

**XIV Corso di Addestramento ed Aggiornamento  
per Ispettori di Buona Pratica di Laboratorio  
(4 - 5 novembre 2009)**

**Riassunti**

# **Implementation of the Principles of Good Laboratory Practice in the Federal Republic of Germany**

Wolf Burchard. Bulling

Bundesinstitut für Risikobewertung, GLP-Bundesstelle / GLP Federal Bureau, Thielallee 88-92, 14195 Berlin, Germania. E-mail, [Wolf-Burchard.Bulling@bfr.bund.de](mailto:Wolf-Burchard.Bulling@bfr.bund.de)

Germany is organised as a Federal Republic and this has definite impact onto the way of GLP implementation and monitoring of GLP compliance in Germany. The German Federal Government is responsible to enact Federal Laws and the 16 Länder are responsible for executing most of these laws in their territory.

Germany has one GLP monitoring programme according to Federal Law. The responsibility for monitoring GLP compliance at German test facilities is with the 16 Länder. In order not to fragment the responsibilities within the Länder too much, each of the Länder designated only one "GLP Monitoring Authority" for all kind of Chemicals. The Monitoring Authority is the sole contact partner for the responsible Federal Ministry, the GLP Federal Bureau and the industry in their territory, organises all GLP activities in that Land and ensures monitoring of GLP test facilities according to the Federal legislation. The GLP Federal Bureau is dealing with harmonisation and coordination of national GLP monitoring activities, and is contact point for GLP issues internationally. Within the framework of the OECD regulations, Germany took additional measures to ensure harmonised GLP monitoring procedures of the Länder.

The presentation gives a brief overview about legal aspects of GLP implementation in Germany and the administrative structure of the German GLP Monitoring Programme. Furthermore the presentation deals with the practical way how GLP inspections are organised and conducted in Germany and discuss some figures of the German GLP Monitoring Programme.

## **Le attività dell'OECD per la Buona Pratica di Laboratorio**

Sergio Caroli

Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 290, Roma. E-mail, [caroli@iss.it](mailto:caroli@iss.it)

La XXIII Riunione del Gruppo di Lavoro (GdL) dell'OECD per la Buona Pratica di Laboratorio (BPL) si è svolta a Parigi, nelle date indicate, presso la sede dell'OECD. L'ordine del giorno della riunione comprendeva numerosi argomenti, come riassunto nei punti che seguono.

i. *Approvazione dell'ordine del giorno.* La riunione si è aperta sotto la nuova presidenza di Katariina Rautalahti (Finlandia), in carica fino al 2011. L'ordine del giorno è stato approvato senza alcuna modifica.

ii. *Approvazione del verbale della riunione precedente (Frascati, 8 – 9 aprile 2008).* Alcune variazioni marginali proposte da diversi delegati sono state accettate ed il verbale è stato poi definitivamente approvato.

iii. *Sintesi presentata dal Segretariato OECD circa gli avvenimenti di maggiore interesse per il GdL intercorsi dalla riunione precedente.* La panoramica ha riguardato principalmente la continuazione dei negoziati per la partecipazione di alcuni paesi non-membri dell'OECD (Argentina, Brasile, Estonia, India, Repubblica Popolare Cinese, Singapore e Taipei), nonché del Messico (già paese membro dell'OECD) al Programma *Mutual Acceptance of Data* (MAD), il Corso di Addestramento per Ispettori di BPL da tenersi dal 4 al 9 ottobre 2009 a Basilea a cura della Autorità Elvetica per la BPL e la discussione degli esiti del Convegno OECD tra autorità pubbliche ed industria del 10 - 11 aprile 2008. Tutti questi argomenti sono poi stati oggetto di discussione particolare ed approfondita come previsto dall'ordine del giorno.

iv. *Discussione sui risultati del primo anno di svolgimento delle Visite di Valutazione sul Posto (VVP).* Sono stati esaminati i rapporti preparati dai Gruppi Ispettivi (GI) che hanno effettuato le quattro VVP previste per il 2008. Le VVP hanno riguardato rispettivamente i due programmi indipendenti per i prodotti chimici industriali e per i prodotti farmaceutici del Giappone [GI: Belgio (Coordinamento) e Corea], il programma per tutte le sostanze chimiche della Germania [GI: Svizzera (Coordinamento) ed Irlanda] ed il programma per tutte le sostanze chimiche della Repubblica Ceca [GI: Italia (Coordinamento) e Sudafrica]. I rapporti suddetti sono confidenziali e restano proprietà dell'OECD e della Autorità competente del paese visitato, mentre possono essere diffusi i soli esiti delle VVP, sostanzialmente positivi per tutte le quattro VVP suddette.

v. *Preparazione delle VVP future.* Sono state confermate date e composizione dei GI fino alla fine del 2011. La VVP al programma dell'Italia avverrà nel 2011 a cura di un GI composto da Portogallo ed USA.

vi. *Convegno OECD tra Autorità Pubbliche ed Industria.* Durante la XIX riunione del GdL nel 2005 era stata riconosciuta l'esigenza di organizzare, nei tempi e nei modi opportuni, una manifestazione dove le Autorità di Monitoraggio (AM) per la BPL e le Autorità Regolatorie (AR) potessero confrontarsi in modo costruttivo con i Centri di Saggio (CdS). Era stato pertanto formato un sottogruppo di lavoro coordinato dall'Italia e formato da Australia, Belgio, Finlandia, Francia, Germania, Giappone, Norvegia, Olanda, Regno Unito e Stati Uniti, nonché dalla Commissione Europea e da esponenti dell'Industria, incaricato di predisporre una bozza di programma in tal senso. L'Italia ha potuto riferire in merito agli esiti, del tutto soddisfacenti, della manifestazione

tenutasi in data 8 – 9 aprile 2008 ed all'ipotesi di fare del Convegno un forum permanente a frequenza biennale. Sono stati, in particolare, dibattuti i problemi sollevati dai parte pubblica e privata durante il Convegno, in special modo per quel che concerne l'adeguatezza dei Principi di BPL alle necessità presenti e future (ad esempio, nuovi settori di applicazione, sviluppo dell'informatica), la diversità delle condizioni poste ai CdS nei diversi paesi per il riconoscimento di conformità che rende sempre più problematica la conduzione di studi multisito e l'esistenza in alcuni paesi di un numero eccessivo di AM. Il GdL ha esaminato la possibilità che esponenti dell'Industria possano in futuro prendere parte attiva alle riunioni del GdL riservandosi di riconsiderare la questione nei prossimi mesi.

vii. *Problematiche relative alla partecipazione al programma MAD di paesi non membri dell'OECD.* È stato valutato in dettaglio lo stato di avanzamento dell'adesione al programma MAD dei paesi non membri dell'OECD elencati sotto il precedente punto iii.

viii. *Guida allo scambio di informazioni.* Sono state aggiornate le condizioni di preparazione degli elenchi annuali dei CdS inclusi nei programmi di monitoraggio per la BPL di ciascun paese membro. È stato concordato, in particolare, che gli elenchi prevedano la sola citazione esplicita della data della prima verifica ispettiva e dell'ultima effettuata in ordine di tempo. Non è stato invece raggiunto alcun accordo circa la revisione delle varie tipologie di studio che quindi restano quelle precedenti.

ix. *Stato di adozione della Decisione del Consiglio dell'OECD del 1989.* Il GdL ha esaminato l'evolversi di alcune situazioni specifiche, quali la costituzione di AM per la BPL per i farmaci in Canada ed in Grecia e di AM per la BPL in Messico e Lussemburgo.

x. *Corsi di addestramento per Ispettori di BPL.* È stato discusso lo stato di avanzamento del IX Corso (Basilea, 4 – 9 ottobre 2009), con sollecitazione ai paesi che non hanno ancora formalizzato la loro partecipazione a provvedere in tal senso. Ciò si applica anche all'Italia cui è stato rivolto un invito esplicito a confermare la presenza di tre partecipanti e del docente a suo tempo designato dal GdL. È stata peraltro avviata l'organizzazione del X Corso che Israele ha accettato di organizzare (Tel Aviv, aprile 2011).

xi. *Revisione dei criteri di valutazione dei Rapporti relativi alle VVP.* Sono state apportate alcune modifiche ai criteri suddetti per tenere conto dell'esperienza conseguita nell'espletamento delle prime quattro VVP citate al precedente punto iv.

xii. *Electronic Discussion Group.* Ancora una volta è stata sottolineata la utilità di tale gruppo istituito cinque anni or sono. A questo proposito, è stato rilevato come l'impiego di tale strumento vada incoraggiato per uno scambio sempre più efficace e tempestivo di informazioni di ordine pratico in merito a problemi interpretativi dei Principi di BPL ed alle relative esperienze ispettive.

xiii. *Varie ed eventuali.* Il GdL ha esaminato ed approvato il programma di attività fino alla prossima riunione, prevista per il mese di aprile 2010.

## **Struttura dell'Unità di Monitoraggio per la Buona Pratica di Laboratorio**

Grazia Ballacci, Francesco Bonetto

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Via G. Ribotta 5, 00144 Roma. E-mail, g.ballacci@sanita.it

L'U.M.N., organismo istituzionale che afferisce al quadro delle attività amministrative della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, rappresenta, in ambito europeo e internazionale, l'Autorità Competente responsabile del controllo della conformità ai principi della Buona Pratica di Laboratorio (BPL) dei Centri di Saggio dislocati sul territorio italiano ed è la struttura coordinatrice di tutte quelle attività gestionali e procedurali che devono necessariamente essere connesse alla BPL. In questo contesto di attività l'U.M.N. costituisce, nei confronti della Comunità Europea e dell'OCSE interlocutore unico di riferimento in materia di attuazione in Italia delle disposizioni previste dalle direttive 2004/9/CE<sup>1</sup> e 2004/10/CE<sup>2</sup>, entrambe recepite con D.Leg.vo. 2 marzo 2007 n. 50<sup>3</sup>.

Aspetto peculiare dell'U.M.N. è il suo ruolo di interfaccia istituzionale con il mondo afferente a strutture private o pubbliche che intendono entrare nel programma nazionale di conformità e che pertanto saranno soggette puntualmente a verifiche ispettive biennali di conformità ai principi della B.P.L..

Le disposizioni e l'applicazione dei principi di B.P.L. interessano trasversalmente una serie di normative verticali emanate a livello europeo e recepite a livello nazionale che, nonostante regolamentino differenti settori, individuano come punti di contatto tutte quelle prove non cliniche sulle sostanze chimiche, tese alla valutazione, in termini di "safety", degli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente.

L'obiettivo di questa presentazione è quello di esporre come un Ufficio ministeriale possa attuare la gestione ed il coordinamento di un tale sistema a livello nazionale ed europeo e di come esso possa essere mantenuto e sviluppato in futuro, al fine di incontrare le esigenze di sviluppo industriale e di crescita della ricerca in Italia, garantendo al contempo che gli studi condotti in BPL riportino dati qualitativamente ineccepibili e pertanto mutuamente accettabili nei dossier presentati alle Autorità Regolatorie competenti degli altri Paesi dell'U.E. o che comunque abbiano aderito ai programmi ed ai principi stabiliti dall'OCSE.

---

<sup>1</sup> Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio concernente l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL). Pubblicata nella G.U.U.E. 20 febbraio 2004, n. L 50.

<sup>2</sup> Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio 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. Pubblicata nella G.U.U.E. L50 del 20 febbraio 2004

<sup>3</sup> Attuazione delle direttive 2004/9/CE e 2004/10/CE, concernenti l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL) e 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. Pubblicato nella Gazz. Uff. 13 aprile 2007, n. 86

## **Revisione degli Studi Preclinici di Farmaci: Necessità di Ottimizzare i Rapporti tra l'Unità di Monitoraggio e le Autorità Riceventi**

Annarita Meneguz, Maria Francesca Cometa, Fulvia Fabi

Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 290, Roma. E-mail, [annamene@iss.it](mailto:annamene@iss.it)

Il rispetto dei Principi di Buona Pratica di Laboratorio (BPL), riconosciuti da tutti i Paesi aderenti alle Decisioni OCSE relative al mutuo riconoscimento dei dati ai fini della valutazione delle sostanze e dei prodotti chimici e dei farmaci, rappresenta la base per la conduzione di studi regolatori di sicurezza non clinica durante lo sviluppo di un farmaco. In particolare gli studi di sicurezza ( *safety* farmacologica e tossicità ) richiedono una loro conduzione in conformità alla BPL per poter essere inseriti in dossier di autorizzazione alla sperimentazione clinica ( Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD ) e di registrazione ( *Common Technical document* , CTD).

Il rapporto fra BPL e sicurezza deriva dalla considerazione che proprio il rispetto delle procedure secondo cui gli studi vengono programmati, eseguiti, controllati, registrati e relazionati, li rende adeguati ad una loro valutazione regolatoria, tramite la quale viene determinato il bilancio fra il desiderato effetto farmacologico ed il rischio di reazioni avverse.

In questo sistema è importante che i rapporti fra l'Unità di Monitoraggio (UM), responsabile della BPL, e l' Autorità Ricevente (AR), responsabili delle diverse autorizzazioni, siano improntati ad una sempre maggiore collaborazione.

Verranno presi in considerazione per la discussione due esempi, uno nazionale relativo all'esame di dossier preclinici sottoposti all'autorità competente per le autorizzazioni alle sperimentazioni cliniche di fase 1, che in Italia è l'Istituto Superiore di Sanità ed uno internazionale relativo alle attività dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) nel campo delle ispezioni di BPL per quanto riguarda l'autorizzazione dei prodotti medicinali con specifico riferimento alla esperienza dell'EMA come AR, e dei suoi rapporti con le UM dei vari Stati Membri .

## **Revisione degli studi chimico-fisici di prodotti fitosanitari: necessità di ottimizzare i rapporti tra l'Unità di Monitoraggio e le Autorità Riceventi**

Antonio Consolino, Pasquale Cavallaro, Loredana Verticchio

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Via G. Ribotta 5, 00144 Roma. E-mail, [a.consolino@sanita.it](mailto:a.consolino@sanita.it)

Sono passate in rassegna le problematiche relative al ricevimento dei fascicoli tecnici per la registrazione di studi chimico-fisici di prodotti fitosanitari da parte della Autorità Regolatoria. In particolare, si evidenzia la necessità che i rapporti tra Autorità di Monitoraggio per la conformità ai Principi di Buona Pratica di Laboratorio e l'Autorità Regolatoria siano sviluppati ulteriormente per una migliore collaborazione tra le due funzioni.

## **Il regolamento REACH e la Buona Pratica di Laboratorio**

Pietro Pistolese

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Via G. Ribotta, 5 – 00144 Roma. E-mail, [p.pistolese@sanita.it](mailto:p.pistolese@sanita.it)

Paola Di Prospero

Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma. E-mail, [paola.diprospero@iss.it](mailto:paola.diprospero@iss.it)

Una breve introduzione del Regolamento REACH 1907/2006/EC e delle sue finalità conduce alla illustrazione dei requisiti richiesti per la registrazione delle sostanze chimiche presso l'Agenzia europea ECHA. Tra questi si evidenzia la necessità di approntare un dossier relativo ad ogni sostanza contenente tutte le informazioni sulle caratteristiche chimico fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche richieste a seconda dei livelli di tonnellaggio implicati. Qualora le informazioni già disponibili si rilevassero carenti e non fosse possibile avvalersi di studi "in silico", si renderebbe necessaria l'effettuazione di saggi ulteriori. I saggi tossicologici ed ecotossicologici eventualmente richiesti devono essere condotti in conformità alla Buona Pratica di Laboratorio e presso Centri certificati a tale scopo. La conoscenza dei principi di BPL consentirà d'altra parte anche la valutazione della qualità degli studi esistenti da considerare ai fini della presentazione dei dossier e per la successiva fase di valutazione del rischio.

Allo scopo di verificare la disponibilità dei laboratori in grado di svolgere prove ai fini del REACH è stata avviata una ricognizione sul territorio nazionale con l'invio di un questionario apposito e i risultati sono stati valutati per definire una corretta mappatura.

## **Integrità, tracciabilità e sicurezza dei dati elettronici nella gestione di un laboratorio regolato**

Alessio Torresi, Gilda D'Incerti

Pharma Quality Europe, Via B. degli Innocenti 2, 50063 Figline Valdarno (FI). E-mail, [a.torresi@pqe.it](mailto:a.torresi@pqe.it)

In accordo alle diversificate tipologie di attività condotte ed alla sempre maggiore quantità di dati prodotti, i laboratori regolati sono sotto i riflettori per l'ulteriore livello di qualità e di affidabilità delle informazioni generate, per il miglioramento dell'efficienza delle proprie attività e per l'integrazione con gli altri processi aziendali. Non da ultimo per l'evoluzione delle normative che tali aspetti sottolineano e richiedono.

Lo scopo di ogni laboratorio è quello di generare dati/risultati sulla base dei quali vengono prese delle decisioni. L'elevato sviluppo tecnologico mette a disposizione degli operatori strumenti analitici ed informatici sempre più aggiornati e moderni, consentendo, attraverso una elevata automazione dei processi di laboratorio, di eseguire studi ed indagini chimico-fisiche in modo più approfondito e veloce, ottenendo, nello stesso tempo, una maggiore mole di dati/informazioni rispetto al passato.

Pertanto la produzione di dati analitici ed informazioni sperimentali, a seguito di uno specifico studio chimico-fisico, assumono una rilevanza sempre maggiore quanto più le conclusioni che ne derivano hanno impatto sulla sicurezza e sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio di una nuova sostanza, prima che venga immessa sul mercato.

Per poter essere giudicati adeguati nei processi decisionali, i dati analitici devono essere generati seguendo opportune regole di qualità in modo da assicurare che le informazioni che ne derivano siano affidabili, comparabili e dimostrabili.

L'utilizzo di sistemi computerizzati in un laboratorio regolamentato comporta la creazione di grandi quantità di record elettronici richiedendo quindi particolare attenzione a tutti gli aspetti relativi alla loro integrità, tracciabilità e sicurezza e per quella delle informazioni che ne derivano.

In accordo alle normative vigenti, in alternativa alla gestione dei record elettronici dei dati, è comunque possibile produrre, utilizzare ed archiviare dati in formato cartaceo. Tuttavia, oggi, a fronte dell'elevato automatismo e alla possibilità di disporre di sistemi e dispositivi informatici sempre più moderni ed evoluti, la gestione dei dati cartacei da soli o in aggiunta a quelli elettronici, potrebbe non consentire una completa rintracciabilità delle informazioni che hanno prodotto il dato o, nei casi richiesti, la ricostruzione dello studio e un eventuale ri-processamento dei dati.

Dal momento che durante le varie fasi di uno studio sono presenti diverse e numerose sorgenti d'incertezza che comportano rischi elevati alla qualità dei dati prodotti, occorre sottolineare come ai dati in formato elettronico sono associate un numero di informazioni di gran lunga superiore a quelle che generalmente potrebbero essere presenti in un formato cartaceo.

In accordo a quanto previsto dalle normative internazionali, riveste oggi una particolare importanza, nelle attività di un laboratorio, lo sviluppo di competenze e di adeguati meccanismi di controllo per la gestione dei record elettronici, al fine di garantire l'integrità, la tracciabilità e la sicurezza di tutte le informazioni da associare al relativo studio sperimentale da sottoporre poi a registrazione.

## **IX Corso OECD sulla Buona Pratica di Laboratorio (Basilea, 4-9 ottobre 2009)**

Paola Bottoni

Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma. E-mail, [paola.bottoni@iss.it](mailto:paola.bottoni@iss.it)

L'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OECD), in stretta collaborazione con la Commissione Europea, organizza a cadenza di due – tre anni Corsi di formazione ed addestramento per Ispettori di Buona Pratica di Laboratorio (BPL) allo scopo di armonizzare sempre di più le modalità di verifica della conformità ai Principi di BPL adottate dalle autorità nazionali preposte a tale compito ed alla conduzione delle relative visite ispettive presso i Centri di Saggio interessati. Tutta questa materia è disciplinata in Italia dal Decreto Legislativo n. 50 del 2 marzo 2007 in recepimento delle Direttive Comunitarie 2004/9 e 2004/10 che a loro volta incorporano le decisioni e le raccomandazioni dell'OCSE in questa materia. In base a tali dispositivi di legge, nessuna nuova sostanza chimica (ad esempio, principi attivi farmaceutici per uso umano o veterinario, fitofarmaci, additivi alimentari, sostanze chimiche industriali, cosmetici) destinata alla registrazione può essere immessa in commercio se prima non viene sottoposta a completa valutazione da parte dei suddetti Centri di Saggio dei rischi che essa può comportare per la salute e per l'ambiente.

È quindi della massima importanza che a tali Corsi di formazione ed addestramento partecipino esponenti dell'Istituto Superiore di Sanità cui è stata conferita la nomina ad Ispettori di BPL da parte del Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e che quindi fanno parte del Corpo Ispettivo Nazionale. L'armonizzazione internazionale, sia comunitaria che in ambito OECD, sotto questo profilo è infatti di fondamentale importanza per assicurare la massima protezione della salute e dell'ambiente contro i rischi posti da nuove sostanze chimiche, garantire la completa conformità dei Centri di Saggio nazionali alle norme vigenti ed aumentare la competitività del Paese in questo settore.

Il IX Corso OCSE ha avuto luogo a Basilea dal 4 al 9 ottobre 2009 a cura delle Autorità elvetiche per la gestione della BPL. Ad esso sono stati ammessi non più di tre partecipanti per paese che hanno, tra l'altro, il compito di riversare sugli altri ispettori appartenenti ai corpi ispettivi nazionali quanto appreso nel Corso OECD attraverso iniziative formative specifiche come il Corso Nazionale attualmente in svolgimento. Il Corso suddetto ha trattato gli aspetti di base dei Principi di BPL e delle modalità ispettive. Come tale, esso era quindi indirizzato in via prioritaria ad Ispettori di nomina recente che maggiormente hanno potuto beneficiarne.