

Ordinanza sulla buona prassi di laboratorio (OBPL)

del 18 maggio 2005 (Stato 1° dicembre 2012)

Il Consiglio federale svizzero,

visto l'articolo 5 capoverso 2 lettera a della legge del 15 dicembre 2000¹ sui prodotti chimici (LPChim);
visti gli articoli 26 capoverso 3, 38 capoverso 3 e 39 capoverso 1 della legge del 7 ottobre 1983² sulla protezione dell'ambiente (LPAmb);
visto l'articolo 11 capoverso 2 lettera a della legge del 15 dicembre 2000³ sugli agenti terapeutici (LATER),

ordina:

Sezione 1: Disposizioni generali

Art. 1 Oggetto e scopo

¹ La presente ordinanza fissa i principi della buona prassi di laboratorio (BPL) intesi come requisiti di qualità per gli studi (esami) e disciplina il controllo dell'osservanza di tali requisiti.

² La presente ordinanza intende:

- a. garantire la riproducibilità dei risultati degli studi eseguiti;
- b. promuovere il riconoscimento internazionale di studi eseguiti in Svizzera contribuendo in tal modo a evitare doppioni.

Art. 2 Campo d'applicazione

La presente ordinanza si applica agli studi non clinici di sostanze, preparati e oggetti (sostanze in esame):

- a. che servono a ottenere dati sulle proprietà della sostanza in esame e sulla sua sicurezza per l'essere umano e l'ambiente; e
- b. i cui risultati devono essere presentati a un'autorità nell'ambito di una procedura di notifica o di omologazione.

RU 2005 2795

¹ RS 813.1

² RS 814.01

³ RS 812.21

Art. 3 Definizioni

¹ Nella presente ordinanza s'intende per:

- a. *buona prassi di laboratorio (BPL)*: il sistema di assicurazione della qualità che comprende il processo organizzativo degli studi, le condizioni quadro in cui essi sono programmati, eseguiti e controllati, nonché la loro registrazione, stesura e archiviazione;
- b.⁴ *settore di studio*: tipo di studi eseguiti da un centro di saggio:
 1. studi fisico-chimici,
 2. studi per determinare la tossicità,
 3. studi per determinare la mutagenicità,
 4. studi ecotossicologici su organismi acquatici e terrestri,
 5. studi relativi al comportamento in acqua, suolo e aria: bioaccumulazione,
 6. studi relativi ai residui,
 7. studi relativi agli effetti sui mesocosmi e sugli ecosistemi naturali,
 8. studi analitici e clinici,
 9. altri tipi di studio da specificare;
- c. *verifica di studio*: il controllo di uno studio allo scopo di stabilire se i dati, le registrazioni, i rapporti e gli altri requisiti sono conformi ai principi di BPL;
- d. *centro di saggio*: i locali, il personale e le unità di lavoro necessari all'esecuzione di studi. Per gli studi eseguiti per fasi in più di un sito (studio multicentro) la definizione di centro di saggio comprende sia il sito in cui opera il direttore dello studio sia tutti gli altri singoli siti di sperimentazione. I siti di sperimentazione possono essere considerati, individualmente o cumulativamente, alla stregua di centro di saggio.

² Altri termini tecnici relativi alla BPL sono definiti nell'allegato 1.

Sezione 2: Principi di BPL e loro controllo**Art. 4** Principi di BPL

¹ I principi di BPL figurano nell'allegato 2.

² L'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP), l'Ufficio federale dell'ambiente (UFAM)⁵ e l'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici (Swissmedic) possono emanare raccomandazioni congiunte per l'interpretazione dei principi di BPL. Ciò facendo, tengono conto delle prescrizioni riconosciute sul piano internazionale.

⁴ Nuovo testo giusta il n. 2 dell'all. all'O del 7 nov. 2012, in vigore dal 1° dic. 2012 (RU 2012 6103).

⁵ La designazione dell'unità amministrativa è stata adattata in applicazione dell'art. 16 cpv. 3 dell'O del 17 nov. 2004 sulle pubblicazioni (RU 2004 4937). Di detta mod. è tenuto conto in tutto il presente testo.

Art. 5 Domanda

¹ Le aziende che intendono essere iscritte con i loro centri di saggio nel registro (art. 14) possono farne domanda all'organo di notifica (art. 8).

² Insieme alla domanda, per ogni centro di saggio occorre indicare:

- a. il nome e l'indirizzo;
- b. i piani dell'edificio da cui risulta la destinazione dei singoli locali;
- c. l'organigramma da cui risultano i nomi e le funzioni della direzione del centro di saggio, del personale responsabile per l'assicurazione della qualità e dei direttori degli studi;
- d. il nome e l'indirizzo di una persona di contatto;
- e. le procedure operative standard per l'assicurazione della qualità;
- f. un elenco di tutte le procedure operative standard;
- g. i settori di studio in cui operano;
- h. un elenco con le scadenze e le denominazioni degli studi previsti nei sei mesi successivi;
- i. un elenco degli studi eseguiti negli ultimi sei mesi o ancora in corso nei rispettivi settori di studio.

³ Su richiesta dell'autorità competente, le aziende devono presentare altri dati.

⁴ Se le condizioni legate a un centro di saggio mutano in misura considerevole, l'azienda deve presentare senza indugio una nuova domanda; in tal caso l'elenco di cui al capoverso 2 lettera i deve comprendere tutti gli studi eseguiti dall'ultima ispezione. In caso di dubbio, l'azienda deve chiedere senza indugio all'organo di notifica se la modifica prevista è sostanziale. L'organo di notifica risponde d'intesa con le competenti autorità interessate.

Art. 6 Ispezioni

¹ L'autorità competente ispeziona i centri di saggio sul posto dopo la ricezione della domanda. Essa verifica in particolare se le procedure applicate, i metodi di lavoro e i dati ottenuti sono conformi ai principi di BPL.

² L'autorità competente ripete l'ispezione dei centri di saggio ogni due o tre anni. Prima dell'ispezione chiede i dati di cui all'articolo 5 capoverso 2. In questo caso, nell'elenco di cui all'articolo 5 capoverso 2 lettera i devono figurare tutti gli studi eseguiti dall'ultima ispezione. L'autorità competente può chiedere altri dati.

³ Se sussistono motivi sufficienti per ritenere che un centro di saggio non osserva i principi di BPL, l'autorità competente può procedere senza indugio a un'ispezione.

⁴ L'autorità competente redige un rapporto su ogni ispezione.

Art. 7 Verifica di studio

¹ L'autorità competente esegue, di propria iniziativa o su richiesta di un'autorità competente svizzera o estera, una verifica di studio se:

- a. sussistono motivi sufficienti per ritenere che, nell'esecuzione di determinati studi, un centro di saggio non si è attenuto ai principi di BPL;
- b. il risultato di un determinato studio è particolarmente importante per valutare la sicurezza per l'essere umano e l'ambiente.

² Se dopo l'esecuzione di una verifica di studio giunge alla conclusione che nello studio verificato non sono stati rispettati i principi di BPL, l'autorità competente può eseguire un'ispezione.

³ L'autorità competente può eseguire verifiche di studio anche nell'ambito di un'ispezione.

⁴ L'autorità competente redige un rapporto su ogni verifica di studio.

Art. 8 Autorità competenti

¹ L'organo di notifica di cui all'articolo 4 capoverso 1 lettera h LPChim coordina l'esecuzione di ispezioni e verifiche di studio e pronuncia, d'intesa con le autorità competenti, le decisioni necessarie al rispetto dei principi di BPL.

² Per l'esecuzione di ispezioni e verifiche di studio sono competenti le seguenti autorità:

- a. l'UFSP e Swissmedic per gli studi nell'ambito della tossicologia;
- b. l'UFAM per gli studi nell'ambito dell'ecotossicologia e del comportamento ambientale delle sostanze in esame;
- c. di comune intesa, l'UFSP, l'UFAM o Swissmedic per gli studi in tutti gli altri settori.

³ Se necessario, le autorità possono delegarsi compiti a vicenda e avvalersi di specialisti. Possono delegare, completamente o in parte, a enti di diritto pubblico o a privati adeguati, i compiti e le competenze loro assegnati dalla presente ordinanza; l'UFSP e Swissmedic possono delegare soltanto l'esecuzione di ispezioni e verifiche di studio.

Art. 9 Compiti e competenze dell'autorità

¹ L'autorità competente esegue le ispezioni e le verifiche di studio conformemente agli orientamenti delle parti A e B dell'allegato I alla direttiva 2004/9/CE del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 febbraio 2004⁶.

⁶ Direttiva 2004/9/CE del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 feb. 2004 concernente l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL); GU L 50 del 20.2.2004, pag. 28–43. I testi di queste normative sono ottenibili dietro fattura presso l'Organo di notifica per i prodotti chimici, 3003 Berna; possono essere visionati gratuitamente o consultati al sito internet www.cheminfo.ch.

² Su richiesta, l'azienda deve mettere a disposizione delle autorità competenti tutti i documenti e mezzi di prova necessari per valutare se sono stati rispettati i principi di BPL.

³ L'azienda deve permettere alle autorità competenti di accedere in ogni momento ai centri di saggio.

⁴ Se le aziende con centri di saggio hanno ricevuto un accreditamento dal Servizio d'accreditamento svizzero secondo l'articolo 14 dell'ordinanza del 17 giugno 1996⁷ sull'accreditamento e sulla designazione, l'autorità competente tiene conto dei risultati della procedura di accreditamento.

Art. 10 Rapporti d'ispezione e di verifica di studio

¹ L'autorità competente fa pervenire all'azienda il progetto di rapporto d'ispezione e le impartisce un termine appropriato per esprimere un parere. Dopo aver ricevuto il parere o alla scadenza del termine, l'autorità competente trasmette il rapporto d'ispezione all'organo di notifica.

² L'autorità competente fa pervenire all'organo di notifica il rapporto di verifica di studio.

³ L'organo di notifica decide:

- a. sulla scorta del rapporto d'ispezione, se il centro di saggio lavora o no secondo i principi di BPL;
- b. sulla scorta del rapporto di verifica di studio, se lo studio è stato o no condotto secondo i principi di BPL.

⁴ Per gli studi verificati nell'ambito di un'ispezione, si applicano le disposizioni relative alle verifiche di studio.

Art. 11 Informazione

L'organo di notifica informa le autorità competenti sulle ispezioni e le verifiche di studio previste nonché sulle decisioni di cui all'articolo 10.

Art. 12 Obbligo di notifica

Un'azienda deve notificare senza indugio all'organo di notifica:

- a. qualsiasi cambiamento del suo nome o indirizzo;
- b. qualsiasi cambiamento di nome, indirizzo o luogo;
- c. qualsiasi intenzione di uno dei suoi centri di saggio di non più attenersi ai principi di BPL;
- d. qualsiasi cambiamento circa la responsabilità della direzione del centro di saggio o l'assicurazione della qualità;
- e. qualsiasi studio previsto in altri settori.

⁷ RS 946.512

Sezione 3: Prova della conformità ai principi di BPL

Art. 13

¹ Nell'ambito di una procedura di notifica o di omologazione, per ogni studio che deve essere eseguito secondo i principi di BPL occorre:

- a. provare che tale studio è stato eseguito da un centro di saggio che in quel momento era iscritto nel registro svizzero dei centri di saggio conformi ai principi di BPL; e
- b. presentare un rapporto d'esame, in cui il direttore dello studio confermi, in una lingua ufficiale o in inglese, che lo studio è stato condotto secondo i principi di BPL.

² Se lo studio è stato eseguito all'estero, oltre al rapporto d'esame occorre presentare un elenco o un certificato dell'autorità estera competente attestante che al momento dell'esecuzione dello studio il centro di saggio era integrato nel programma ufficiale di sorveglianza. L'organo di notifica può esigere altri documenti dagli Stati che non sono membri dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE) qualora lo ritenga necessario ai fini della valutazione della conformità ai principi di BPL.

³ In casi motivati, segnatamente se i risultati dello studio sono di particolare importanza o se sussistono dubbi in merito al rispetto dei principi di BPL, un'autorità esecutiva federale può chiedere all'organo di notifica che venga eseguita una verifica di studio.

Sezione 4: Altre disposizioni

Art. 14 Registro ed elenco BPL

¹ L'organo di notifica tiene un registro delle aziende i cui centri di saggio sono stati ispezionati e in cui sono state effettuate verifiche di studio.

² L'organo di notifica procede all'iscrizione dei dati nel registro non appena è in possesso della decisione passata in giudicato che statuisce che il centro di saggio rispetta i principi di BPL.

³ L'organo di notifica rilascia all'azienda, in una lingua ufficiale o in inglese, un attestato a conferma dell'iscrizione dei suoi centri di saggio.

⁴ L'organo di notifica pubblica periodicamente e in modo appropriato l'elenco dei centri di saggio che rispettano i principi di BPL.

⁵ Se i principi di BPL non sono più rispettati, il centro di saggio è stralciato dall'elenco di cui al capoverso 4.

Art. 15 Contenuto del registro

Il registro contiene:

- a. il nome e l'indirizzo dell'azienda e dei suoi centri di saggio;
- b. il tipo e la data dell'ispezione nonché i settori di studio interessati;
- c. la data della verifica di studio e l'identificazione dello studio;
- d. la decisione concernente il rispetto dei principi di BPL;
- e. la data della decisione o della notifica di rinuncia al rispetto dei principi di BPL.

Art. 16 Informazione in caso di violazione grave dei principi di BPL

¹ Se in sede di ispezione accerta che un centro di saggio viola i principi di BPL, in modo tale che l'attendibilità dei risultati degli studi non è più garantita e che tali risultati potrebbero condurre a conclusioni errate circa la sicurezza per l'essere umano e l'ambiente, l'autorità competente lo comunica senza indugio all'organo di notifica.

² L'organo di notifica informa le autorità esecutive federali competenti in materia di notifica o di omologazione di sostanze o preparati.

Art. 17 Carattere confidenziale dei dati

¹ Le autorità competenti possono trasmettere dati confidenziali soltanto:

- a. tra di loro;
- b. all'autorità esecutiva federale secondo l'articolo 16 capoverso 2;
- c. ai servizi esteri di BPL, qualora un accordo internazionale o una legge federale lo preveda.

² I dati contenuti nel registro di cui all'articolo 15 non sono in alcun caso confidenziali.

Art. 18 Rapporti con servizi esteri

¹ L'UFSP, l'UFAM e Swissmedic, secondo i loro ambiti di competenza (art. 8), rappresentano la Svizzera nelle questioni relative alla BPL nei confronti delle autorità, istituzioni estere e organizzazioni internazionali.

² L'UFAM assume la funzione di coordinatore nazionale nei confronti dell'OCSE. Esso fa pervenire annualmente all'OCSE e ai suoi Paesi membri un elenco delle aziende dotate di centri di saggio ispezionati e delle verifiche di studio effettuate e informa sui centri di saggio che hanno violato in modo grave i principi di BPL.

Sezione 5: Disposizioni finali

Art. 19 Disposizioni transitorie

¹ Le decisioni e gli attestati emessi prima dell'entrata in vigore della presente ordinanza conservano la loro validità fintanto che, a seguito della prossima ispezione, non sono sostituiti dai documenti corrispondenti dell'organo di notifica.

² All'entrata in vigore della presente ordinanza, le domande depositate presso le autorità BPL vigente il diritto anteriore e ancora pendenti sono inoltrate all'organo di notifica.

Art. 20 Entrata in vigore

La presente ordinanza entra in vigore il 1° agosto 2005.

Allegato 1
(art. 3 cpv. 2)

Definizioni della BPL

1 Termini inerenti l'organizzazione di un centro di saggio

- 1.1 Per *sito di sperimentazione* s'intende il luogo in cui si eseguono una o più fasi di uno studio.
- 1.2 Per *direzione del centro di saggio* s'intende la persona o le persone cui è attribuita l'autorità e la responsabilità dell'organizzazione e del funzionamento del centro di saggio in conformità dei principi di BPL.
- 1.3 Per *direzione del sito di sperimentazione* s'intende la persona o le persone cui è stata affidata una o più fasi di uno studio, che ne garantiscono l'esecuzione in conformità dei principi di BPL.
- 1.4 Per *direttore dello studio* s'intende la persona responsabile dell'esecuzione globale di uno studio non clinico di valutazione della sicurezza per la salute e l'ambiente.
- 1.5 Per *ricercatore principale* s'intende una persona che, nell'ambito di uno studio multicentro, agisce a nome del direttore dello studio assumendo responsabilità ben definite per talune fasi dello studio a lui demandate. La responsabilità del direttore dello studio per quanto concerne l'esecuzione globale dello stesso non può essere attribuita al ricercatore principale, e neppure l'approvazione del programma di studio e le relative modifiche, l'approvazione del rapporto finale e la garanzia di applicazione dei principi di BPL.
- 1.6 Per *programma di assicurazione della qualità* s'intende un sistema definito e il relativo personale, indipendenti dall'esecuzione dello studio, con la funzione di garantire che il centro di saggio è gestito conformemente ai principi di BPL.
- 1.7 Per *procedure operative standard, POS* (Standard Operating Procedures, SOPs) si intendono le procedure documentate che descrivono le modalità di esecuzione degli studi o di altre attività generalmente non specificate in dettaglio nei programmi di studio o nelle linee guida per i saggi.
- 1.8 Per *prospetto generale dei lavori* s'intende un insieme di informazioni utili per la valutazione del carico di lavoro e per rintracciare gli studi eseguiti da un centro di saggio.

2 Termini inerenti studi

- 2.1 Per studio *a breve termine* s'intende uno studio di breve durata in cui si utilizzano comuni tecniche di routine.
- 2.2 Per *programma di studio* s'intende un documento nel quale vengono definiti gli obiettivi e il disegno sperimentale per l'esecuzione dello studio, incluse eventuali modifiche.

- 2.3 Per *modifiche al programma di studio* s'intende qualsiasi cambiamento previsto apportato al programma di studio successivamente alla sua data d'inizio.
- 2.4 Per *deviazione dal programma di studio* s'intende una divergenza non prevista dal programma di studio successivamente alla sua data d'inizio.
- 2.5 Per *sistema di saggio* s'intende qualunque sistema biologico, chimico o fisico o qualunque combinazione di tali sistemi utilizzati in uno studio.
- 2.6 Per *dati grezzi* si intendono tutti i dati e i documenti originali del centro di saggio o le relative copie conformi che siano il risultato di osservazioni originali e di attività realizzate nell'ambito di uno studio. I dati grezzi possono per esempio anche comprendere fotografie, microfilm, microschede, supporti a lettura ottica, osservazioni dettate, dati rilevati da strumentazioni automatizzate o qualunque altro mezzo di immagazzinamento di dati riconosciuto come sicuro per la conservazione di informazioni per il periodo di tempo indicato nell'allegato 2 numero 10.
- 2.7 Per *reperto* s'intende qualunque materiale derivato da un sistema di saggio a scopo di esame, analisi o conservazione.
- 2.8 Per *data d'inizio della sperimentazione* s'intende il giorno di raccolta dei primi dati grezzi specifici di un determinato studio.
- 2.9 Per *data di conclusione della sperimentazione* s'intende l'ultimo giorno di raccolta di dati grezzi relativi allo studio.
- 2.10 Per *data d'inizio dello studio* s'intende il giorno il cui il direttore dello studio firma il programma di studio.
- 2.11 Per *data di conclusione dello studio* s'intende il giorno in cui il direttore dello studio firma il rapporto finale.

3 Termini inerenti la sostanza in esame

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

Allegato 2
(art. 4 cpv. 1)

Principi di BPL

1 Organizzazione e personale del centro di saggio

1.1 Compiti della direzione del centro di saggio

¹ La direzione del centro di saggio deve garantire l'osservanza dei principi BPL nel proprio centro.

² La direzione del centro di saggio deve garantire in particolare:

- a. l'esistenza di una dichiarazione che identifichi le persone che nell'ambito di un centro di saggio svolgono funzioni direttive in base alla definizione dei principi di BPL;
- b. la disponibilità di personale qualificato, impianti, attrezzature e materiali adeguati in quantità sufficiente per l'esecuzione puntuale e corretta dello studio;
- c. la conservazione di documenti che certifichino le qualifiche, la formazione, l'esperienza e descrivano le mansioni di ciascun addetto del personale scientifico e tecnico;
- d. che il personale abbia completamente compreso i compiti che è chiamato ad assolvere e, se necessario, provvedere a un'adeguata formazione;
- e. la definizione e l'applicazione di procedure operative standard tecnicamente valide e adeguate, e approvare tutte le POS originali e le relative modifiche;
- f. l'esistenza di un programma di assicurazione della qualità e del relativo personale addetto, e garantire che i compiti di responsabilità dell'assicurazione della qualità siano svolti conformemente ai principi di BPL;
- g. che prima dell'inizio di ogni studio la direzione designi come direttore dello studio una persona con adeguata qualifica, esperienza e formazione; l'eventuale sostituzione del direttore dello studio deve avvenire secondo le procedure correnti ed essere debitamente documentata;
- h. che, nel caso di uno studio multicentro, se necessario, sia designato un ricercatore principale con qualifica, esperienza e formazione adeguate per controllare le fasi dello studio commissionate a terzi; l'eventuale sostituzione del ricercatore principale deve essere operata secondo le procedure correnti e debitamente documentata;
- i. l'esistenza di una documentazione che comprovi l'approvazione del programma di studio da parte del direttore;
- j. che il direttore dello studio abbia messo a disposizione del personale addetto alla assicurazione della qualità una copia del programma di studio approvato;
- k. la conservazione di un archivio storico di tutte le POS;
- l. che sia designato un responsabile per la gestione dell'archivio;
- m. il mantenimento di un prospetto generale dei lavori;

- n. che le forniture destinate al centro di saggio presentino le caratteristiche necessarie per essere utilizzate in uno studio;
- o. che, nel caso di uno studio multicentro, siano mantenute linee dirette di comunicazione tra il direttore dello studio, il/i ricercatore/i principale/i, il/i responsabile/i del programma di assicurazione della qualità e il personale coinvolto nello studio;
- p. che le sostanze in esame e di riferimento siano opportunamente caratterizzate;
- q. l'introduzione di procedure atte a garantire che i sistemi informatizzati siano adeguati agli scopi preposti, debitamente convalidati, utilizzati e gestiti conformemente ai principi di BPL.

³ Qualora una o più fasi di uno studio siano condotte in un sito di sperimentazione, la direzione di quest'ultimo (se designata) assumerà i compiti di cui sopra, ad eccezione di quanto esposto al numero 1.1 capoverso 2 lettere g, i, j e o.

1.2 Compiti del direttore dello studio

¹ Il direttore dello studio è l'unica persona responsabile del controllo dello studio, dell'esecuzione globale dello stesso e del relativo rapporto finale.

² Tale responsabilità comprende anche i seguenti compiti, senza tuttavia escluderne altri:

- a. approvare il programma di studio e qualsiasi eventuale modifica, firmandolo e datandolo;
- b. assicurare che il personale addetto all'assicurazione della qualità riceva a tempo debito una copia del programma di studio e qualsiasi eventuale modifica, e mantenere, durante l'esecuzione dello studio, un'efficace comunicazione con il suddetto personale, in funzione delle necessità;
- c. assicurare che il personale dello studio disponga dei programmi, delle loro eventuali modifiche e delle POS;
- d. assicurare che nel programma di studio e nella relazione finale di uno studio multicentro siano ben definite le funzioni di ciascun ricercatore principale, centro di saggio e sito di sperimentazione che partecipano allo studio nonché i compiti delegati;
- e. assicurare l'applicazione delle procedure specificate nel programma di studio, valutare e documentare le implicazioni di qualunque eventuale deviazione dal programma in termini di qualità e integrità dello studio e prendere le opportune misure correttive; infine riconoscere le deviazioni dalle POS eventualmente rilevate durante l'esecuzione dello studio;
- f. assicurare che tutti i dati grezzi generati durante lo studio siano debitamente documentati e registrati;
- g. assicurare che i sistemi informatizzati utilizzati durante lo studio siano stati convalidati;

- h. firmare e datare la relazione finale per assumersi la responsabilità della validità dei dati e avvalorare il livello di conformità dello studio ai principi di BPL;
- i. assicurare l'archiviazione del programma di studio, del rapporto finale, dei dati grezzi e del materiale di supporto, a conclusione (o interruzione) dello studio.

1.3 Compiti del ricercatore principale

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

1.4 Compiti del personale

¹ Ogni singolo addetto del personale coinvolto nell'esecuzione di uno studio deve conoscere le parti dei principi di BPL applicabili alle mansioni attribuitegli.

² Il personale coinvolto nell'esecuzione dello studio deve avere accesso al programma di studio e alle POS applicabili alle mansioni attribuitegli ed è tenuto a seguire attentamente le istruzioni contenute in tali documenti. Qualunque deviazione dalle istruzioni deve essere documentata e comunicata direttamente al direttore dello studio e/o, se del caso, al ricercatore principale.

³ Ogni singolo addetto del personale è tenuto a registrare immediatamente e in modo accurato i risultati grezzi, attenendosi ai principi di BPL e assumendosi la responsabilità della qualità dei dati.

⁴ Il personale deve osservare precauzioni di ordine sanitario per ridurre al minimo il rischio individuale e salvaguardare l'integrità dello studio. Ogni singolo addetto è tenuto a comunicare all'apposito responsabile qualunque affezione che lo riguarda, di cui è a conoscenza, per essere escluso dalle operazioni eventualmente delicate dello studio.

2 Programma di assicurazione della qualità

2.1 Aspetti generali

¹ Il centro di saggio deve disporre di un programma documentato di assicurazione della qualità onde garantire che gli studi ivi condotti siano conformi ai principi di BPL.

² Tale programma deve essere svolto da una o più persone responsabili designate dalla direzione – alla quale rispondono direttamente – e che conoscono le procedure di esecuzione dei saggi.

³ Queste persone non devono partecipare attivamente all'esecuzione dello studio la cui qualità deve essere garantita.

2.2 Responsabilità del personale addetto all'assicurazione della qualità

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

- a. conservare copie di tutti i programmi di studio approvati e delle POS utilizzate nel centro di saggio e avere accesso a una copia aggiornata del prospetto generale dei lavori;
- b. verificare e quindi documentare che il programma di studio contenga le necessarie informazioni per renderlo conforme ai principi di BPL;
- c. effettuare ispezioni per stabilire se tutti gli studi sono condotti in conformità dei principi di BPL, allo scopo inoltre di accertare che il programma di studio e le POS siano a disposizione del personale ed effettivamente applicati. Le ispezioni possono essere di tre tipi, come indicato nelle POS sul programma di assicurazione della qualità:
 1. ispezioni basate sullo studio,
 2. ispezioni basate sul centro di saggio,
 3. ispezioni basate sulle procedure;
- d. esaminare la relazione finale per confermare che i metodi, le procedure e le osservazioni sono stati descritti accuratamente e per intero e che i risultati riferiti riflettano con precisione i dati grezzi rilevati nel corso degli studi;
- e. riferire prontamente tutti i risultati delle ispezioni mediante comunicazione scritta alla direzione e al direttore dello studio, al ricercatore principale e alla sua direzione, se del caso;
- f. formulare e firmare una dichiarazione, da accludere alla relazione finale, nella quale è specificato il tipo e la data delle ispezioni eseguite, la o le fasi degli studi esaminate e la data di comunicazione dei risultati delle ispezioni alla direzione, al direttore dello studio ed eventualmente al ricercatore principale; tale dichiarazione funge anche da conferma della corrispondenza tra la relazione finale e i dati grezzi.

3 Impianti

3.1 Aspetti generali

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

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

3.2 Attrezzature relative ai sistemi di saggio

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

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

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

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

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

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

3.4 Archivi

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

3.5 Smaltimento dei rifiuti

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

4 Strumentazione, materiali e reagenti

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

² La strumentazione utilizzata per uno studio deve essere oggetto di ispezioni, pulizie e manutenzione regolari e calibrata in base alle POS. Tali operazioni devono essere

sempre registrate. L'eventuale taratura degli strumenti deve essere regolata in base a norme nazionali o internazionali di misura.

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

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

5 Sistemi di saggio

5.1 Sistemi fisico-chimici

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

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

5.2 Sistemi biologici

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

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

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

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

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

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

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

6 Sostanze in esame e sostanze di riferimento

6.1 Ricevimento, manipolazione, campionamento e immagazzinamento

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

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

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

6.2 Caratterizzazione

¹ Ogni sostanza in esame ed ogni sostanza di riferimento deve essere chiaramente identificata (per es. con codice, numero CAS [Chemical Abstracts Service Registry Number], nome e parametri biologici).

² Per ciascuno studio deve essere nota l'identità, il numero di lotto, la purezza, la composizione, le concentrazioni o altre caratteristiche utili per definire correttamente ogni singolo lotto delle sostanze in esame o di riferimento

³ Qualora la sostanza in esame sia fornita dal committente, quest'ultimo e gli operatori del centro di saggio devono concordare una procedura che consenta di verificare l'identità della sostanza in esame oggetto di un determinato studio.

⁴ Per ciascuno studio deve essere nota la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento conservate in magazzino e le condizioni di saggio.

⁵ Qualora la sostanza in esame sia somministrata o applicata mediante un veicolo, occorre determinare l'omogeneità, la concentrazione e la stabilità del veicolo. Per le sostanze in esame utilizzate nei campi (miscele in cisterne) questi parametri possono essere definiti mediante singoli esperimenti di laboratorio.

⁶ Per ciascuno studio, ad eccezione degli studi a breve termine, occorre conservare un campione di ogni lotto delle sostanze in esame per eventuali analisi.

7 Procedure operative standard (Standard Operating Procedures, SOPs)

¹ Ogni centro di saggio deve disporre di procedure operative standard (POS) approvate dalla direzione del centro, atte a garantire la qualità e l'integrità dei dati ivi prodotti. Eventuali revisioni di tali POS devono essere approvate dalla direzione.

² Ciascuna unità o area separata del centro di saggio deve avere a disposizione immediata le POS relative alle attività ivi condotte. A complemento delle POS possono essere utilizzati libri, metodi analitici, articoli e manuali.

³ Eventuali deviazioni dalle POS nell'ambito di uno studio devono essere documentate e riconosciute dal direttore dello studio ed eventualmente anche dal ricercatore principale.

⁴ Devono essere disponibili POS relative alle seguenti categorie di attività, senza tuttavia escluderne altre (i dettagli indicati in ciascuna voce vanno intesi solo come esempi illustrativi):

- a. sostanze in esame e sostanze di riferimento: p. es. ricevimento, identificazione, etichettatura, manipolazione, campionatura e immagazzinamento;
- b. strumentazione, materiali e reagenti:
 1. strumentazione: p. es. uso, manutenzione, pulitura e taratura,
 2. sistemi informatizzati: p. es. convalida, funzionamento, manutenzione, sicurezza, controllo di eventuali modifiche e salvataggi dati,
 3. materiali, reagenti e soluzioni: p. es. preparazione ed etichettatura;
- c. registrazione dati, rapporti, immagazzinamento e recupero: p. es. codifica di studi, rilevamento di dati, preparazione di rapporti, sistemi di repertoriatura, elaborazione dei dati, incluso l'utilizzo dei sistemi informatizzati;
- d. sistemi di saggio (se di pertinenza):
 1. preparazione del laboratorio e delle condizioni ambientali per il sistema di saggio,
 2. procedure di ricevimento, trasferimento, adeguata collocazione, caratterizzazione, identificazione e custodia del sistema di saggio,
 3. preparazione del sistema di saggio, osservazioni ed esami prima, durante e a conclusione dello studio,
 4. manipolazione di singoli animali di un sistema di saggio ritrovati moribondi o morti durante lo studio,
 5. raccolta, identificazione e manipolazione di reperti, inclusa l'autopsia e le analisi istopatologiche,
 6. ubicazione e collocazione dei sistemi di saggio nei campi sperimentali;
- e. Procedure di assicurazione della qualità: p. es. funzioni del personale addetto all'assicurazione della qualità in riferimento a progettazione, definizione del calendario, esecuzione, documentazione e rapporti delle ispezioni.

8 Studio

8.1 Programma di studio

¹ Per ciascuno studio deve esistere un programma scritto, elaborato prima del suo avvio, approvato, datato e firmato dal direttore dello studio e verificato dal personale addetto all'assicurazione di qualità onde valutarne la conformità alla BPL secondo il

punto 2.2 lettera b. Il programma di studio deve inoltre essere approvato dalla direzione del centro di saggio.

² Eventuali aggiunte e deviazioni dal programma di studio devono essere trattate come segue:

- a. le modifiche apportate al programma devono essere giustificate e approvate mediante data e firma del direttore dello studio e conservate assieme al programma stesso;
- b. eventuali deviazioni dal programma di studio devono essere descritte, spiegate, riconosciute e datate tempestivamente dal direttore dello studio e/o dal ricercatore principale e conservate assieme ai dati grezzi dello studio in questione.

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

8.2 Contenuti del programma di studio

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

- a. identificazione dello studio, della sostanza in esame e della sostanza di riferimento:
 1. titolo descrittivo,
 2. dichiarazione che indichi la natura e lo scopo dello studio,
 3. identificazione della sostanza in esame mediante codice o nome (IUPAC, numero CAS, parametri biologici ecc.),
 4. sostanza di riferimento da utilizzare;
- b. informazioni sul committente e il centro di saggio:
 1. nome e indirizzo del committente,
 2. nome e indirizzo di tutti i centri di saggio e siti di sperimentazione coinvolti nello studio,
 3. nome e indirizzo del direttore dello studio,
 4. nome e indirizzo del/i ricercatore/i principale/i e fasi dello studio affidate a terzi dal direttore dello studio sotto la responsabilità del ricercatore principale;
- c. date:
 1. data di approvazione del programma mediante apposizione della firma del direttore dello studio; data di approvazione del programma mediante apposizione della firma della direzione del centro di saggio;
 2. le date previste di inizio e conclusione della sperimentazione;
- d. metodi di saggio: riferimento agli orientamenti dell'OCSE o altre linee guida o metodi da utilizzare;

- e. varie (se del caso):
 1. motivazione della scelta di un determinato sistema di saggio,
 2. caratterizzazione del sistema di saggio (specie, ceppo, sottoceppo, origine, numero, gamma di peso corporeo, sesso, età e altri dati di pertinenza),
 3. metodo di somministrazione e motivazione della scelta,
 4. dosi e/o concentrazioni, frequenza e durata dell'applicazione,
 5. informazioni dettagliate sul disegno sperimentale, inclusa una descrizione cronologica della procedura di studio, tutti i metodi, i materiali e le condizioni, il tipo e la frequenza delle analisi, misurazioni, osservazioni e degli esami da effettuare ed eventuali metodi statistici prescelti;
- f. documentazione: elenco della documentazione da conservare.

8.3 Esecuzione dello studio

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

² Lo studio deve essere eseguito conformemente al programma.

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

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

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

9 Rapporto sui risultati dello studio

9.1 Aspetti generali

¹ Per ciascuno studio occorre presentare un rapporto finale. In caso di studi a breve termine è sufficiente un rapporto finale standard, accompagnato da allegato specifico.

² I rapporti dei ricercatori principali o di altri ricercatori che partecipano allo studio devono essere firmati e datati dagli autori.

³ Il rapporto finale deve essere firmato e datato dal direttore dello studio, il quale si assume così la responsabilità della validità dei dati. Deve essere indicato il livello di conformità ai principi di BPL.

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

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

9.2 Contenuti del rapporto finale

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

- a. identificazione dello studio e della sostanza in esame e di riferimento:
 1. titolo descrittivo,
 2. identificazione della sostanza in esame mediante codice o nome (IUPAC, numero CAS, parametri biologici ecc.),
 3. identificazione mediante nome della sostanza di riferimento,
 4. caratterizzazione della sostanza in esame (incluse purezza, stabilità e omogeneità);
- b. informazioni sul committente e il centro di saggio:
 1. nome e indirizzo del committente,
 2. nome e indirizzo di tutti i centri di saggio e siti di sperimentazione coinvolti nello studio,
 3. nome e indirizzo del direttore dello studio,
 4. nome e indirizzo del/i ricercatore/i principale/i e fasi dello studio eventualmente affidate a terzi,
 5. nome e indirizzo dei ricercatori che hanno contribuito mediante rapporti alla stesura del rapporto finale;
- c. date: le date di inizio e conclusione della sperimentazione;
- d. dichiarazione: dichiarazione sul programma di assicurazione della qualità in cui figurano i tipi di ispezioni condotte e le relative date, le fasi ispezionate e le date in cui i dati sulle ispezioni sono stati comunicati alla direzione, al direttore dello studio e al ricercatore principale. Tale dichiarazione serve inoltre per confermare che il rapporto finale rispecchia effettivamente i dati grezzi;
- e. descrizione di materiali e metodi di saggio:
 1. descrizione dei materiali e metodi utilizzati,
 2. riferimenti agli orientamenti dell'OCSE, ad altre linee guida o ad altri metodi;

- f. risultati:
 - 1. sintesi dei risultati,
 - 2. dati e informazioni necessarie come indicato nel programma di studio,
 - 3. presentazione dei risultati, inclusi i calcoli e i dati statisticamente significativi,
 - 4. valutazione e discussione dei risultati ed eventuali conclusioni;
- g. conservazione: locali in cui vengono conservati il programma di studio, i campioni delle sostanze in esame e di riferimento, i reperti, i dati grezzi e il rapporto finale.

10 Archiviazione e conservazione di dati e materiali

¹ I seguenti elementi devono essere conservati negli archivi per almeno dieci anni dopo la conclusione dello studio:

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

² Qualora non sia prescritto un determinato periodo di conservazione del materiale di uno studio, occorre documentarne l'eliminazione. Se le sostanze in esame e di riferimento e i relativi reperti vengono eliminati prima della scadenza del periodo di conservazione obbligatorio, occorre documentarne il motivo. I campioni delle sostanze in esame e di riferimento e i reperti devono essere conservati non oltre un periodo utile, che ne consenta ancora l'analisi.

³ Il materiale conservato negli archivi deve essere repertoriato per facilitarne l'archiviazione e il recupero.

⁴ Solo il personale autorizzato dalla direzione deve avere accesso all'archivio. I movimenti e gli spostamenti del materiale archiviato devono essere documentati.

⁵ Con la cessazione dell'attività di un centro di saggio o di un archivio a contratto e in assenza di successori legalmente riconosciuti, l'archivio deve essere trasferito negli archivi del o dei committenti dello studio.