

DIRECTIVE 2004/9/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL
du 11 février 2004
concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL)
(Version codifiée)
(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis du Comité économique et social européen ⁽¹⁾,

statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité ⁽²⁾,

considérant ce qui suit:

- (1) La directive 88/320/CEE du Conseil du 7 juin 1988 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ⁽³⁾ a été modifiée de façon substantielle à plusieurs reprises. Il convient, dans un souci de clarté et de rationalité, de procéder à la codification de ladite directive.
- (2) L'application d'un mode d'organisation normalisé et de conditions de planification, d'exécution, d'enregistrement et de diffusion des études de laboratoire pour les essais non cliniques sur produits chimiques visant la protection de l'homme, des animaux et de l'environnement, ci-après dénommés «bonnes pratiques de laboratoire» (BPL), contribue à assurer les États membres de la qualité des résultats d'essais obtenus.
- (3) Dans l'annexe 2 de sa décision du 12 mai 1981 relative à l'acceptation mutuelle des données sur l'évaluation des produits chimiques, le conseil de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a adopté des principes en matière de bonnes pratiques de laboratoire qui sont acceptés dans la Communauté et sont précisés dans la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques ⁽⁴⁾.
- (4) Lors de la réalisation des essais sur les produits chimiques, il est souhaitable de ne pas gaspiller les ressources en main-d'œuvre spécialisée et en laboratoires d'essai par la nécessité de reproduire les essais en raison de différences existant entre les pratiques de laboratoires des différents États membres. Cela vaut, en particulier, pour la protection des animaux, qui exige que le nombre d'expériences effectuées sur ceux-ci soit limité conformément à la directive 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres, relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques ⁽⁵⁾. La reconnaissance mutuelle des résultats d'essais obtenus à l'aide de méthodes normalisées et reconnues est une condition essentielle de la réduction du nombre des expériences exécutées dans ce domaine.
- (5) Pour faire en sorte que les résultats d'essais émanant des laboratoires d'un État membre soient également reconnus par les autres États membres, il est nécessaire de prévoir un système harmonisé de vérification des études et d'inspection des laboratoires, permettant d'assurer que ces derniers travaillent dans le respect des BPL.
- (6) Il convient que les États membres désignent les autorités chargées d'exercer le contrôle de conformité aux BPL.
- (7) Un comité constitué de membres nommés par les États membres aiderait la Commission dans l'application technique de la présente directive et participerait à ses efforts visant à encourager la libre circulation des marchandises par la reconnaissance mutuelle, par les États membres, des procédures de contrôle de la conformité aux BPL. Il y a lieu d'utiliser à cette fin le comité institué par la directive 67/548/CEE du Conseil du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses ⁽⁶⁾.
- (8) Ledit comité peut non seulement aider la Commission dans l'application de la présente directive, mais aussi contribuer à l'échange d'informations et d'expériences dans ce domaine.

⁽¹⁾ JO C 85 du 8.4.2003, p. 137.

⁽²⁾ Avis du Parlement européen du 1^{er} juillet 2003 (non encore paru au Journal officiel) et décision du Conseil du 20 janvier 2004.

⁽³⁾ JO L 145 du 11.6.1988, p. 35. Directive modifiée en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1882/2003 du Parlement européen et du Conseil (JO L 284 du 31.10.2003, p. 1).

⁽⁴⁾ Voir page 44 du présent Journal officiel.

⁽⁵⁾ JO L 358 du 18.12.1986, p. 1.

⁽⁶⁾ JO 196 du 16.8.1967, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par le règlement (CE) n° 807/2003 (JO L 122 du 16.5.2003, p. 36).

- (9) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en œuvre de la présente directive en conformité avec la décision 1999/468/CE du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission ⁽¹⁾.
- (10) La présente directive ne doit pas porter atteinte aux obligations des États membres en ce qui concerne les délais de transposition des directives indiqués à l'annexe II, partie B,

ONT ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

1. La présente directive s'applique à l'inspection et à la vérification du mode d'organisation et des conditions de planification, d'exécution, d'enregistrement et de diffusion des études de laboratoire pour les essais non cliniques effectués à des fins réglementaires sur tous les produits chimiques (tels que cosmétiques, produits chimiques industriels, médicaments, additifs alimentaires, additifs pour l'alimentation animale, pesticides) et destinés à l'évaluation des effets de ces produits sur l'homme, les animaux et l'environnement.
2. Aux fins de la présente directive, on entend par bonnes pratiques de laboratoires (BPL) les pratiques de laboratoire appliquées conformément aux principes énoncés dans la directive 2004/10/CE.
3. La présente directive ne concerne pas l'interprétation et l'évaluation des résultats d'essais.

Article 2

1. Selon la procédure prévue à l'article 3, les États membres contrôlent la conformité aux BPL de tout laboratoire d'essai situé sur leur territoire et déclarant appliquer les BPL pour la réalisation d'essais sur des produits chimiques.
2. Lorsque les dispositions du paragraphe 1 ont été respectées et que les résultats de l'inspection et de la vérification sont satisfaisantes, l'État membre en question peut se porter garant de la déclaration d'un laboratoire qui affirme que lui-même et les essais effectués par lui sont en conformité avec les BPL, en utilisant la formule «évaluation de la conformité aux BPL selon la directive 2004/9/CE, effectuée le ... (date)».

Article 3

1. Les États membres désignent les autorités chargées de l'inspection des laboratoires situés sur leur territoire et de la vérification des études effectuées par des laboratoires pour évaluer la conformité aux BPL.

2. Les autorités visées au paragraphe 1 inspectent les laboratoires et vérifient les études conformément aux dispositions de l'annexe I.

Article 4

1. Chaque année, les États membres établissent un rapport relatif à l'application des BPL sur leur territoire.

Ce rapport contient une liste des laboratoires inspectés, la date à laquelle ces inspections ont été faites et un bref résumé des conclusions des inspections.

2. Les rapports sont transmis à la Commission annuellement, au plus tard le 31 mars. La Commission les communique au comité visé à l'article 7, paragraphe 1. Celui-ci peut demander des informations en plus des éléments mentionnés au paragraphe 1 du présent article.

3. Les États membres veillent à ce que les informations commercialement sensibles et les autres informations confidentielles auxquelles ils ont accès du fait de leurs activités de contrôle de conformité aux BPL ne soient communiquées qu'à la Commission, aux autorités nationales réglementaires et aux autorités désignées, ainsi qu'à l'organisme finançant un laboratoire ou une étude et directement concerné par une inspection ou une vérification d'études déterminée.

4. Les noms des laboratoires soumis à une inspection par une autorité désignée, la position de ces dernières en ce qui concerne la conformité aux BPL et les dates auxquelles les inspections de laboratoire ou les vérifications d'études ont été effectuées ne sont pas considérés comme confidentiels.

Article 5

1. Sans préjudice de l'article 6, les résultats des inspections de laboratoires et des vérifications d'études effectuées par un État membre aux fins de la conformité aux BPL lient les autres États membres.

2. Lorsqu'un État membre estime qu'un laboratoire situé sur son territoire et déclarant respecter les BPL ne s'y conforme pas en réalité, au point que l'intégrité ou l'authenticité des études que celui-ci effectue risquent d'être compromises, il en informe immédiatement la Commission. Celle-ci en informe les autres États membres.

Article 6

1. Lorsqu'un État membre est fondé à estimer qu'un laboratoire situé dans un autre État membre et déclarant respecter les BPL n'a pas effectué un certain essai conformément à celles-ci, il peut solliciter des informations complémentaires de la part de cet État membre et demander notamment une vérification d'études, éventuellement accompagnée d'une nouvelle inspection.

⁽¹⁾ JO L 184 du 17.7.1999, p. 23.

Au cas où les États membres ne parviendraient pas à un accord, ils en informent immédiatement les autres États membres et la Commission en précisant les motifs de leur décision.

2. La Commission examine dans les meilleurs délais les raisons avancées par les États membres au sein du comité visé à l'article 7, paragraphe 1; elle prend ensuite les mesures appropriées, selon la procédure visée à l'article 7, paragraphe 2. À cet égard, elle peut demander l'avis d'experts appartenant aux autorités désignées des États membres.

3. Si la Commission estime nécessaire d'apporter des modifications à la présente directive afin de régler les questions évoquées au paragraphe 1, elle engage la procédure visée à l'article 7, paragraphe 2, en vue de l'adoption de ces modifications.

Article 7

1. La Commission est assistée par le comité institué par l'article 29 de la directive 67/548/CEE, dénommé ci-après «comité».

2. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 5 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

3. La période prévue à l'article 5, paragraphe 6, de la décision 1999/468/CE est fixée à trois mois.

4. Le comité adopte son règlement intérieur.

Article 8

1. Le comité peut examiner toute question que lui soumet son président de sa propre initiative ou à la demande d'un représentant d'un État membre et qui porte sur l'application de la présente directive, notamment en ce qui concerne:

— la coopération entre les autorités désignées par les États membres quant aux aspects techniques et administratifs liés à l'application des BPL, et

— l'échange d'informations sur la formation des inspecteurs.

2. Les modifications nécessaires pour l'adaptation, compte tenu du progrès technique, de la formule visée à l'article 2, paragraphe 2, et de l'annexe I sont arrêtées selon la procédure visée à l'article 7, paragraphe 2.

Article 9

La directive 88/320/CEE est abrogée, sans préjudice des obligations des États membres en ce qui concerne les délais de transposition figurant à l'annexe II, partie B.

Les références faites à la directive abrogée s'entendent comme faites à la présente directive et sont à lire selon le tableau de correspondance figurant à l'annexe III.

Article 10

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 11

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Strasbourg, le 11 février 2004.

Par le Parlement européen

Le président

P. COX

Par le Conseil

Le président

M. McDOWELL

ANNEXE I

Les dispositions pour l'inspection et la vérification des BPL qui figurent aux parties A et B sont celles qui figurent respectivement aux annexes I (Guides pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire) et II (Directives pour la conduite d'inspections d'installation d'essais et de vérifications d'études) de la décision-recommandation du Conseil de l'OCDE sur la conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire [C(89) 87 (final)] du 2 octobre 1989, telles que révisées par la décision du Conseil de l'OCDE modifiant les annexes de la décision-recommandation du Conseil sur le respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire [C(95) 8 (final)] du 9 mars 1995.

PARTIE A

GUIDES RÉVISÉS POUR LES SYSTÈMES DE VÉRIFICATION DU RESPECT DES BPL

Afin de faciliter l'acceptation mutuelle des données d'essai obtenues en vue de leur soumission aux autorités responsables des pays membres de l'OCDE, il est essentiel d'harmoniser dans une certaine mesure les systèmes adoptés afin de vérifier la conformité aux BPL, leur équivalence, leur qualité et leur rigueur. Cette partie de la présente annexe a pour objet de fournir aux États membres des conseils pratiques et détaillés sur la structure, les dispositifs et les systèmes qu'ils doivent adopter pour élaborer les programmes nationaux de vérification du respect des BPL, de manière à ce que leurs programmes soient acceptables à l'échelon international.

Il est entendu que les États membres adopteront des principes de BPL et établiront des systèmes de vérification, conformément aux pratiques légales et administratives en vigueur dans leur pays et aux priorités fixées pour certaines questions telles que les catégories de produits chimiques et les types d'essais entrant dans le domaine d'application, initial et ultérieur, de ces mesures. Étant donné que les États membres peuvent établir plus d'une autorité chargée de contrôler la conformité aux BPL en raison du cadre juridique qu'ils ont instauré en vue du contrôle des produits chimiques, il se peut que plus d'un programme de respect des BPL soit établi. Les conseils formulés dans les alinéas suivants valent, le cas échéant, pour chacune de ces autorités et chaque programme de mise en conformité.

Définitions de termes

Les définitions des termes données dans les «principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire» adoptés par l'article 1^{er} de la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil sont applicables à cette partie de la présente annexe. S'y ajoutent les définitions suivantes:

- principes de BPL: principes de bonnes pratiques de laboratoire compatibles avec les principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire, tels qu'ils sont adoptés par l'article 1^{er} de la directive 2004/10/CE,
- vérification du respect des BPL: inspection périodique d'installations d'essais et/ou vérification d'études réalisées afin de s'assurer du respect des principes de BPL,
- programme (national) de respect des BPL: dispositif particulier établi par un État membre pour vérifier le respect des BPL par les installations d'essais situées sur son territoire, au moyen d'inspections et de vérifications d'études,
- autorité (nationale) de vérification en matière de BPL: organisme créé dans un État membre pour contrôler le respect des BPL par les installations d'essais situées sur son territoire et remplir d'autres fonctions du même ordre relatives aux BPL, qui pourront être définies au niveau national. Il est entendu que plusieurs organismes de ce type peuvent être créés dans un État membre,
- inspection d'installation d'essais: examen sur place des procédures et des méthodes appliquées dans l'installation d'essais afin d'évaluer le degré de conformité aux principes de BPL. Au cours des inspections, la structure administrative et les modes opératoires normalisés de l'installation d'essais sont examinés, le personnel technique d'encadrement est interviewé, la qualité ainsi que l'intégrité des données obtenues par l'installation sont évaluées, et il en est rendu compte dans un rapport,
- vérification d'étude: comparaison des données brutes et des rapports qui y sont associés avec le rapport provisoire ou final, en vue de déterminer si les données brutes ont été notifiées avec exactitude, de vérifier si les essais ont été menés conformément au plan d'étude et aux modes opératoires normalisés, d'obtenir des informations complémentaires ne figurant pas dans le rapport, et d'établir si les méthodes utilisées pour obtenir les données ne risquaient pas d'entacher leur validité,
- inspecteur: personne qui réalise l'inspection de l'installation d'essais et la vérification d'étude pour le compte de l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL,
- degré de conformité aux BPL: degré d'adhésion aux principes de BPL d'une installation d'essais, qui est évalué par l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL,
- autorité réglementaire: organisme national ayant juridiquement compétence pour les questions touchant au contrôle des produits chimiques.

*Composantes des systèmes de vérification du respect des BPL**Administration*

Un programme (national) de respect des BPL doit relever des compétences d'un organisme constitué dans les règles, ayant une identité juridique, pourvu d'un personnel adéquat et fonctionnant dans un cadre administratif bien précis.

Les États membres doivent:

- s'assurer que l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL est directement responsable des activités menées par une «équipe» appropriée d'inspecteurs, ayant les compétences techniques et scientifiques nécessaires, ou est responsable en dernier ressort des activités de ladite «équipe»,
- publier les documents concernant l'adoption des principes de BPL sur leur territoire,
- publier des documents fournissant des informations détaillées sur le programme (national) de respect des BPL, y compris des informations sur le cadre juridique ou administratif de ce programme et des références aux lois promulguées, aux textes normatifs (règlements, codes d'usage, par exemple), aux manuels d'inspection, aux notes d'orientation, à la périodicité des inspections et/ou critères retenus pour en établir le calendrier, etc.,
- conserver des archives sur les inspections d'installations d'essais (et leur degré de conformité aux BPL), et les vérifications d'études, à des fins tant nationales qu'internationales.

Confidentialité

Les autorités (nationales) de vérification en matière de BPL ont accès à des informations ayant une valeur commerciale et, éventuellement, peuvent même avoir besoin de retirer d'une installation d'essais des documents sensibles sur le plan commercial, ou s'y référer de façon détaillée dans leurs rapports.

Les États membres doivent:

- prendre des dispositions appropriées pour empêcher toute divulgation, non seulement par les inspecteurs mais aussi par toute autre personne ayant accès à des informations confidentielles du fait d'activités de vérification de la conformité aux BPL,
- s'assurer que, excepté le cas où toutes les informations sensibles sur le plan commercial et confidentiel ont été retirées, les rapports d'inspections des installations d'essais et de vérifications d'études ne sont mis à la disposition que des autorités réglementaires et, le cas échéant, des installations d'essais inspectées ou concernées par les vérifications d'études et/ou des commettants des études.

Personnel et formation

Les autorités (nationales) de vérification en matière de BPL doivent:

- s'assurer qu'il y a un nombre suffisant d'inspecteurs.

Le nombre d'inspecteurs requis dépend:

- a) du nombre d'installations d'essais incluses dans le programme (national) de respect des BPL;
 - b) de la périodicité à laquelle le degré de conformité des installations d'essais doit être évalué;
 - c) du nombre et de la complexité des études entreprises par ces installations d'essais;
 - d) du nombre d'inspections ou de vérifications particulières, expressément demandées par les autorités réglementaires,
- s'assurer que les inspecteurs possèdent des qualifications suffisantes et une formation adéquate.
- Les inspecteurs doivent avoir des qualifications et une expérience pratique dans l'ensemble des disciplines intéressant les essais de produits chimiques. Les autorités (nationales) de vérification en matière de BPL doivent:
- a) faire en sorte que des dispositions soient prises pour donner une formation appropriée aux inspecteurs de BPL, compte tenu des qualifications et de l'expérience de chacun;
 - b) encourager les consultations, y compris les activités conjointes de formation, le cas échéant, avec le personnel des autorités (nationales) de vérification en matière de BPL des autres pays membres de l'OCDE en vue de favoriser l'harmonisation, au niveau international, de l'interprétation et de l'application des principes relatifs aux BPL et de la vérification du respect de ses principes,
- s'assurer que le personnel d'inspection, y compris les experts employés sous contrat, n'a pas un intérêt financier ou autre dans les installations d'essais inspectées, les études vérifiées ou dans les entreprises participant au financement de ces études,
 - fournir aux inspecteurs un moyen approprié d'identification (par exemple, une carte d'identité).

Les inspecteurs peuvent:

- faire partie du personnel permanent de l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL,
- faire partie du personnel permanent d'un organisme distinct de l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL, ou
- être employés sous contrat, ou sous une autre forme, par l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL pour réaliser des inspections d'installations d'essais ou des vérifications d'études.

Dans ces deux derniers cas, l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL doit avoir en dernier ressort la responsabilité de déterminer le degré de conformité aux BPL des installations d'essais et la qualité et l'acceptabilité d'une vérification d'étude, et de prendre toute mesure pouvant s'avérer nécessaire, compte tenu des résultats des inspections d'installations d'essais ou des vérifications d'études.

Programmes (nationaux) de respect des BPL

La vérification du respect des BPL vise à établir si les installations d'essais ont appliqué, pour la conduite de leurs études, les principes de bonnes pratiques de laboratoire et s'ils sont en mesure de garantir une qualité suffisante pour les données obtenues. Comme cela est indiqué ci-dessus, les États membres doivent publier des informations détaillées sur leurs programmes (nationaux) de mise en conformité aux BPL. Ces informations doivent entre autres:

- définir la portée et l'ampleur du programme.

Un programme (national) de respect des BPL peut porter seulement sur une gamme restreinte de produits chimiques, par exemple les produits chimiques industriels, les pesticides, les produits pharmaceutiques, etc., ou peut inclure tous les produits chimiques. La portée du contrôle doit être précisée en ce qui concerne tant les catégories de produits chimiques que les types d'essais en faisant l'objet, qui peuvent être notamment physiques, chimiques, toxicologiques et/ou écotoxicologiques,

- donner une indication sur le mécanisme par lequel les installations d'essais sont inscrites au programme de respect des BPL.

L'application des principes de BPL aux données concernant l'innocuité des produits pour la santé et l'environnement, qui ont été obtenues à des fins réglementaires, peut être obligatoire. Il convient de mettre en place une procédure en vertu de laquelle les installations d'essais pourront faire vérifier par l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL compétente, leur conformité aux BPL,

- contenir des informations sur les catégories d'inspections d'installations d'essais et de vérifications d'études.

Un programme (national) de respect des BPL doit comprendre:

- a) des dispositions appropriées pour des inspections d'installations d'essais. Ces inspections comprennent à la fois une inspection générale de l'installation d'essais et la vérification d'une ou de plusieurs études en cours ou déjà achevées;
- b) des dispositions appropriées pour des inspections d'installations d'essais et vérifications d'études spéciales faites à la demande d'une autorité réglementaire, par exemple les inspections et les vérifications déclenchées par une demande formulée à la suite de la soumission des données à une autorité réglementaire,

- définir les pouvoirs des inspecteurs quant à leur accès aux installations d'essais et aux données détenues par ceux-ci (y compris aux spécimens, aux modes opératoires normalisés, à toute autre documentation, etc.).

Si les inspecteurs ne veulent pas le plus souvent pénétrer dans les installations d'essais contre le gré de la direction de l'installation, il peut se produire que l'accès à l'installation d'essais et aux données soit essentiel pour protéger la santé publique ou l'environnement. Les pouvoirs, dont dispose l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL, doivent être définis pour de telles circonstances,

- décrire les procédures d'inspection d'installation d'essais et de vérification d'études pour contrôler la conformité aux BPL.

La documentation doit indiquer les méthodes qui seront employées pour examiner à la fois la structure administrative et les conditions dans lesquelles les études sont préparées, réalisées, contrôlées et enregistrées. Les directives applicables à ces procédures figurent dans la partie B de cette annexe,

- décrire les mesures susceptibles d'être prises dans le cadre du suivi des inspections d'installations d'essais et vérifications d'études.

Suivi des inspections d'installations d'essais et des vérifications d'études

Lorsqu'une inspection d'installation d'essais ou de vérification d'étude a été achevée, l'inspecteur doit établir un rapport écrit sur ses conclusions.

Les États membres doivent prendre des mesures lorsque des écarts par rapport aux principes de BPL sont constatés pendant ou après une inspection d'installation d'essais ou une vérification d'étude. Ces mesures doivent être décrites dans des documents émanant de l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL.

Si une inspection d'installation d'essais ou une vérification d'étude ne révèle que des écarts mineurs par rapport aux principes de BPL, l'installation est tenue de rectifier de tels écarts mineurs. L'inspecteur peut avoir besoin, à un moment opportun, de retourner sur les lieux pour vérifier que des rectifications ont été apportées.

Si aucun écart n'est constaté, ou seulement un écart mineur, les autorités (nationales) de vérification en matière de BPL peuvent:

- publier une déclaration indiquant que l'installation d'essais a été inspectée et que son fonctionnement a été estimé conforme aux principes de BPL. La date de l'inspection doit y figurer, et, le cas échéant, les catégories d'essais inspectés dans l'installation d'essais à ce moment-là devront être inclus; ces déclarations peuvent être utilisées pour fournir des informations aux autorités (nationales) de vérification en matière de BPL dans d'autres pays membres de l'OCDE,

et/ou

- communiquer à l'autorité réglementaire qui a demandé la vérification d'étude, un rapport détaillé sur les conclusions.

Quand de graves écarts sont constatés, les mesures que peuvent prendre les autorités (nationales) de vérification en matière de BPL dépendent des circonstances particulières à chaque cas et des dispositions légales ou administratives en vertu desquelles le contrôle de la mise en conformité aux BPL a été institué dans chaque pays. Sans qu'elles ne se limitent à cela, les mesures susceptibles d'être prises consistent notamment à:

- publier une déclaration fournissant des détails sur les défaillances ou les anomalies constatées et susceptibles d'altérer la validité des études conduites dans l'installation d'essais,
- publier une recommandation à l'intention de l'autorité réglementaire de rejeter une étude,
- suspendre les inspections ou les vérifications d'études d'une installation d'essais et, par exemple, lorsque cela est possible sur le plan administratif, exclure l'installation d'essais du programme (national) de respect des BPL ou de toute liste ou de tout registre existants d'installations d'essais soumises aux inspections en matière de BPL,
- exiger qu'une déclaration indiquant de façon détaillée les écarts soit jointe aux rapports d'études spécifiques,
- introduire une action devant les tribunaux, dès lors que la situation le justifie et que les procédures légales ou administratives le permettent.

Procédures d'appel

Les problèmes ou les divergences de vues surgissant entre les inspecteurs et la direction des installations d'essais sont normalement résolus pendant l'inspection de l'installation d'essais ou la vérification d'étude. Toutefois, il n'est pas toujours possible de parvenir à un accord. Il faut faire en sorte qu'il existe une procédure donnant la possibilité à l'installation d'essais d'exposer son point de vue concernant les conclusions d'une inspection d'installation d'essais ou d'une vérification d'étude en vue de contrôler la conformité aux BPL, et/ou les mesures que l'autorité de vérification en matière de BPL se propose de prendre.

PARTIE B

DIRECTIVES RÉVISÉES POUR LA CONDUITE D'INSPECTIONS D'INSTALLATIONS D'ESSAIS ET DE VÉRIFICATIONS D'ÉTUDES

Introduction

L'objet de cette partie de la présente annexe est d'énoncer des directives mutuellement acceptables par les pays membres de l'OCDE, pour la conduite d'inspections d'installations d'essais et de vérifications d'études. Elle traite principalement des inspections d'installations d'essais, auxquelles se consacrent en grande partie les inspecteurs chargés de vérifier la conformité aux BPL. Les inspections d'installations d'essais comportent le plus souvent une vérification d'étude ou «examen»; ces vérifications d'études devront aussi être menées de temps à autre, à la demande, par exemple, d'une autorité réglementaire. On trouvera à la fin de la présente annexe des indications d'ordre général sur la conduite de vérifications d'études.

Les inspections d'installations d'essais visent à déterminer le degré de conformité des installations d'essais et des études aux principes de BPL et à vérifier l'intégrité des données pour s'assurer que les résultats obtenus sont d'une qualité suffisante pour que les autorités nationales réglementaires puissent procéder à une évaluation et prendre des décisions. Les inspections donnent lieu à l'établissement de rapports qui décrivent le degré de conformité des installations d'essais aux principes de BPL. Les installations d'essais doivent être inspectées de façon régulière sur une base routinière afin que l'on puisse constituer et tenir à jour des dossiers sur le respect des BPL par des installations d'essais.

De plus amples précisions sur la plupart des points soulevés dans la présente partie de l'annexe peuvent être obtenues en se référant aux documents consensus sur les BPL de l'OCDE (par exemple sur le rôle et les responsabilités du directeur d'étude).

Définitions de termes

Les définitions de termes dans les «principes de l'OCDE de BPL» adoptés à l'article 1^{er} de la directive 2004/10/CE et dans la partie A de la présente annexe s'appliquent à cette partie.

Inspections d'installation d'essais

Des inspections visant à vérifier le respect des principes de BPL peuvent être effectuées dans toute installation d'essais où sont obtenues, à des fins de réglementation, des données sur l'innocuité des produits pour la santé et l'environnement. Les inspecteurs peuvent être tenus de vérifier les données relatives aux propriétés physiques, chimiques, toxicologiques ou écotoxicologiques d'une substance ou d'une préparation. Dans certains cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide de spécialistes de disciplines particulières.

Compte tenu de la grande diversité des installations (s'agissant tant de l'agencement des locaux que de la structure administrative) et des différents types d'études rencontrés lors des inspections, le jugement des inspecteurs chargés d'évaluer le degré et l'ampleur de la conformité aux principes de BPL est essentiel. Il n'en reste pas moins que les inspecteurs doivent s'efforcer d'adopter une démarche uniforme pour évaluer si dans le cas d'une installation d'essais précise ou d'une étude particulière un degré de conformité adéquat est atteint pour chaque principe de BPL.

Dans les sections suivantes, des directives sont données sur les divers aspects de l'installation d'essais, y compris à son personnel et aux procédures qui sont susceptibles d'être examinées par les inspecteurs. Dans chacune des sections, l'objet visé est indiqué et les points précis qui pourraient faire l'objet d'un examen lors d'une inspection d'installation d'essais sont énumérés à titre d'exemple. Ces listes ne se veulent pas exhaustives et ne doivent pas être considérées comme telles.

Les inspecteurs ne doivent pas se préoccuper du plan scientifique de l'étude, ni de l'interprétation des résultats obtenus dans les études portant sur les risques pour la santé humaine et l'environnement. Ces questions sont du ressort des autorités réglementaires auxquelles les données sont soumises à des fins de réglementation.

Les inspections d'installations d'essais et les vérifications d'études perturbent inévitablement les activités normales des installations d'essais. Les inspecteurs doivent donc effectuer leur travail de façon méthodique et selon un plan soigneusement établi, et dans la mesure du possible, tenir compte des souhaits de la direction de l'installation d'essais quant aux heures auxquelles ils peuvent se rendre dans certaines parties de l'installation.

Lors des inspections d'installations d'essais et vérifications d'études, les inspecteurs ont accès à des données confidentielles ayant une valeur commerciale. Il est indispensable qu'ils veillent à ce que ces informations ne soient vues que par le personnel autorisé. Leurs obligations à cet égard auront été définies dans leur programme (national) de vérification du respect des BPL.

Procédures d'inspection

Préinspection

Objet: faire connaître à l'inspecteur l'installation soumise à inspection, notamment sa structure administrative, l'agencement de ses locaux et l'éventail des études qui y sont effectuées.

Avant d'effectuer une inspection d'installation d'essais ou une vérification d'étude, les inspecteurs doivent se familiariser avec l'installation qu'ils vont visiter. Ils doivent passer en revue toutes les informations existantes sur l'installation. Ces informations peuvent comprendre des rapports d'inspection antérieurs, un plan des locaux, des organigrammes, des rapports d'étude, des protocoles d'essai, ainsi qu'un curriculum vitae (CV) du personnel. Ces documents apporteront des renseignements sur:

- la nature, les dimensions et l'agencement de l'installation,
- l'éventail des études susceptibles d'être rencontrées au cours de l'inspection, et
- la structure administrative de l'installation.

Les inspecteurs doivent noter en particulier les carences éventuelles des inspections d'installations d'essais précédentes. Lorsqu'aucune inspection d'installation d'essais n'a été réalisée auparavant, il est possible d'effectuer une visite de préinspection afin d'obtenir les renseignements pertinents.

Les installations d'essais peuvent être informées de la date et de l'heure d'arrivée des inspecteurs, de l'objectif et de la durée prévue de la visite d'inspection. Les installations d'essais pourront ainsi veiller à ce que le personnel concerné soit présent et que la documentation appropriée soit disponible. Dans les cas où des documents ou dossiers particuliers doivent être examinés, il peut être utile d'en informer l'installation d'essais à l'avance afin que celle-ci puisse les communiquer immédiatement à l'inspecteur au cours de sa visite.

Réunion préliminaire

Objet: informer la direction et le personnel de l'installation des raisons de l'inspection d'installation d'essais ou de la vérification d'étude qui va avoir lieu et identifier les secteurs de l'installation, les études choisies pour vérification, les documents et les membres du personnel susceptibles d'être concernés.

Les détails administratifs et pratiques d'une inspection d'installation d'essais ou d'une vérification d'étude doivent être examinés avec la direction de l'installation au début de la visite. À la réunion préliminaire, les inspecteurs doivent:

- présenter dans leurs grandes lignes l'objet et la portée de leur visite,
- indiquer la documentation dont ils ont besoin pour procéder à l'inspection de l'installation d'essais, telle que listes des études en cours et terminées, plans des études, modes opératoires normalisés, rapports d'étude, etc. C'est à ce stade qu'il convient de décider de l'accès aux documents pertinents et, le cas échéant, de prendre des dispositions permettant leur reproduction,
- demander des précisions ou des informations sur la structure administrative (organisation) et le personnel de l'installation,
- demander des informations sur la conduite d'études qui ne sont pas soumises aux BPL dans les secteurs de l'installation d'essais où sont menées des études de BPL,
- procéder à une première détermination des parties de l'installation d'essais concernées par l'inspection d'installation d'essais,
- décrire les documents et spécimens qui seront nécessaires pour l'étude (les études) en cours ou terminée(s) sélectionnée(s) en vue d'une vérification d'étude,
- indiquer qu'une réunion de clôture aura lieu à la fin de l'inspection.

Avant de mener plus loin une inspection d'installation d'essais, il est souhaitable que l'inspecteur prenne contact avec le service de l'installation chargé de l'assurance qualité (AQ).

En règle générale, les inspecteurs trouvent utile d'être accompagnés par un membre du service interne chargé de l'assurance qualité lors de la visite d'une installation.

Les inspecteurs peuvent éventuellement demander qu'une pièce leur soit réservée pour examiner les documents, et pour d'autres activités.

Organisation et personnel

Objet: déterminer si l'installation d'essais dispose d'un personnel qualifié, de ressources en personnel et de services de soutien suffisants pour la diversité et le nombre des études entreprises; vérifier que la structure administrative est appropriée et que la direction a mis en place pour son personnel une politique de formation et de surveillance sanitaire, adaptée aux études entreprises dans l'installation.

La direction doit être invitée à fournir certains documents, tels que:

- un plan des locaux,
- les organigrammes de la gestion de l'installation et de son organisation au plan scientifique,
- les CV du personnel impliqué dans la (les) catégorie(s) d'études choisies pour vérification,
- la (les) liste(s) des études en cours et terminées ainsi que les informations sur la nature de l'étude, les dates de début et d'achèvement, les systèmes d'essai, les méthodes d'application de la substance d'essai et le nom du directeur d'étude,
- la politique suivie en matière de surveillance sanitaire du personnel,
- des descriptions de tâches, ainsi que des dossiers sur les programmes de formation du personnel,
- un index des modes opératoires normalisés de l'installation,
- les modes opératoires normalisés spécifiques en rapport avec les études ou les procédures inspectées ou vérifiées,
- la (les) liste(s) des directeurs d'études et des commettants impliqués dans les études vérifiées.

L'inspecteur doit vérifier, en particulier:

- les listes des études en cours et terminées pour évaluer le volume des travaux entrepris par l'installation d'essais,
- l'identité et les qualifications des directeurs d'étude, du responsable du service d'assurance qualité, ainsi que celles d'autres membres du personnel,
- l'existence de modes opératoires normalisés pour tous les domaines d'essai pertinents.

Programme d'assurance qualité

Objet: déterminer si la direction dispose de systèmes appropriés pour s'assurer que les études sont conduites en accord avec les principes de BPL.

Le responsable du service «assurance qualité» doit être invité à faire la démonstration des systèmes et des méthodes prévues pour l'inspection et la vérification de la qualité des études, ainsi que du système utilisé pour enregistrer les observations effectuées lors de la vérification de la qualité. Les inspecteurs doivent vérifier:

- les qualifications du responsable AQ et de tout le personnel du service placé sous sa direction,
- l'indépendance du service AQ par rapport au personnel participant aux études,
- la façon dont le service AQ programme et effectue les inspections, et dont il vérifie les phases critiques relevées dans une étude, ainsi que les ressources disponibles pour les activités d'inspection et de vérification de la qualité,
- les dispositions prévues pour assurer la vérification sur la base d'échantillons dans le cas où la durée des études est si brève qu'il est impossible de vérifier chacune d'entre elles,
- l'ampleur et la précision des vérifications d'assurance qualité lors de la réalisation pratique de l'étude,
- l'ampleur et la précision des vérifications d'assurance qualité appliquées aux tâches courantes de l'installation d'essais,
- les procédures d'assurance qualité applicables à la vérification du rapport final, afin de veiller à ce que celui-ci soit conforme aux données brutes,
- la notification à la direction, par le service AQ, des problèmes de nature à altérer la qualité ou l'intégrité d'une étude,
- les mesures prises par le service AQ lorsque des écarts sont constatés,
- le rôle de l'AQ (le cas échéant) dans le cas où des études sont effectuées en partie ou en totalité dans des laboratoires sous-traitants,
- la contribution (le cas échéant) du service AQ à l'examen, la révision et la mise à jour des modes opératoires normalisés.

Installations

Objet: déterminer si les dimensions, l'agencement et la localisation de l'installation d'essais, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, lui permettent de répondre aux exigences des études entreprises.

L'inspecteur doit vérifier:

- que l'agencement de l'installation permet une séparation suffisante des différentes activités de manière que, par exemple, les substances d'essai, les animaux, les régimes alimentaires, les spécimens pathologiques, etc., d'une étude ne puissent être confondus avec ceux d'une autre,
- qu'il existe des procédures de contrôle et de surveillance des conditions d'environnement et qu'elles opèrent convenablement dans les zones les plus importantes, comme l'animalerie et les autres salles réservées aux systèmes d'essai biologiques, les aires de stockage des substances d'essai et les secteurs de laboratoires,
- que l'entretien général des diverses installations est suffisant et qu'il existe des procédures de lutte contre les parasites, en cas de besoin.

Soin, logement et confinement des systèmes d'essai biologiques

Objet: déterminer si, dans le cas d'études sur les animaux ou d'autres systèmes d'essai biologiques, l'installation d'essais dispose d'un équipement approprié et des conditions suffisantes pour assurer leur soin, leur logement et leur confinement, de manière à prévenir le stress et autres problèmes qui pourraient affecter les systèmes d'essai et donc la qualité des données.

Une installation d'essais peut réaliser des études nécessitant diverses espèces animales ou végétales ainsi que des systèmes microbiologiques ou d'autres systèmes cellulaires ou intracellulaires. Le type de systèmes d'essai utilisé détermine les aspects relatifs aux soins, au logement et au confinement que l'inspecteur doit vérifier. En se fiant à son jugement, l'inspecteur vérifie selon les systèmes d'essai:

- que les installations sont adaptées aux systèmes d'essai biologiques utilisés et aux exigences de l'essai à effectuer,
- que des dispositions sont prévues pour mettre en quarantaine les animaux et les végétaux introduits dans l'installation, et qu'elles fonctionnent de manière satisfaisante,

- que des dispositions sont prévues pour isoler les animaux (ou les autres éléments d'un système d'essai, le cas échéant) dont on sait ou dont on soupçonne qu'ils sont malades ou porteurs de maladies,
- qu'un contrôle et des registres appropriés sur la santé, le comportement ou d'autres aspects, en fonction des caractéristiques du système d'essai soient prévus,
- que l'équipement destiné à assurer les conditions d'environnement requises pour chaque système d'essai biologique est adéquate, bien entretenu et efficace,
- que les cages pour animaux, râteliers, réservoirs et autres récipients, ainsi que les autres équipements accessoires sont maintenus dans un état de propreté suffisant,
- que les analyses visant à vérifier les conditions d'environnement et les systèmes de soutien sont effectuées de la façon requise,
- qu'il existe des dispositifs pour l'enlèvement et l'évacuation des déchets animaux et des résidus des systèmes d'essai et que ces dispositifs sont utilisés de façon à réduire au minimum l'infestation par les parasites, les odeurs, les risques de maladies et la contamination de l'environnement,
- que des aires de stockage sont prévues pour les aliments pour animaux ou des produits équivalents, pour tous les systèmes d'essai; que ces aires ne sont pas utilisées pour stocker d'autres matériaux tels que substances d'essai, produits chimiques de lutte contre les parasites ou désinfectants, et qu'elles sont séparées des zones abritant les animaux ou les autres systèmes d'essai biologiques,
- que les aliments et les litières stockés doivent être à l'abri de conditions néfastes d'environnement, d'infestation et de contamination.

Appareils, matériaux, réactifs et spécimens

Objet: déterminer si l'installation d'essais dispose d'appareils en bon état de marche, convenablement situés, en quantité suffisante et de capacité adéquate pour répondre aux exigences des essais qui y sont effectués et s'assurer que: les matériaux, les réactifs et les spécimens sont correctement étiquetés, utilisés et stockés.

L'inspecteur doit vérifier:

- que les appareils sont propres et en bon état de marche,
- que des registres ont été tenus sur le fonctionnement, l'entretien, la vérification, l'étalonnage et la validation des équipements et des appareils de mesure (y compris des systèmes informatiques),
- que les matériaux et les réactifs chimiques sont correctement étiquetés et stockés à la bonne température et que les dates d'expiration sont respectées. Les étiquettes des réactifs devraient en indiquer l'origine, la nature et la concentration et/ou d'autres informations pertinentes,
- que l'identification des spécimens précise bien le système d'essai, l'étude effectuée, la nature et la date de prélèvement du spécimen,
- que les appareils et les matériaux utilisés n'altèrent pas de façon appréciable le système d'essai.

Systèmes d'essai

Objet: déterminer s'il existe des procédures appropriées pour la manipulation et le contrôle des divers systèmes d'essai requis par les études entreprises dans l'installation, par exemple des systèmes chimiques, physiques, cellulaires, microbiologiques, végétaux ou animaux.

Systèmes d'essai physiques et chimiques

L'inspecteur doit vérifier:

- que la stabilité des substances d'essai et de référence a été déterminée conformément aux prescriptions éventuelles du plan d'étude, et que les substances de référence visées dans les plans d'essai ont été utilisées,
- que, dans les systèmes automatisés, les données obtenues sous forme de graphiques, de courbes d'enregistrement ou de sorties d'imprimante ont été classées comme données brutes et archivées.

Systèmes d'essai biologiques

Pretenant en compte les points pertinents ci-dessus relatifs au soin, au logement et au confinement des systèmes d'essai biologiques, l'inspecteur doit vérifier:

- que les systèmes d'essai correspondent à ce qui est défini dans les plans d'étude,
- que les systèmes d'essai sont identifiés correctement, et si cela est nécessaire et approprié, de manière univoque tout au long de l'étude; qu'il existe des registres sur la réception et sur le nombre de systèmes d'essai reçus utilisés, remplacés ou rejetés, largement étayés de pièces justificatives,
- que les logements ou les récipients des systèmes d'essai sont correctement identifiés avec toutes les informations nécessaires,

- qu'il existe une séparation suffisante entre les études conduites sur les mêmes espèces animales (ou les mêmes systèmes d'essai biologiques) mais avec des substances différentes,
- que la séparation des espèces animales (et des autres systèmes d'essai biologiques) est assurée de manière satisfaisante, dans l'espace et dans le temps,
- que l'environnement des systèmes d'essai biologiques est tel qu'il est défini dans le plan d'étude ou dans les modes opératoires normalisés, notamment en ce qui concerne la température ou les cycles lumière/obscurité,
- que les registres sur la réception, la manutention, le logement ou le confinement, le soin et l'évaluation de l'état de santé sont adaptés aux caractéristiques des systèmes d'essai,
- qu'il existe des registres sur l'examen, la quarantaine, la morbidité, la mortalité, le comportement, ainsi que sur le diagnostic et le traitement des affections des systèmes d'essai animaux et végétaux ou sur d'autres aspects analogues adaptés à chaque système d'essai biologique,
- que des dispositions sont prévues pour l'élimination satisfaisante des systèmes d'essai à l'issue des essais.

Substances d'essai et de référence

Objet: déterminer si l'installation d'essais dispose de procédures destinées: i) à s'assurer que la nature, la puissance, la quantité et la composition des substances d'essai et de référence sont conformes aux prescriptions et ii) à réceptionner et à stocker correctement les substances d'essai et de référence.

L'inspecteur doit vérifier:

- qu'il existe des registres sur la réception, (y compris sur l'identité de la personne qui en est responsable), la manutention, l'échantillonnage, l'utilisation et le stockage des substances d'essai et de référence,
- que les récipients des substances d'essai et de référence sont correctement étiquetés,
- que les conditions de stockage sont à même de préserver la concentration, la pureté et la stabilité des substances d'essai et de référence,
- lorsqu'il y a lieu, que des registres sont tenus pour déterminer l'identité, la pureté, la composition et la stabilité des substances d'essai et de référence et pour en prévenir la contamination,
- lorsqu'il y a lieu, qu'il existe des procédures (modes opératoires normalisés) pour la détermination de l'homogénéité et de la stabilité des mélanges contenant des substances d'essai et de référence,
- lorsqu'il y a lieu, que les récipients contenant des mélanges (ou des dilutions) des substances d'essai ou de référence sont étiquetés et des registres sont tenus sur l'homogénéité et la stabilité de leur contenu,
- si la durée de l'essai est supérieure à quatre semaines, que des échantillons de chaque lot des substances d'essai et de référence ont été prélevés à des fins d'analyse et qu'ils ont été conservés pendant une durée appropriée,
- que des procédures sont prévues pour le mélange des substances de façon à éviter les erreurs d'identification et la contamination réciproque.

Modes opératoires normalisés

Objet: déterminer si l'installation d'essais dispose de modes opératoires normalisés écrits pour tous les aspects importants de ses activités, compte tenu du fait qu'il s'agit là d'un des principaux moyens pour la direction de contrôler les activités de l'installation. Ces modes opératoires ont un rapport direct avec les aspects les plus courants des essais menés par l'installation d'essais.

L'inspecteur doit vérifier:

- que chaque secteur de l'installation d'essais a un accès immédiat à des exemplaires agréés des modes opératoires normalisés appropriés,
- qu'il y a des procédures pour la révision et la mise à jour des modes opératoires normalisés,
- que tout amendement ou changement dans les modes opératoires normalisés a été agréé et daté,
- que des dossiers chronologiques des modes opératoires normalisés sont tenus à jour,
- que des modes opératoires normalisés sont disponibles pour les activités suivantes, et éventuellement pour d'autres activités:
 - i) réception, détermination de l'identité, de la pureté, de la composition et de la stabilité, étiquetage, manutention, échantillonnage, utilisation et stockage des substances d'essai et de référence;
 - ii) utilisation, entretien, nettoyage, étalonnage et validation des appareils de mesure, des systèmes informatiques et des équipements de régulation des conditions ambiantes;
 - iii) préparation des réactifs et dosage des préparations;
 - iv) tenue de registres, établissement de rapports, stockage et consultation des registres et rapports;

- v) préparation et régulation des conditions ambiantes des zones contenant le système d'essai;
- vi) réception, transfert, localisation, caractérisation, identification et entretien des systèmes d'essai;
- vii) manipulation des systèmes d'essai avant, pendant et à la fin de l'étude;
- viii) élimination des systèmes d'essai;
- ix) utilisation d'agents de lutte contre les parasites et d'agents nettoyeurs;
- x) opérations liées au programme d'assurance qualité.

Réalisation de l'étude

Objet: vérifier qu'il existe des plans d'étude écrits et que les plans et le déroulement des études sont en accord avec les principes de BPL.

L'inspecteur doit vérifier:

- que le plan d'étude a été signé par le directeur d'étude,
- que toutes les modifications apportées au plan d'étude ont été signées et datées par le directeur d'étude,
- lorsqu'il y a lieu, que la date d'agrément du plan de l'étude par le commettant a été enregistrée,
- que les mesures, les observations et les examens sont réalisés conformément au plan d'étude et aux modes opératoires normalisés appropriés,
- que les résultats de ces mesures, observations et examens ont été enregistrés de manière directe, rapide, précise et lisible et qu'ils ont été signés (ou paraphés) et datés,
- que toutes les modifications apportées aux données brutes, y compris à celles mises en mémoire sur ordinateur, ne se superposent pas aux mentions précédentes, indiquent la raison, la date de la modification et l'identité de la personne qui y a procédé,
- que les données obtenues par ordinateur ou mises en mémoire sont identifiées et que les procédures de sauvegarde ou de protection contre les amendements non autorisés sont appropriés,
- que les systèmes informatiques utilisés dans le cadre de l'étude sont fiables, exacts et ont été validés,
- que tous les événements imprévus consignés dans les données brutes ont été étudiés et évalués,
- que les résultats présentés dans les rapports (provisoires ou finals) de l'étude sont concordants et complets et qu'ils reflètent correctement les données brutes.

Compte rendu des résultats de l'étude

Objet: vérifier que les rapports finals sont établis en accord avec les principes de BPL.

Lorsqu'il examine un rapport final, l'inspecteur doit vérifier:

- qu'il est signé et daté par le directeur d'étude pour indiquer qu'il prend la responsabilité de la validité de l'étude et confirme que l'étude a été conduite conformément aux principes de BPL,
- qu'il est signé et daté par les autres principaux chercheurs, si des rapports émanant des principaux chercheurs dans les disciplines auxquelles l'étude fait appel y sont inclus,
- qu'une déclaration sur l'assurance qualité figure dans le rapport, qu'elle est signée et datée,
- que les amendements éventuels ont été apportés par le personnel compétent,
- que le rapport donne la liste des emplacements dans les «archives» de tous les échantillons, spécimens et données brutes.

Stockage et conservation des documents

Objet: déterminer si l'installation a établi des registres et des rapports adéquats et si des dispositions appropriées ont été prises pour assurer le stockage et la conservation en toute sécurité des documents et des matériels.

L'inspecteur doit vérifier:

- qu'une personne a été désignée comme responsable des archives,
- les salles «d'archives» servant au stockage des plans d'étude, des données brutes (y compris celles obtenues dans le cadre d'études sur les BPL ayant été interrompues), des rapports finaux, des échantillons et des spécimens, ainsi que des registres sur les qualifications et la formation du personnel,

- la procédure de consultation du matériel archivé,
- les procédures qui limitent l'accès aux archives au personnel autorisé et les registres où figure le nom des personnes ayant accès aux données brutes, diapositives, etc.,
- qu'un inventaire des matériels retirés des archives, ou à l'inverse rentrés est tenu,
- que les documents et les matériaux sont conservés pendant le temps nécessaire ou approprié et que des mesures sont prises pour éviter qu'ils ne soient perdus ou endommagés par le feu, des conditions ambiantes nocives, etc.

Vérifications d'études

En général, les inspections d'installations d'essais comportent, entre autres, des vérifications d'études qui consistent en des examens d'études en cours ou complétées. Des vérifications d'études particulières sont également souvent requises par les autorités réglementaires; celles-ci peuvent être effectuées indépendamment d'inspections d'installations d'essais. En raison de la grande diversité des études qui peuvent être ainsi vérifiées, il ne convient de donner que des indications d'ordre général, et les inspecteurs et autres personnes prenant part à la vérification devront toujours exercer leur jugement sur la nature et la portée des examens qu'ils effectueront. Leur but doit être de reconstruire l'étude en comparant le rapport final au plan d'étude, aux modes opératoires normalisés, aux données brutes et autres documents archivés.

Dans certains cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide d'experts pour mener efficacement une vérification d'étude — par exemple, lorsqu'ils doivent examiner au microscope des coupes de tissus.

Lorsqu'il effectue une vérification d'étude, l'inspecteur doit:

- obtenir le nom, la description des tâches et le résumé de la formation et de l'expérience de certains membres du personnel engagés dans l'étude ou les études, tels que le directeur d'étude et les principaux chercheurs,
- s'assurer qu'il existe un nombre suffisant de personnes formées dans les domaines se rapportant à l'étude ou aux études entreprises,
- déterminer les différents appareils ou équipements spéciaux utilisés dans l'étude et examiner les registres relatifs à la calibration, à l'entretien et au service de ces équipements,
- examiner les registres relatifs à la stabilité des substances d'essai, aux analyses de ces substances et des préparations, aux analyses d'aliments,
- essayer de déterminer, dans la mesure du possible à travers un entretien, les tâches dévolues à des personnes choisies participant à l'étude, pour savoir si ces personnes ont disposé de suffisamment de temps pour accomplir les tâches qui leur étaient assignées dans le plan d'étude,
- se procurer des exemplaires de tous les documents décrivant les procédures de contrôle ou faisant partie intégrante de l'étude, notamment:
 - i) le plan de l'étude;
 - ii) les modes opératoires normalisés en vigueur à l'époque où l'étude a été faite;
 - iii) les registres, carnets de laboratoire, dossiers, fiches de travail, sorties d'imprimante, etc.; la vérification des calculs, le cas échéant;
 - iv) le rapport final.

Dans les études pour lesquelles des animaux (par exemple des rongeurs et d'autres mammifères) sont utilisés, l'inspecteur doit examiner ce qu'il advient d'un certain pourcentage d'animaux depuis leur arrivée à l'installation d'essais jusqu'à leur autopsie. Il doit accorder une attention particulière aux dossiers concernant:

- le poids corporel des animaux, les quantités d'eau et d'aliments ingérées, la préparation et l'administration des doses, etc.,
- les observations cliniques et les résultats d'autopsie,
- les examens biologiques,
- la pathologie.

Fin de l'inspection ou de la vérification d'étude

Lorsqu'une inspection d'installation d'essais ou une vérification d'étude est achevée, l'inspecteur doit se tenir prêt à discuter ses conclusions avec les représentants de l'installation d'essais et établir un rapport écrit pour les présenter — Rapport d'inspection — lors d'une réunion de clôture.

L'inspection de toute grande installation révèle généralement un certain nombre d'écarts mineurs par rapport aux principes de BPL, mais le plus souvent, ces écarts ne sont pas assez graves pour risquer de compromettre la validité des études réalisées par l'installation d'essais. Dans ce cas, l'inspecteur peut légitimement indiquer dans son rapport que l'installation opère en conformité avec les principes de BPL en accord avec les critères fixés par l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL. Néanmoins, l'inspecteur doit communiquer à l'installation d'essais le détail des insuffisances ou des anomalies décelées et s'assurer auprès de la direction que des mesures seront prises pour y remédier.

L'inspecteur devra éventuellement rendre de nouveau visite à l'installation après un certain temps, afin de vérifier que les mesures nécessaires ont été prises.

Si une vérification d'étude ou une inspection d'installation d'essais fait apparaître un grave écart par rapport aux principes de BPL, et si l'inspecteur estime que cet écart peut avoir compromis la validité de l'étude vérifiée ou d'autres études réalisées dans l'installation, il doit le notifier à l'autorité (nationale) de vérification en matière de BPL. Les mesures prises par cette autorité et/ou l'autorité réglementaire, le cas échéant, dépendront de la nature et de l'ampleur du manquement au respect des principes ainsi que des dispositions juridiques et/ou administratives figurant dans le programme de respect des BPL.

Lorsqu'une vérification d'étude a été réalisée à la demande d'une autorité réglementaire, un compte rendu complet des conclusions doit être établi et lui être adressé par l'intermédiaire de l'autorité (nationale) compétente de vérification en matière de BPL.

ANNEXE II

PARTIE A

DIRECTIVE ABROGÉE, AVEC SES MODIFICATIONS SUCCESSIVES

(visées à l'article 9)

Directive 88/320/CEE du Conseil	(JO L 145 du 11.6.1988, p. 35)
Directive 90/18/CEE de la Commission	(JO L 11 du 13.1.1990, p. 37)
Directive 1999/12/CE de la Commission	(JO L 77 du 23.3.1999, p. 22)
Règlement (CE) n° 1882/2003 du Parlement européen et du Conseil, annexe III, point 8, uniquement	(JO L 284 du 31.10.2003, p. 1)

PARTIE B

DÉLAIS DE TRANSPOSITION

(visés à l'article 9)

Directive	Délai de transposition
88/320/CEE	1.1.1989
90/18/CEE	1.7.1990
1999/12/CE	30.9.1999

ANNEXE III

TABLEAU DE CORRESPONDANCE

Directive 88/320/CEE	Présente directive
Articles 1 ^{er} à 6	Articles 1 ^{er} à 6
Article 7	Article 8
Article 8	Article 7
Article 9	—
—	Article 9
—	Article 10
Article 10	Article 11
Annexe	Annexe I
—	Annexe II
—	Annexe III