

DIRETTIVA 2004/9/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO
dell'11 febbraio 2004
concernente l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL)
(Versione codificata)
(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 95,

vista la proposta della Commissione,

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo ⁽¹⁾,

deliberando secondo la procedura di cui all'articolo 251 del trattato ⁽²⁾,

considerando quanto segue:

- (1) La direttiva 88/320/CEE, del 7 giugno 1988, concernente l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL) ⁽³⁾ ha subito diverse e sostanziali modificazioni. È opportuno, per motivi di chiarezza e razionalità, procedere alla sua codificazione.
- (2) L'applicazione di procedure organizzative e condizioni normalizzate, nel cui rispetto vengono programmate, attuate, registrate e comunicate le ricerche di laboratorio per le prove non cliniche di prodotti chimici per la tutela dell'uomo, degli animali e dell'ambiente (la cosiddetta «buona pratica di laboratorio», in appresso denominata «BPL»), contribuisce a rassicurare gli Stati membri sulla qualità dei dati sperimentali ottenuti.
- (3) Nell'allegato 2 della decisione del 12 maggio 1981 sulla reciproca accettazione di dati nella valutazione dei prodotti chimici il consiglio dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE) ha adottato i principi della buona pratica di laboratorio accettati nell'ambito della Comunità e specificati nella direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2004, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche ⁽⁴⁾.

- (4) Nell'esecuzione delle prove sui prodotti chimici è opportuno evitare lo spreco di risorse in termini di manodopera specializzata e di attività dei laboratori sperimentali, data la necessità di ripetere le prove a causa delle differenze tra le prassi di laboratorio seguite nei vari Stati membri. Ciò vale in particolare per la protezione degli animali, che richiede la limitazione degli esperimenti effettuati sui medesimi conformemente alla direttiva 86/609/CEE del Consiglio, del 24 novembre 1986, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici ⁽⁵⁾. Il riconoscimento reciproco dei risultati delle prove ottenuti con metodi riconosciuti e normalizzati costituisce una condizione essenziale per ridurre il numero degli esperimenti in tale settore.
- (5) Affinché i dati sperimentali prodotti dai laboratori in uno Stato membro siano pure riconosciuti dagli altri Stati membri, è necessario prevedere un sistema armonizzato di verifica delle ricerche e di ispezione dei laboratori, per garantire che questi lavorino conformemente alla BPL.
- (6) Occorre che gli Stati membri designino le autorità cui spetterà esercitare il controllo sulla conformità alla BPL.
- (7) È opportuno che un comitato, composto di persone nominate dagli Stati membri, coadiuvi la Commissione per quanto riguarda l'applicazione tecnica della presente direttiva, cooperando altresì con gli sforzi della Commissione volti ad incoraggiare la libera circolazione delle merci grazie al reciproco riconoscimento, da parte degli Stati membri, delle procedure per il controllo del rispetto della BPL. A tale scopo si dovrebbe far ricorso al comitato istituito dalla direttiva 67/548/CEE del Consiglio, del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio ed all'etichettatura delle sostanze pericolose ⁽⁶⁾.
- (8) Tale comitato può aiutare la Commissione non soltanto nell'applicazione della presente direttiva, ma anche a contribuire allo scambio d'informazioni e di esperienze in questo settore.

⁽¹⁾ GU C 85 dell'8.4.2003, pag. 137.

⁽²⁾ Parere del Parlamento europeo del 1° luglio 2003 (non ancora pubblicato nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 20 gennaio 2004 (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale).

⁽³⁾ GU L 145 dell'11.6.1988, pag. 35. Direttiva modificata da ultimo dal regolamento (CE) n. 1882/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 284 del 31.10.2003, pag. 1).

⁽⁴⁾ Cfr. pagina 44 della presente Gazzetta ufficiale.

⁽⁵⁾ GU L 358 del 18.12.1986, pag. 1.

⁽⁶⁾ GU 196 del 16.8.1967, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dal regolamento (CE) n. 807/2003 del Consiglio (GU L 122 del 16.5.2003, pag. 36).

- (9) Le misure necessarie per l'attuazione della presente direttiva sono adottate secondo la decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999, recante modalità per l'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione ⁽¹⁾.
- (10) La presente direttiva dovrebbe lasciare impregiudicati gli obblighi degli Stati membri relativi ai termini di attuazione indicati nell'allegato II, parte B,

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

1. La presente direttiva si applica all'ispezione e alla verifica delle procedure organizzative e delle condizioni alle quali sono programmate, svolte, registrate e comunicate le ricerche di laboratorio per le prove non cliniche effettuate ai fini previsti dalla regolamentazione e volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente di tutti i prodotti chimici (quali ad esempio cosmetici, prodotti chimici per l'industria, prodotti medicinali, additivi alimentari, additivi per la mangimistica, antiparassitari).
2. Ai fini della presente direttiva si intende per «buona pratica di laboratorio» (BPL) la pratica di laboratorio conforme al principio stabilito nella direttiva 2004/10/CE.
3. La presente direttiva non riguarda né l'interpretazione né la valutazione dei risultati sperimentali.

Articolo 2

1. Gli Stati membri verificano, secondo la procedura prevista all'articolo 3, la conformità alla BPL da parte dei laboratori sperimentali situati sul loro territorio che asseriscano di seguirli nell'esecuzione delle prove sui prodotti chimici.
2. Qualora vengano rispettate le disposizioni del paragrafo 1 ed i risultati dell'ispezione e della verifica siano soddisfacenti, lo Stato membro in questione può provvedere all'avallo dell'asserzione di un laboratorio che esso stesso e le prove da esso effettuate corrispondono ai principi di BPL, ricorrendo alla formula «Dichiarazione di conformità alla BPL ai sensi della direttiva 2004/9/CE, il ... (data)».

Articolo 3

1. Gli Stati membri designano le autorità incaricate dell'ispezione dei laboratori situati sul loro territorio e della verifica delle ricerche eseguite da laboratori, per valutarne la conformità con la BPL.
2. Le autorità di cui al paragrafo 1, ispezionano i laboratori e verificano le ricerche conformemente alle disposizioni di cui all'allegato I.

⁽¹⁾ GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23.

Articolo 4

1. Ogni anno gli Stati membri redigono una relazione relativa all'applicazione della BPL nel loro territorio.

Tale relazione contiene un elenco dei laboratori ispezionati, la data dell'ispezione e un breve riepilogo delle conclusioni delle ispezioni.

2. Le relazioni vengono trasmesse alla Commissione ogni anno, non oltre la data del 31 marzo. La Commissione inoltra le relazioni al comitato di cui all'articolo 7, paragrafo 1. Il comitato può richiedere ulteriori informazioni, oltre a quelle di cui al paragrafo 1 del presente articolo.

3. Gli Stati membri provvedono affinché le informazioni delicate sotto il profilo commerciale e le altre informazioni riservate alle quali hanno accesso nella loro attività di verifica della conformità alla BPL siano comunicate, se necessario, solo alla Commissione, alle autorità nazionali regolamentatrici e alle autorità designate, nonché all'organismo che finanzia un laboratorio o una ricerca, direttamente interessato a una data ispezione o verifica.

4. Non sono considerati riservati i nomi dei laboratori sottoposti ad ispezione da un'autorità designata né la loro conformità alla BPL, né le date nelle quali le ispezioni di laboratorio o le verifiche delle ricerche hanno avuto luogo.

Articolo 5

1. Fatto salvo l'articolo 6, i risultati delle ispezioni dei laboratori e delle verifiche di ricerche, eseguite da uno Stato membro circa la conformità alla BPL, sono vincolanti anche per gli altri Stati membri.

2. Se uno Stato membro ritiene che un laboratorio situato nel proprio territorio, che asserisce di rispettare la BPL, in realtà non la rispetta al punto che l'integrità o l'autenticità delle ricerche da esso svolte rischiano di essere compromessa, ne informa immediatamente la Commissione. Questa, a sua volta, ne informa gli altri Stati membri.

Articolo 6

1. Qualora uno Stato membro abbia motivi sufficienti per ritenere che un laboratorio in un altro Stato membro, il quale asserisca di seguire la BPL, non abbia svolto una prova conformemente a detta BPL, può chiedere ulteriori informazioni a questo Stato membro e chiedere, in particolare, che venga eseguita una verifica della ricerca, eventualmente associata ad una nuova ispezione.

Qualora gli Stati membri interessati non possano mettersi d'accordo, essi ne informano immediatamente gli altri Stati membri e la Commissione, fornendo i motivi della loro decisione.

2. La Commissione esamina non appena possibile i motivi forniti dagli Stati membri nell'ambito del comitato di cui all'articolo 7, paragrafo 1; essa prende quindi i provvedimenti appropriati in conformità della procedura di cui all'articolo 7, paragrafo 2. In proposito essa può chiedere il parere di esperti facenti capo alle autorità designate dagli Stati membri.

3. Qualora la Commissione ritenga che sia necessario modificare la presente direttiva al fine di risolvere i problemi di cui al paragrafo 1, essa avvia la procedura prevista all'articolo 7, paragrafo 2, al fine di adottare tali modifiche.

Articolo 7

1. La Commissione è assistita dal comitato istituito dall'articolo 29 della direttiva 67/548/CEE (nel prosieguo: «il comitato»).

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano gli articoli 5 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

3. Il periodo di cui all'articolo 5, paragrafo 6, della decisione 1999/468/CE è fissato a tre mesi.

4. Il comitato adotta il proprio regolamento interno.

Articolo 8

1. Il comitato può esaminare qualsiasi problema sollevato dal suo presidente, di sua iniziativa ovvero su richiesta di un rappresentante di uno Stato membro, in merito all'applicazione della presente direttiva, in particolare per quanto riguarda:

— la cooperazione tra autorità designate degli Stati membri in materia di aspetti tecnici ed amministrativi connessi all'applicazione della BPL,

— lo scambio d'informazioni sulla formazione degli ispettori.

2. Le modifiche necessarie per adeguare al progresso tecnico la formula riportata nell'articolo 2, paragrafo 2, nonché l'allegato I della presente direttiva vengono adottati secondo la procedura prevista dall'articolo 7, paragrafo 2.

Articolo 9

La direttiva 88/320/CEE è abrogata, fatti salvi gli obblighi degli Stati membri relativi ai termini di recepimento delle direttive di cui all'allegato II, parte B.

I riferimenti alla direttiva abrogata si intendono fatti alla presente direttiva e si leggono secondo la tavola di concordanza di cui all'allegato III.

Articolo 10

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Articolo 11

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Strasburgo, addì 11 febbraio 2004.

Per il Parlamento europeo

Il Presidente

P. COX

Per il Consiglio

Il Presidente

M. McDOWELL

ALLEGATO I

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 figurino 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.

Ispezioni 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 da 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. Le 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) prescelto/i, 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/i 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 PBL.

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 fornita, 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.

ALLEGATO II

PARTE A

DIRETTIVA ABROGATA E RELATIVE MODIFICAZIONI

(Articolo 9)

Direttiva 88/320/CEE del Consiglio	(GU L 145 dell'11.6.1988, pag. 35)
Direttiva 90/18/CEE della Commissione	(GU L 11 del 13.1.1990, pag. 37)
Direttiva 1999/12/CE della Commissione	(GU L 77 del 23.3.1999, pag. 22)
Regolamento (CE) n. 1882/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio, allegato III, punto 8	(GU L 284 del 31.10.2003, pag. 1)

PARTE B

TERMINI DI RECEPIMENTO NEL DIRITTO NAZIONALE

(Articolo 9)

Direttiva	Termine di recepimento
88/320/CEE	1.1.1989
90/18/CEE	1.7.1990
1999/12/CE	30.9.1999

ALLEGATO III

TAVOLA DI CONCORDANZA

Direttiva 88/320/CEE	Presente direttiva
Articoli 1-6	Articoli 1-6
Articolo 7	Articolo 8
Articolo 8	Articolo 7
Articolo 9	—
—	Articolo 9
—	Articolo 10
Articolo 10	Articolo 11
Allegato	Allegato I
—	Allegato II
—	Allegato III