

Il sistema ispettivo italiano per la buona pratica di laboratorio: struttura e aggiornamenti

Monica CAPASSO

Direzione Generale della Prevenzione, Ministero della Salute, Roma

Riassunto. - Il sistema ispettivo per la verifica della buona pratica di laboratorio è ormai pienamente a regime dalla fine del 1996. In questi anni sono stati prodotti documenti ed emanate linee guida specifiche per lo svolgimento delle attività. Il lavoro effettuato ha consentito al sistema Italiano di allinearsi con quello degli altri stati membri dell'Unione Europea. Nel quadro di altre attività internazionali, l'ispettorato italiano ha partecipato al programma di *mutual joint visits* organizzato dall'Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). L'impegno maggiore è stato dedicato alla ricerca delle diversità nel metodo di svolgimento delle verifiche ispettive da parte dei vari gruppi di ispettori. A questo proposito si è cercato di fornire indicazioni e soluzioni tese ad armonizzare l'impostazione ispettiva di tutti i colleghi. Non si può dimenticare, infatti, che il numero totale di ispettori ammonta a 24 e che vi è anche un ragguardevole numero di esperti.

Parole chiave: ispezioni, buona pratica di laboratorio, audizioni degli studi, autorità di controllo.

Summary (*The Italian good laboratory practice inspecting system: structure and updates*). - The Italian inspecting system for compliance with the good laboratory practice (GLP) principles is fully operative since late 1996. Over these past years documents have been issued and specific guidelines have been worked out to properly perform the activities prescribed. This preparatory work has allowed the Italian system to harmonize with those of the other member states of the European Union. In the frame of other international activities, the Italian Inspectorate has participated in the mutual joint visits programme set up by OECD. Much effort has been invested to pinpoint differences in the approaches followed by the various Italian inspecting teams when inspecting test facilities. From this standpoint, the priority was the attainment of reliable information as well as of solutions that would allow the harmonization of the conduct of GLP inspections. It cannot be overlooked, in fact, that there are 24 inspectors, to whom a substantial number of experts has to be added.

Key words: inspections, good laboratory practice, study audits, monitoring authorities.

Introduzione

Il settore chimico ha subito negli ultimi decenni un continuo sviluppo sia culturale che tecnologico grazie alle nuove acquisizioni della chimica, della fisica e soprattutto dell'elettronica. In tutti i settori se ne sono avvertiti i notevoli benefici ed il progresso scientifico è stato determinante, in molti casi, per l'impostazione delle strategie imprenditoriali volte alla conquista di nuovi mercati e, in alcuni casi, alla riconversione industriale.

Il fatto culturale predominante di questi anni è stato, comunque, l'aver preso coscienza del concetto di qualità come elemento essenziale per l'affidabilità di un prodotto e, come logica conseguenza, per un maggior profitto.

Naturalmente, uno dei meccanismi per garantire la qualità è rappresentato da un miglioramento nei controlli, sia in termini di maggiori risorse messe a disposizione che di intensificazione degli stessi, condotti sia autonomamente dalle aziende interessate o come verifica da parte delle autorità competenti.

Il settore farmaceutico, per quanto riguarda il controllo della qualità dei prodotti, ha per primo avvertito tale esigenza ed ha aperto la strada a molti altri settori, tra i quali quello delle sostanze chimiche in senso lato.

La valutazione della sicurezza di una sostanza, infatti, è oggi una delle tappe fondamentali per poterne, successivamente, valutare gli eventuali impieghi che non presentino rischi inaccettabili per la salute dell'uomo o per l'ambiente.

In questo ambito si inseriscono i principi di buona pratica di laboratorio (BPL) dell'Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) che, in quanto codice di comportamento generale, si possono applicare a qualsiasi tipo di sperimentazione o di controllo [1]. Essi rappresentano delle regole che riguardano la verifica delle procedure organizzative e delle condizioni sotto le quali sono programmate, svolte, registrate e comunicate le ricerche di laboratorio per le prove non cliniche effettuate ai fini previsti dalle regolamentazioni vigenti e volte a valutare gli effetti

sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente di tutti i prodotti chimici, inclusi i cosmetici, i prodotti per l'industria, i prodotti medicinali, gli additivi alimentari ed i coadiuvanti tecnologici, gli additivi per la mangimistica, gli antiparassitari, i solventi e gli aromatizzanti impiegati nell'industria alimentare, i costituenti di materiali e gli oggetti destinati a venire a contatto con gli alimenti. Tali regole, tuttavia, non entrano nel merito della scientificità dei saggi adottati; non si propongono, cioè, di stabilire tra due o più prove, ad esempio tossicologiche, quale sia la più appropriata o maggiormente significativa per il raggiungimento di un certo obiettivo.

I principi di BPL, quindi, sia da un punto di vista culturale che sostanziale, rappresentano dei documenti volti a stabilire una serie di dettagli operativi sul "come" condurre un esperimento e sul "quando" sia necessario eseguire un saggio.

Normativa comunitaria

La Direttiva 87/19/CEE del 22 dicembre 1986 si riferisce più specificatamente all'ambito farmaceutico; essa attua la modifica della Direttiva 75/318/CEE che riguarda l'esecuzione delle prove chimico-fisiche, farmacotossicologiche e cliniche per la registrazione delle specialità medicinali e dispone che gli stati membri vigilino affinché le prove di sicurezza siano eseguite in conformità con i principi di BPL [2, 3].

Si arriva, così, alla Direttiva 88/320/CEE del 7 giugno 1988, una direttiva quadro, la cui importanza deriva dal fatto che essa, in primo luogo, comprende tutti i prodotti chimici (farmaci compresi) in un'unica normativa, mentre in secondo luogo, prevede il ricorso alla Commissione qualora uno stato membro abbia motivo di ritenere che il laboratorio di un altro stato membro non operi in conformità con i principi di BPL [4].

La Direttiva era completata da un allegato relativo agli orientamenti per il rispetto delle procedure di controllo della BPL che è stato successivamente aggiornato con la Direttiva 90/18/CEE del 18 dicembre 1989 [5].

L'art. 2 della Direttiva stabilisce che gli stati membri verifichino, attraverso ispezioni e audizioni, la conformità alla BPL da parte dei laboratori situati nel territorio di loro competenza e, qualora i risultati siano soddisfacenti, rilascino una dichiarazione di conformità alla BPL per il laboratorio e/o per le prove da questo effettuate.

Elemento di particolare importanza sancito dalla direttiva è che il risultato dell'ispezione è vincolante anche per gli altri stati membri, fatto salvo il caso in cui non emergano, per uno stato membro, motivi sufficienti per ritenere che un laboratorio situato in un altro stato membro abbia svolto prove non conformi alla BPL. In questo caso è possibile chiedere ulteriori informazioni

ed ottenere che venga eseguita una verifica dello studio, eventualmente associata ad una nuova ispezione. In caso di disaccordo degli stati membri, questi ne informano immediatamente gli altri stati membri e la Commissione, la quale esamina il problema nell'ambito dei Comitato previsto dalla Direttiva 67/548/CEE, chiedendo eventualmente il parere di esperti facenti capo alle autorità designate dagli stati membri [6]. Nel caso in cui uno stato membro ritenga che un laboratorio situato nel proprio territorio, nonostante le sue dichiarazioni, non rispetti la BPL, ne informa immediatamente la Commissione che, a sua volta, informa gli altri stati membri.

E' previsto, inoltre, che ogni singolo stato membro, invii alla Commissione ogni anno, entro il 31 marzo, una relazione che sia esplicativa dell'applicazione dei principi di BPL nel proprio territorio.

Da ricordare ancora la Decisione del Consiglio CEE del 29 luglio 1989 (89/569/CEE) concernente l'accettazione da parte della CEE della Decisione/Raccomandazione OECD relativa ai principi di BPL [7].

Normativa italiana

In Italia la verifica dell'applicazione dei principi di BPL è affidata al Ministero della Salute e, in particolare, all'Ufficio X della Direzione Generale della Prevenzione dove ha sede l'Unità di monitoraggio per la BPL, istituita con decreto del Ministro della Sanità del 7 agosto 1997. Essa opera sulla base delle disposizioni che derivano dal DL.vo 27 gennaio 1992, n. 120, di attuazione delle Direttive 88/320/CEE e 90/18/CEE, e che in un numero limitato di articoli definisce il campo di applicazione della BPL, gli adempimenti cui devono ottemperare i Centri di saggio, la verifica di conformità di questi ultimi con la relativa certificazione, la riservatezza dei dati e i rapporti con la Unione Europea [4, 5, 8,].

Il decreto stabilisce, all'art. 4, che la conformità dei Centri di saggio ai principi di BPL deve essere verificata mediante ispezione dei Centri medesimi e revisione di specifici studi, e all'art. 8, che il controllo di tutti i Centri di saggio, mediante un'ispezione generale o una revisione di uno studio in corso o terminato, sia effettuato almeno ogni due anni, fatte salve speciali ispezioni o revisioni di studi da condursi dietro specifiche richieste anche di altri stati membri o della Commissione.

Il decreto comprende anche tre allegati, di cui il primo riguarda la definizione dei termini, il secondo i principi di BPL ed il terzo gli orientamenti per lo svolgimento di ispezioni presso i Centri di saggio e per le revisioni degli studi.

Per l'attuazione di quanto disposto dal DL.vo in questione sono stati, successivamente, emanati alcuni decreti ministeriali, e precisamente:

a) Decreto del Ministro della Sanità del 7 gennaio 1993, riguardante i nominativi degli ispettori per le ispezioni ai Centri di saggio e le revisioni degli studi, secondo quanto previsto dall'art. 4, comma 2, del DL.vo, rinnovato con DM del novembre 1996.

La lista degli ispettori ed esperti è stata anch'essa aggiornata con DM 25 febbraio 1997 e successivamente modificata con DM 12 marzo 1998. Il decreto di nomina degli ispettori ed esperti viene annualmente riproposto alle direzioni generali competenti ed all'Istituto Superiore di Sanità per eventuali modifiche;

b) Decreto del Ministro della Sanità del 7 gennaio 1993, riguardante le tariffe e modalità relative alle prestazioni fornite dal Ministero della Sanità per le verifiche dei Centri di saggio e relative certificazioni, secondo quanto previsto dall'art. 11 del DL.vo;

c) Decreto del Ministro della Sanità del 3 aprile 1992, riguardante l'istituzione di una Commissione di coordinamento tra i propri uffici, secondo quanto previsto dall'art. 7 del DL.vo, rinnovato con DM 16 ottobre 1996, modificato con DM 27 novembre 1996, per tenere conto del riordino del Ministero della Sanità e successivamente modificato con DM 10 agosto 1997. La Commissione di coordinamento è stata infine rinnovata con Decreto dirigenziale del 9 gennaio 2001. L'art. 1 del Decreto 3 aprile 1992 specifica i compiti della Commissione che discendono dall'articolo 7 del DL.vo 120/92 e consistono in:

1) assistere gli uffici ministeriali competenti per l'applicazione della BPL;

2) formare e tenere aggiornato l'elenco generale dei Centri di saggio ispezionati (art. 9, comma 1, del DL.vo);

3) curare l'elaborazione e l'attuazione del programma di ispezioni inteso ad accertare che i Centri di saggio applichino i principi di BPL e possano garantire una buona qualità dei dati ottenuti (art. 8 del DL.vo);

4) curare gli atti relativi alla predisposizione della lista nazionale degli ispettori (art. 4, comma 2, del DL.vo);

5) predisporre la relazione annuale, da trasmettere entro il 31 marzo di ogni anno alla Commissione, relativa all'applicazione della BPL in Italia (art. 9, comma 1, del DL.vo).

L'appartenenza dell'Italia all'Unione Europea (UE) e quindi la necessità di mantenere il passo con gli altri stati membri ha comportato, per la Commissione di coordinamento, una maggiore attenzione ai collegamenti con l'UE stessa in ottemperanza a quanto previsto dall'art. 9 del DL.vo 27 gennaio 1992, n. 120, e soprattutto una gestione della qualità del sistema di attuazione del DL.vo medesimo, già in atto in rapporto alle rispettive legislazioni di recepimento della direttiva 88/320/CEE nella quasi totalità degli stati membri della UE. Ciò, tra l'altro, ha comportato la definizione dei requisiti per la creazione di una banca dati unica relativa ai Centri di saggio, la formulazione di politiche di intervento, la definizione dei criteri per l'aggiornamento dei *curricula* degli ispettori e degli esperti, la definizione

di programmi di revisione delle autorizzazioni concesse ai Centri di saggio (art. 8, comma 2, del DL.vo n. 120) e la definizione di linee guida per la conduzione delle ispezioni e per l'elaborazione dei verbali ispettivi da considerare come punto di riferimento, per gli ispettori, per lo svolgimento uniforme delle attività connesse con l'attuazione del più volte citato DL.vo n. 120.

Il compito degli ispettori di BPL è di assicurare che i dati prodotti nei Centri di saggio che operano secondo i principi di BPL siano affidabili, riproducibili e quindi utilizzabili anche per la presentazione di fascicoli tecnici in altri stati membri.

Per fare queste valutazioni si utilizzano, oltre agli allegati tecnici del DL.vo n. 120/92, le linee guida emanate dall'OECD.

Queste linee guida individuano punto per punto i vari momenti dell'ispezione e della verifica degli studi (audizioni) ed elencano tutto quello che l'ispettore deve verificare, gli argomenti da trattare con i responsabili dei Centri di saggio e la documentazione che deve essere verificata ed eventualmente acquisita.

Per inciso, l'Istituto Superiore di Sanità ha curato la traduzione e la pubblicazione in italiano delle linee guida OECD per i principi di BPL, che erano state prodotte in inglese, per permettere a tutti, ispettori e operatori dei Centri di saggio, di utilizzarle più direttamente [9].

Punto di arrivo di questo lungo percorso è il rilascio della certificazione di conformità. In questo momento ogni stato membro dell'UE emette una certificazione redatta secondo uno schema nazionale. In un prossimo futuro, questo schema di certificazione sarà unificato e quindi uguale in tutti gli stati membri.

La Commissione svolge la propria attività mirando al completamento e aggiornamento della documentazione che i Centri di saggio devono presentare e all'aggiornamento delle linee guida per le ispezioni, tenendo conto delle problematiche che emergono dalla valutazione dei verbali di ispezione. Il gruppo degli ispettori è infatti piuttosto nutrito, ed ognuno di essi adotta inevitabilmente modalità che differiscono nei dettagli di conduzione della ispezione e di raccolta ed esposizione delle informazioni ottenute.

Per cercare di ovviare quanto più possibile agli inconvenienti che ne possono derivare, la Commissione di coordinamento, che ha il compito di valutare i rapporti ispettivi e di procedere all'eventuale rilascio della certificazione, ha predisposto uno schema unico di verbale, che vincola tutti gli ispettori al rispetto di una stessa procedura operativa.

La Commissione è stata aiutata nello svolgimento dei propri compiti, dal punto di vista operativo, dalla realizzazione di una banca dati specifica, messa a punto dal personale dell'Ufficio X della Direzione Generale della Prevenzione, attraverso la quale è possibile avere informazioni sulle ispezioni, sullo stato delle certificazioni già rilasciate e sul programma delle attività da svolgere.

A titolo di esempio, se si prende in considerazione la lista nazionale dei funzionari incaricati di svolgere attività di verifica nel settore della BPL, accanto ad ogni nome compare la qualifica di ispettore od esperto, il numero delle ispezioni assegnate ed il numero di quelle svolte da ciascuno. La Commissione è così in grado di assegnare le ispezioni in maniera equa.

La banca dati permette anche di avere sotto controllo i Centri di saggio per quanto concerne lo stato di attività, l'elenco dei saggi che si eseguono e di conseguenza lo stato della certificazione di conformità (il sito web della banca dati è: www.sanita/bpl).

Come detto all'inizio, uno dei compiti della Commissione è la valutazione dei verbali delle ispezioni, sulla base della quale viene deciso o meno il rilascio della certificazione di conformità. Va rilevato che a seguito delle verifiche effettuate finora, solo un Centro non ha ottenuto il rilascio della certificazione su circa 27 ispezioni.

Dalla valutazione dei verbali è anche emersa la necessità di armonizzare alcune delle procedure di ispezione (ad esempio, su come comunicare ai responsabili dei Centri di saggio l'elenco delle eventuali non conformità riscontrate durante l'ispezione). La Commissione, quindi, aggiornerà la guida che ogni ispettore ha ricevuto al momento della sua nomina ufficiale. La guida individua le procedure da seguire nello svolgimento delle attività ispettive in maniera tale che tutti i gruppi ispettivi seguano lo stesso *modus operandi*.

Per conoscere, infine, lo stato di applicazione, negli stati membri dell'UE, delle Direttive 88/320/CEE e 90/18/CEE in materia di BPL, il "Gruppo di lavoro *ad hoc*", che opera all'interno della Commissione Europea, ha svolto un programma di verifiche congiunte effettuate nell'arco di tempo di un anno, in tutti gli stati membri. Questo programma porta il nome di *Mutual joint visits programme*. Scopo di questo esercizio è stato quello di verificare non solo lo stato di applicazione della normativa nei singoli paesi, ma soprattutto di cercare di portare alla luce eventuali discrepanze e divergenze nel recepimento e nell'applicazione delle direttive comunitarie. Si è cercato altresì di rendere più comprensibile a tutti l'organizzazione delle autorità di controllo nazionali e le loro competenze e responsabilità, di creare una migliore interazione tra di esse e di realizzare una effettiva armonizzazione tra i vari sistemi europei di ispezione nel settore della BPL.

Infine, ma non ultima in ordine di importanza, questa armonizzazione ha reso possibile la formalizzazione di accordi, definiti *mutual recognition agreements* tra la UE ed i paesi terzi per il reciproco riconoscimento delle attività e dei risultati ottenuti operando conformemente

ai principi di BPL. Il programma europeo è stato completato con successo ed è attualmente in corso di espletamento un programma simile, organizzato dall'OECD. Da questo ci si attende un esito ancora più utile essendo maggiore il numero dei paesi partecipanti.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 13 novembre 2001.

BIBLIOGRAFIA

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Principles of good laboratory practice (as revised in 1997)*. Paris: OECD; 1998. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, 1, ENV/MC/CHEM(98)17).
2. Council of the European Communities. Council Directive 87/19/EEC of 22 December 1986 amending Directive 75/318/EEC on the approximation of the laws of the member states relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products. *Official Journal of the European Communities* L15, 17/01/1987.
3. Council of the European Communities. Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of the member states relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products. *Official Journal of the European Communities* L147, 9/06/1975.
4. Council of the European Communities. Council Directive 88/320/EEC of 9 June 1988 on the inspection and verification of good laboratory practice. *Official Journal of the European Communities* L 145, 11/06/1988.
5. Commission of the European Communities. Commission Directive 90/18/EEC of 18 December 1989 adapting the technical Annex to Council Directive 88/320/EEC on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP). *Official Journal of the European Communities* L11, 13/01/1990.
6. Council of the European Communities. Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulation and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. *Official Journal of the European Communities* L196, 16/08/1967.
7. Council of the European Communities. Council Decision 89/569/EEC of 28 July 1989 on the acceptance by the European Economic Community of an OECD Decision/Recommendation on the compliance with principles of good laboratory practice. *Official Journal of the European Communities* L315, 28/10/1989.
8. Italia. Decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120. Attuazione della direttiva n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio. *Gazzetta Ufficiale* n. 40, 18 febbraio 1992.
9. Serie OCSE sui Principi di buona pratica di laboratorio e controllo di conformità. N. 1-10. Edizione Italiana (a cura di S. Caroli) pubblicata per conto della Organisation for Economic Co-operation and Development. *Ann Ist Super Sanità* 1997;33(1):1-175.