

PROGRAMMA DI VISITE CONGIUNTE DELL'OCSE PER LA BPL E ADOZIONE DELLE LINEE GUIDA

Sergio Caroli

Laboratorio di Tossicologia Applicata, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Rapporti ISTISAN, 02/41 (2002)

Premessa

I principi di Buona Pratica di Laboratorio (BPL) messi a punto dall'OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico, nella dizione inglese OECD, *Organisation for Economic Co-operation and Development*) alla fine degli anni '70 costituivano un primo, concreto tentativo per documentare in modo oggettivo il livello di credibilità dell'informazione sperimentale ottenuta nell'ambito di studi non clinici sulla sicurezza delle sostanze chimiche per l'uomo e per l'ambiente, per quanto riguardasse la corretta e responsabile conduzione degli studi stessi presso i Centri di Saggio (CdS) e la coerente valutazione dei loro esiti. I principi di BPL possono essere oggi considerati come un insieme internazionalmente riconosciuto di regole in grado di assicurare la validità dei dati sperimentali. Infatti, inizialmente concepiti per la sola applicazione a prove chimico-fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche, essi sono andati gradualmente espandendosi a settori scientifici sempre più ampi e diversificati (1). La mera codifica di questi principi, d'altro canto, non poteva da sola essere sufficiente per portare al mutuo riconoscimento dei dati prodotti dai CdS. A tale scopo (e per rafforzare reciprocamente la fiducia delle Autorità che vigilano sulla produzione e commercializzazione delle sostanze chimiche) è infatti fondamentale che vi sia il massimo grado di armonizzazione delle procedure sviluppate per verificare il livello di conformità ai principi di BPL, nonché delle modalità con cui vengono condotte le ispezioni ai CdS e le audizioni degli studi da questi effettuati.

I principali atti del Consiglio dell'OCSE che disciplinano questa materia per quanto concerne il mutuo riconoscimento, le attività ispettive e l'estensione del sistema BPL ai paesi non membri dell'OECD sono i seguenti:

1. *OECD Council Decision on the Mutual Acceptance of Data* [C(81)30/Final] (con le Linee Guida per i saggi sulle sostanze chimiche);
2. *OECD Council Decision - Recommendation on Compliance with Principles of GLP* [C(89)87(Final)];
3. *OECD Council Decision concerning the Adherence of Non-member Countries to the Council Acts related to the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals* [C(81)30(Final) and C(89)87(Final)] [C(97)114(Final)].

Un ulteriore significativo passo avanti nel processo di armonizzazione è stato recentemente compiuto con la programmazione di una serie di Visite Congiunte Reciproche (VCR) che l'OCSE ha predisposto per il periodo 1998-2001 al fine di ottenere informazioni dirette sulla gestione del sistema di verifica della conformità ai principi di BPL in ciascun Paese aderente all'iniziativa.

Gli aspetti specifici di questo programma e gli esiti finora desumibili dal suo completamento sono dettagliati nelle sezioni che seguono.

47

Struttura del programma dell'OCSE per le VCR

L'accettazione reciproca dei dati prescritta dagli atti del Consiglio dell'OCSE presuppone che esista una fiducia completa circa il rigore e l'affidabilità del sistema ispettivo vigente in ciascun Paese. Ciò può essere conseguito nel modo migliore tramite visite sul posto eseguite da squadre di osservatori, esperti ed imparziali. Nell'arco di tempo tra il 1998 ed il 2001 l'OCSE ha attuato un programma di VCR, peraltro modellato su di una analoga iniziativa intrapresa dalla Commissione Europea alcuni anni prima. Sono state così visitate 33 Autorità nazionali responsabili della verifica del grado di adesione ai principi di BPL da parte dei CdS. I gruppi di osservatori erano di norma formati da esponenti di Autorità di verifica di altri tre paesi membri, ad uno dei quali venivano assegnate le funzioni di coordinamento. Lo schema delle visite è stato approntato in modo che si conseguisse un'ampia distribuzione geografica dei componenti la terna di visitatori ed al tempo stesso si tenesse conto delle preferenze espresse da uno specifico Paese per visitarne un altro.

Tutti i costi relativi all'effettuazione delle VCR sono stati coperti da ciascun Paese per la propria parte di spettanza (spese di viaggio e soggiorno a carico dei visitatori e spese di organizzazione locale a carico degli ospitanti). Per una conduzione coerente ed esauriente delle VCR, il Gruppo di lavoro dell'OCSE per la BPL aveva predisposto una serie di criteri cui le squadre di osservatori dovevano attenersi. L'organizzazione generale del programma di VCR è riassunta nelle Tabelle 1, 2 e 3.

Tabella 1. Visite congiunte reciproche effettuate nel 1998*

Paese visitato Autorità nazionale

di verifica visitata

Composizione

Gruppo visitatori

Data

Danimarca Agenzia del Farmaco Belgio, Ungheria, USA

(FDA)

30 marzo-4 aprile

Francia Cofrac Belgio, Giappone (MAFF),

USA (EPA)

14-18 dicembre

Germania Agenzia del Farmaco Austria, Giappone (MOL),

Svezia

29 giugno-3 luglio

Giappone MOL Australia, Olanda, Svezia 28 settembre-2 ottobre

Giappone H&W, Farmaci Australia, Olanda, USA

(FDA)

5-9 ottobre

Norvegia autorità unica Germania, Grecia,

Repubblica Slovacca

15-19 giugno

Repubblica Ceca Agenzia del Farmaco Canada, Francia, Olanda 2-6 novembre

Repubblica Ceca Prodotti Chimici Industriali Canada, Olanda 9-13 novembre

Repubblica Slovacca Agenzia del Farmaco Repubblica Ceca,

Portogallo, Svizzera

1-25 settembre

USA FDA Finlandia, Irlanda,

Giappone (H&W e MAFF,

Agenzia Veterinaria),

Norvegia**

14-19 settembre

* Il primo Paese del gruppo di visitatori è il coordinatore. Qualora vi sia più di una Autorità di verifica della BPL per i Paesi citati, viene specificato tra parentesi di quale organismo si tratti.

** Paese non formalmente membro del gruppo di visitatori, ma osservatore volontario

48

Tabella 2. Visite congiunte reciproche effettuate nel 1999*

Paese visitato

Autorità nazionale

di verifica visitata

Composizione

Gruppo visitatori

Data

Austria autorità unica Irlanda, Danimarca (Danak), USA

(EPA)

6-10 settembre

Belgio autorità unica USA (FDA), Ungheria, Giappone

(H&W e MITI, Prodotti Chimici

Industriali)

1-5 marzo

Finlandia Francia (Agenzia Veterinaria),

Belgio, Repubblica Slovacca

31 maggio-4 giugno

Francia Agenzia del Farmaco Giappone (H&W, Farmaci), Italia,

USA (FDA)

11-15 ottobre

Grecia autorità unica Francia (Agenzia del Farmaco),

Repubblica Ceca, Germania

21-24 settembre

Irlanda autorità unica Giappone (H&W e MITI, Prodotti

Chimici Industriali), Austria,

Portogalo (IPQ)

4-8 ottobre

Italia autorità unica Regno Unito, Danimarca (Agenzia

del Farmaco), Giappone (MAFF)

7-11 giugno

Ungheria autorità unica Germania, Danimarca (Danak),

Svizzera, Norvegia**

11-15 ottobre

USA EPA Giappone (MOL), Australia, Svezia 14-18 giugno

* Il primo Paese del gruppo di visitatori è il coordinatore. Qualora vi sia più di una Autorità di verifica della BPL per i Paesi citati, viene specificato tra parentesi di quale organismo si tratti.

** Paese non formalmente membro del gruppo di visitatori, ma osservatore volontario

Tabella 3. Visite congiunte reciproche effettuate nel 2000-2001 *

Paese visitato **Autorità nazionale**

di verifica visitata

Composizione

Gruppo visitatori

Data

Australia autorità unica Svizzera, Canada, Corea 27-30 novembre 2000

Canada autorità unica Regno Unito, Finlandia, Australia 15-19 maggio 2000

Corea autorità unica Giappone (H&W e MITI, Prodotti

Chimici Industriali), Belgio,

Ungheria

19-23 giugno 2000

Danimarca Danak Austria, Repubblica Ceca 2-6 ottobre 2000

Francia Agenzia Veterinaria Grecia, Austria, Giappone (MAFF) 19-23 febbraio 2001

Giappone MAFF USA (EPA), Francia (Agenzia

Veterinaria), Nuova Zelanda

13-17 marzo 2000

Giappone MITI e H&W, Prodotti

Chimici Industriali

Nuova Zelanda, Danimarca

(Danak), Repubblica Ceca

(Prodotti Chimici Industriali)

18-22 settembre 2000

Nuova Zelanda autorità unica Svizzera, Canada, Corea 20-24 novembre 2000

Olanda autorità unica Danimarca, Canada, Sud Africa 11-15 settembre 2000

Portogallo autorità unica Grecia, Regno Unito, Svizzera 3-7 luglio 2000

Regno Unito autorità unica Repubblica Slovacca, Giappone

(MOL), Finlandia

2-6 ottobre 2000

Spagna autorità unica Olanda, Giappone (H&W), Francia 22-26 gennaio 2001

Svezia Swedac Ungheria, Italia, Portogallo 6-10 marzo 2000

Svizzera autorità unica Svezia, Irlanda, Norvegia 14-18 agosto 2000

* Il primo Paese del gruppo di visitatori è il coordinatore. Qualora vi sia più di una Autorità di verifica della BPL per i Paesi citati, viene specificato tra parentesi di quale organismo si tratti.

49

La struttura di massima di una VCR tiene conto di tutte le indicazioni riportate nelle monografie OCSE di rilievo in questo contesto (2, 3). La sequenza delle varie fasi della visita è la seguente:

. Giorno 1

Presentazione del sistema nazionale per la BPL da parte del Paese ospitante

- Gestione del programma ispettivo, inclusi i rapporti con l'Autorità Regolatoria/Ricevente.
- Mantenimento della confidenzialità dell'informazione commercialmente rilevante.
- Numerosità del personale operante nel programma, sua qualificazione e suo addestramento.
- Elementi principali del programma di verifica della conformità ai principi di BPL, compresi i rapporti ispettivi.
- Azioni successive alle ispezioni ai CdS ed alle audizioni degli studi.
- Procedure di ricorso.

. Giorni 2-5

Osservazione delle modalità ispettive

- Procedure ispettive.
- Riunione d'apertura.
- Organizzazione del CdS.
- Infrastrutture.
- Strumentazione, materiali, reattivi e campioni.
- Sistemi di saggio.
- Sostanze e sistemi di riferimento.
- Procedure operative standard'
- Esecuzione degli studi.
- Rapporti.
- Conservazione dei documenti.
- Riunione di chiusura.
- Preparazione del rapporto ispettivo.
- Esame degli esiti della VCR e dibattito con l'Autorità di verifica del Paese ospitante.

Lo svolgimento di ogni VCR è stato ispirato dalla più grande flessibilità per quel che riguarda la lingua da impiegare per la migliore comprensione reciproca. Molto spesso a questo fine si è fatto ricorso all'Inglese, ma in alcuni casi è stato necessario servirsi di interpreti. Il rapporto redatto dalla squadra di visitatori al termine della VCR, a sua volta, segue uno schema prestabilito, i cui punti essenziali sono :

. *Gestione*

(Autorità di monitoraggio e quadro normativo, documentazione scritta del programma, informazioni statistiche sul programma).

. *Confidenzialità.*

. *Personale ed addestramento*

(numero degli ispettori, qualifiche necessarie ed addestramento, indipendenza, identificazione durante l'ispezione).

. *Programma di verifica*

(finalità ed estensione, registrazione del CdS, categorie di ispezioni e di audizioni degli studi, accesso ai CdS, procedure per le ispezioni e le audizioni degli studi).

. Azioni necessarie alla ispezioni ed alle audizioni degli studi.

. Procedure di appello.

. Esiti inerenti alla conduzione della ispezione osservata

(preispezioni, riunione di apertura, organizzazione del personale del CdS, programma di assicurazione della qualità, infrastrutture, sistemi biologici e relativi cura, alloggio e contenimento, strumentazione, materiali, reattivi, campioni, sistemi di saggio, sostanze di saggio e di riferimento, procedure operative standard, riunione di chiusura).

. Esiti inerenti alla conduzione delle audizioni degli studi

(esecuzione dello studio, rapporto sui risultati dello studio, conservazione e mantenimento dei documenti e dei materiali, riunione di chiusura).

A valle della VCR e dopo il rientro della squadra di osservatori vanno espletate ulteriori azioni, consistenti essenzialmente nelle fasi seguenti: i) preparazione del rapporto da parte della squadra ispettiva dell'OCSE e suo invio all'Autorità Nazionale visitata (entro tre mesi dalla conclusione della VCR); ii) inserimento nel rapporto dei commenti dell'Autorità Nazionale visitata. Preparazione del rapporto definitivo e suo invio al Segretariato dell'OCSE per la BPL (entro cinque mesi dalla conclusione della VCR); iii) esame dei rapporti pervenuti da parte dell'apposito sottogruppo; iv) valutazione degli esiti complessivi da parte del Gruppo di Lavoro dell'OCSE per la BPL; v) formulazione di suggerimenti e raccomandazioni da parte dell'OCSE a tutti i paesi aderenti al programma di VCR per il conseguimento di una migliore armonizzazione dei programmi nazionali. Va sottolineato che quest'azione in nessun modo costituisce un giudizio formale sul grado di conformità dei programmi nazionali con le Decisioni del Consiglio dell'OCSE sulla BPL'

Conclusioni

La valutazione complessiva degli esiti del programma pilota dell'OCSE per le VCR è ancora in corso di espletamento e si presuppone che possa essere disponibile solo alla fine dell'anno 2002. Per il momento, comunque, è possibile asserire che i maggiori punti critici hanno riguardato le Autorità nazionali visitate, l'operato degli ispettori del Paese ospitante e le

modalità di conduzione delle VCR da parte delle squadre di osservatori, che possono essere così sintetizzati:

. Aspetti critici riguardanti le Autorità Nazionali durante una VCR

- Collegamento tra Autorità nazionali di verifica ed Autorità nazionali riceventi.
- Modalità d'archiviazione.
- Indipendenza dell'Unità per l'Assicurazione di Qualità nei piccoli CdS.
- Numero e qualificazione degli ispettori in relazione alla dimensione dei programmi di verifica.
- Indicazioni su come l'Unità di Assicurazione di Qualità debba condurre le proprie azioni.

. Aspetti critici riguardanti i Gruppi ispettivi durante una VCR

- Esperienza nel campo della verifica del grado di conformità dei principi di BPL da parte dei componenti la squadra di osservatori.
- Risorse economiche adeguate.
- Armonizzazione delle modalità di conduzione delle audizioni degli studi.

51

- Risccontro delle azioni correttive adottate dai CdS a seguito delle osservazioni formulate in precedenti ispezioni.

. Aspetti critici riguardanti le Squadre di visitatori durante una VCR

- Non uniformità dei rapporti preparati dalle Squadre di visitatori.
- Criteri più precisi per la scelta del CdS la cui ispezione va osservata e per le modalità di esame della conduzione delle audizioni degli studi.
- Vicinanza del CdS in relazione al luogo dove si tengono gli incontri iniziali e finali della Squadra di visitatori con l'Autorità nazionale di verifica.
- Insufficienza dei cinque giorni stabiliti per la visita.

A conclusione del processo di valutazione sarà possibile decidere se il programma di VCR dovrà: i) continuare in modo permanente con le stesse modalità della fase pilota; ii) continuare in modo permanente con modifiche sostanziali rispetto alla fase pilota; iii) cessare completamente. Nei primi due casi, è comunque auspicabile che sia prevista un'azione

concertata più direttamente con la Commissione Europea. Non irrilevante, a questo fine, sarà certamente accertare se e in quale misura il programma di VCR abbia apportato significativi miglioramenti nello scambio di dati sulle sostanze chimiche tra i paesi membri dell'OCSE con un abbattimento consistente dei costi affrontati nella gestione di questa materia tale da riassorbire quelli inerenti al programma VCR stesso.

Bibliografia

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997)*. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 1, ENV/MC/CHEM(98)17. Paris: OECD; 1998.
2. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Revised guidance of the conduct of laboratory inspections and study audits*. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 3 (revised), OCDE/GD(95)67. Paris: OECD; 1995.
3. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Guidance for the preparation of GLP inspection reports*. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 9, OCDE/GD(95)114, Paris: OECD; 1995.