativă.9. Inspecția privind realizarea studiului9.1. Inspecția urmărește să stabilească dacă există planurile studiilor și dacă planurile studiilor și derularea acestora sunt conforme cu principiile BPL.9.2. Inspectorul verifică dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:a) planul studiului a fost semnat de directorul studiului;b) toate modificările aduse planului studiului au fost semnate și datate de directorul studiului;c) data de aprobare a planului studiului de către sponsorul studiului a fost înregistrată;d) măsurătorile, observațiile și analizele sunt realizate conform planului studiului și procedurilor standard de operare corespunzătoare;e) rezultatele măsurătorilor, observațiilor și analizelor au fost înregistrate direct, rapid, precis și citeț, au fost semnate, parafate și datate;f) înregistrările modificărilor datelor primare, inclusiv ale celor din calculator, nu ascund înregistrările precedente; consemnările indică motivul și data modificării, precum și identitatea persoanei care a efectuat modificarea;g) datele generate sau stocate de computer au fost identificate și există proceduri corespunzătoare de protecție a acestora împotriva modificărilor neautorizate sau a pierderilor;h) sistemele informatice utilizate în cadrul studiului sunt fiabile, exacte și au fost validate;i) evenimentele neprevăzute din zona datelor primare au fost analizate și evaluate;j) rezultatele prezentate în rapoartele studiilor (interimare sau finale) sunt consistente, complete și reflectă corect datele primare.10. Inspecția privind rapoartele finale10.1. Inspecția urmărește să stabilească dacă rapoartele finale sunt întocmite în conformitate cu principiile BPL.10.2. Inspectorul verifică dacă în cadrul unui raport final sunt îndeplinite următoarele condiții:a) este semnat și datat de directorul studiului pentru a arăta că acesta își asumă responsabilitatea validității studiului și confirmă că studiul a fost realizat conform principiilor BPL;b) este semnat și datat de alți responsabili de teste, dacă sunt incluse rapoartele elaborate de aceștia pentru

disciplinele la care studiul face referire;c) este însoțit de o declarație privind asigurarea calității, semnată și datată;d) toate amendamentele au fost date și semnate de personalul cu competențe în materie;e) conține listele cu localizarea în arhivă a tuturor mostrelor, eșantioanelor și datelor primare.11. Inspecția privind stocarea și păstrarea arhivelor și materialelor11.1. Inspecția urmărește să stabilească dacă instalația de testare are înregistrări, rapoarte, măsuri și prevederi corespunzătoare pentru asigurarea stocării și păstrării în deplină siguranță a documentelor și materialelor.11.2. Inspectorul verifică dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:a) există o persoană desemnată în calitate de responsabil de arhivă;b) în arhivă sunt păstrate planurile studiilor, datele primare (inclusiv cele obținute în cadrul studiilor nefinalizate), rapoartele finale, mostrele și eșantioanele, precum și înregistrările cu calificarea și instruirea profesională a personalului;c) există proceduri de consultare a materialului arhivat;d) există proceduri pentru cazul în care accesul la arhive este limitat la personalul autorizat și există înregistrări privind personalul care are acces la datele primare, slide-uri etc.;e) există un inventar al materialelor din arhivă ieșite și reintrate;f) documentele și materialele sunt păstrate în mod corespunzător pe durata perioadei de păstrare stabilite la pct. XI.1 din anexa nr. 1 la [Hotărârea Guvernului nr. 63/2002](#), cu modificările și completările ulterioare;g) există prevederi privind măsurile pentru evitarea pierderii sau deteriorării documentelor și materialelor arhivate.12. Inspecția privind verificarea studiilor12.1. Inspecțiile instalațiilor de testare cuprind, printre altele, verificarea studiilor în curs de desfășurare sau finalizate.12.2. Autoritățile de reglementare pot solicita verificări speciale ale studiilor, independente de inspecția instalațiilor de testare.Datorită mării varietăți a studiilor care pot fi verificate, sunt necesare numai îndrumări cu caracter general, inspectorii și celelalte persoane participante la verificarea studiilor trebuind, prin urmare, să stabilească singuri natura și amploarea examinărilor efectuate.12.3. Verificarea studiului constă în reconstituirea acestuia prin compararea raportului final cu planul studiului, cu procedurile standard de operare relevante, cu datele primare și cu alte documente păstrate în arhivă.12.4. În unele cazuri inspectorii pot apela la experți în domeniu pentru efectuarea eficientă a verificării studiului, de exemplu, dacă este necesară examinarea unor secțiuni de țesuturi la microscop.12.5. La verificarea studiului, inspectorul trebuie:a) să obțină numele, fișele de post și rezumatul pregătirii profesionale și al experienței personalului implicat în efectuarea studiului, cum ar fi directorul de studiu și responsabilii de teste;b) să verifice existența unui număr corespunzător de persoane calificate în domeniile aferente studiului;c) să identifice aparatele sau echipamentele speciale utilizate în studiu și să verifice înregistrările cu informații privind calibrarea, întreținerea și exploatarea acestora;d) să verifice înregistrările privind stabilirea substanțelor pentru testare, analizele substanțelor și preparatelor, analizele alimentelor pentru animale etc.;e) să încerce să determine, prin interviuri dacă este posibil, sarcinile alocate personalului studiului pentru a cunoaște dacă acesta a dispus

de suficient timp pentru îndeplinirea sarcinilor atribuite conform planului studiului sau raportului;f) să dispună de copii de pe documentația privind procedurile de control și de pe documentația de bază privind studiul, incluzând:1. planul studiului;2. procedurile standard de operare, în vigoare la momentul realizării studiului;3. înregistrările, caietele de laborator, dosarele, fișele de lucru, formele înregistrate ale datelor înregistrate de computer etc., verificarea calculelor, dacă este cazul;4. raportul final.12.6. La verificarea studiului realizat pe baza testelor pe animale (de exemplu, rozătoare și alte mamifere) inspectorul verifică, pentru un anumit procentaj de animale, schimbările survenite de la recepția acestora în instalația de testare până la autopsie, acordând atenție următoarelor aspecte:a) greutatea corporală a animalelor, cantitățile de apă și de alimente ingerate, prepararea și administrarea dozelor etc.;b) observațiile clinice și rezultatele autopsiei;c) analizele biologice;d)

patologia. Capitolul IV Finalizarea inspecțiilor instalațiilor de testare sau a verificărilor studiilor

1. La finalizarea inspecțiilor instalațiilor de testare sau a verificărilor studiilor inspectorul prezintă concluziile inspecției conducerii instalației de testare, în cadrul ședinței de încheiere.2. Inspectorul întocmește un raport scris asupra celor constatate, denumit raportul inspecției, pe care îl prezintă în cadrul ședinței de încheiere.3. În cazul în care inspectorii au constatat abateri minore de la principiile BPL, abateri care nu compromit valabilitatea studiilor realizate în instalația de testare, în raport se poate preciza că instalația funcționează în conformitate cu principiile BPL. În aceste condiții se procedează astfel:a) inspectorul comunică conducerii instalației de testare abaterile constatate;b) instalația de testare efectuează corecturile necesare într-o perioadă stabilită de comun acord;c) inspectorul verifică ulterior efectuarea corecturilor pentru a se asigura că au fost luate toate măsurile necesare pentru remedierea abaterilor.4. În cazul în care s-au constatat abateri grave de la principiile BPL și dacă inspectorul consideră că aceste abateri pot compromite valabilitatea studiilor realizate în instalația de testare, acesta le menționează detaliat în raportul inspecției înaintat Autorității de monitorizare BPL. Măsurile luate de autoritatea de reglementare, după caz, depind de natura și de amploarea abaterii, precum și de prevederile legale și/sau administrative cuprinse în programul privind respectarea principiilor BPL.5. În cazul în care verificările studiilor s-au efectuat la cererea autorității de reglementare, inspectorul îi va transmite acesteia raportul detaliat al inspecției prin intermediul Autorității de monitorizare BPL.