

SENATO DELLA REPUBBLICA

VIII LEGISLATURA

(N. 1747)

DISEGNO DI LEGGE

*approvato dalla Camera dei deputati nella seduta del 27 gennaio 1982
(V. Stampato n. 2583)*

presentato dal Ministro degli Affari Esteri

(COLOMBO)

di concerto col Ministro delle Finanze

(REVIGLIO)

col Ministro del Tesoro

(ANDREATTA)

col Ministro dell'Industria, del Commercio e dell'Artigianato

(PANDOLFI)

e col Ministro della Sanità

(ANIASI)

*Trasmesso dal Presidente della Camera dei deputati alla Presidenza
il 2 febbraio 1982*

Ratifica ed esecuzione dell'Accordo europeo sullo scambio di reattivi per la determinazione dei gruppi tessutali, con protocollo, e del protocollo addizionale, adottati a Strasburgo, rispettivamente, il 17 settembre 1974 ed il 24 giugno 1976

DISEGNO DI LEGGE
—**Art. 1.**

Il Presidente della Repubblica è autorizzato a ratificare l'accordo europeo sullo scambio di reattivi per la determinazione dei gruppi tessutali, con protocollo, ed il protocollo addizionale, adottati a Strasburgo rispettivamente il 17 settembre 1974 ed il 24 giugno 1976.

Art. 2.

Piena ed intera esecuzione è data agli atti internazionali di cui all'articolo precedente a decorrere dalla loro entrata in vigore in conformità all'articolo 8 dell'accordo.

ACCORD EUROPEEN
sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires

Les Etats signataires du présent Accord, membres du Conseil de l'Europe,

Considérant que les réactifs pour la détermination des groupes tissulaires ne sont disponibles qu'en quantité limitée;

Estimant qu'il est hautement souhaitable que, dans un esprit de solidarité européenne, les Etats membres se prêtent une assistance mutuelle en vue de la fourniture de ces réactifs si la nécessité s'en fait sentir;

Considérant que cette assistance mutuelle n'est possible que si les propriétés et l'emploi de ces réactifs pour la détermination des groupes tissulaires sont soumis à des règles établies en commun par les Etats membres et si l'importation de ces réactifs bénéficie des facilités et exemptions nécessaires,

Sont convenus de ce qui suit:

ARTICLE 1.

1. Aux fins d'application du présent Accord, les termes « réactifs pour la détermination des groupes tissulaires » désignent tous réactifs pour la détermination des groupes tissulaires d'origine humaine, animale, végétale ou autre.

2. Les dispositions des articles 2 à 6 du présent Accord s'appliquent également aux cellules de composition antigénique connue, utilisées pour l'étude des réactifs en question.

ARTICLE 2.

Les Parties Contractantes s'engagent, pour autant qu'elles disposent de réserves suffisantes pour leurs propres besoins, à mettre les réactifs pour la détermination des groupes tissulaires à la disposition des autres Parties qui en ont besoin, sans autre rémuné-

ration que celle nécessaire au remboursement des frais de collecte, de préparation et de transport de ces substances ainsi que, s'il y a lieu, des frais d'achat de celles-ci.

ARTICLE 3.

Les réactifs pour la détermination des groupes tissulaires sont mis à la disposition des autres Parties Contractantes sous les conditions qu'ils ne donneront lieu à aucun bénéfice et qu'ils seront utilisés uniquement à des fins médicales et scientifiques, à savoir non commerciales, et ne pourront être livrés qu'aux laboratoires désignés par les gouvernements intéressés conformément à l'article 6 du présent Accord.

ARTICLE 4.

1. Les Parties Contractantes garantissent le respect des dispositions telles qu'elles sont définies dans le Protocole au présent Accord.

2. Elles se conformeront en outre aux règles auxquelles elles ont adhéré en matière de standardisation internationale dans ce domaine.

3. Tout envoi de réactifs pour la détermination des groupes tissulaires sera accompagné d'un certificat attestant qu'il a été préparé en conformité avec les spécifications du Protocole. Le certificat sera établi selon le modèle figurant à l'Annexe au Protocole.

4. Le protocole et son Annexe ont le caractère d'un arrangement administratif et pourront être modifiés ou complétés par les gouvernements des Parties au présent Accord.

ARTICLE 5.

1. Les Parties Contractantes prendront toutes mesures nécessaires en vue d'exempter de tous droits d'importation les réactifs pour la détermination des groupes tissulaires mis à leur disposition par les autres Parties.

2. Elles prendront également toutes mesures nécessaires pour assurer, par la voie la plus directe, la livraison rapide de ces substances aux destinataires visés à l'article 3 du présent Accord.

ARTICLE 6.

Les Parties Contractantes se communiqueront, par l'entremise du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, la liste des laboratoires de référence nationaux et/ou régionaux habilités à établir le certificat prévu à l'article 4 du présent Accord et à distribuer les réactifs de groupage tissulaire importés.

ARTICLE 7.

1. Le présent Accord est ouvert à la signature des Etats membres du Conseil de l'Europe qui peuvent y devenir Parties par:

a. la signature sans réserve de ratification ou d'acceptation, ou

b. la signature sous réserve de ratification ou d'acceptation suivie de ratification ou d'acceptation.

2. Les instruments de ratification ou d'acceptation seront déposés près le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

ARTICLE 8.

1. Le présent Accord entrera en vigueur un mois après la date à laquelle trois Etats membres du Conseil seront devenus Parties à l'Accord conformément aux dispositions de l'article 7.

2. Pour tout Etat membre qui le signera ultérieurement sans réserve de ratification ou d'acceptation ou le ratifiera ou l'acceptera, l'Accord entrera en vigueur un mois après la date de la signature ou du dépôt de l'instrument de ratification ou d'acceptation.

ARTICLE 9.

1. Après l'entrée en vigueur du présent Accord, le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe pourra inviter tout Etat non membre du Conseil à y adhérer.

2. L'adhésion s'effectuera par le dépôt, près le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, d'un instrument d'adhésion qui prendra effet un mois après la date de son dépôt.

ARTICLE 10.

1. Toute Partie Contractante peut, au moment de la signature ou au moment du dépôt de son instrument de ratification, d'acceptation ou d'adhésion, désigner le ou les territoires auxquels s'appliquera le présent Accord.

2. Toute Partie Contractante peut, au moment du dépôt de son instrument de ratification, d'acceptation ou d'adhésion ou à tout autre moment par la suite, étendre l'application du présent Accord par déclaration adressée au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, à tout autre territoire désigné dans la déclaration et dont elle assure les relations internationales ou pour lequel elle est habilitée à stipuler.

3. Toute déclaration faite en vertu du paragraphe précédent pourra être retirée, en ce qui concerne tout territoire désigné dans cette déclaration, aux conditions prévues par l'article 11 du présent Accord.

ARTICLE 11.

1. Toute Partie Contractante pourra, en ce qui la concerne, dénoncer le présent Accord en adressant une notification au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

2. La dénonciation prendra effet six mois après la date de réception de la notification par le Secrétaire Général.

ARTICLE 12.

Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe notifiera aux Etats membres du Conseil et à tout Etat ayant adhéré au présent Accord:

a. toute signature sans réserve de ratification ou d'acceptation;

b. toute signature avec réserve de ratification ou d'acceptation;

c. le dépôt de tout instrument de ratification, d'acceptation ou d'adhésion;

d. toute date d'entrée en vigueur du présent Accord en application des dispositions de l'article 8;

e. toute déclaration reçue en application des dispositions des paragraphes 2 et 3 de l'article 10;

f. toute notification reçue en application des dispositions de l'article 11, et la date à laquelle la dénonciation prend effet;

g. tout amendement ou complément au Protocole et à son Annexe aux termes du paragraphe 4 de l'article 4 du présent Accord.

En foi de quoi, les soussignés, dûment autorisés à cet effet, ont signé le présent Accord.

Fait à Strasbourg, le 17 septembre 1974, en français et en anglais, les deux textes faisant également foi, en un seul exemplaire qui sera déposé dans les archives du Conseil de l'Europe. Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe en communiquera copie certifiée conforme à chacun des Etats signataires et adhérents.

Pour le Gouvernement de la République d'Autriche:

Pour le Gouvernement du Royaume de Belgique:

JEAN BOUHA

Pour le Gouvernement de la République de Chypre:

CONSTANTINOS PILAVACHI

Pour le Gouvernement du Royaume de Danemark:
with reservation in respect of ratification or acceptance
Strasbourg, 17 October 1974

FRODE L. G. SCHÖN

Pour le Gouvernement de la République française:

Pour le Gouvernement de la République Fédérale d'Allemagne:
CARL-HEINZ LUEDERS

Pour le Gouvernement de la République islandaise:

Pour le Gouvernement d'Irlande:

Pour le Gouvernement de la République italienne:
sous réserve de ratification ou d'acceptation
GHERARDO CORNAGGIA MEDICI

Pour le Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg:
sous réserve de ratification ou d'acceptation
P. MERTZ

Pour le Gouvernement de Malte:

Pour le Gouvernement du Royaume des Pays-Bas:
CONSTANT WILHELM VAN BOETZELAER VAN ASPEREN

Pour le Gouvernement du Royaume de Norvège:

Pour le Gouvernement du Royaume de Suède:

Pour le Gouvernement de la Confédération suisse:
sous réserve de ratification ou d'acceptation
ALFRED WACKER

Pour le Gouvernement de la République turque:

Pour le Gouvernement du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord:

Pour la Communauté Economique Européenne:
KLAUS PINGEL

PROTOCOLE A L'ACCORD

DISPOSITIONS GENERALES

1. — SPÉCIFICITÉ.

A. *Réactifs de groupage tissulaire à utiliser dans les techniques de cytotoxicité sur lymphocytes.*

Ces réactifs doivent, quand ils sont utilisés selon la technique recommandée par le producteur, réagir avec tous les lymphocytes dont on sait qu'ils contiennent le ou les antigènes correspondant à la ou aux spécificités mentionnées sur l'étiquette. Ils ne doivent réagir avec aucune cellule dont on sait qu'elle ne contient pas cet antigène (ou ces antigènes).

Quand ces réactifs sont utilisés selon la technique recommandée par le producteur, il ne doit apparaître aucun phénomène sérologique gênant comme:

- a. un effet de prozone,
- b. une anticomplémentarité.

B. *Réactifs de groupage tissulaire à utiliser dans une technique de fixation du complément sur plaquettes.*

Ces réactifs doivent, quand ils sont utilisés selon la technique recommandée par le producteur, donner une fixation du complément avec toutes les plaquettes dont on sait qu'elles contiennent le ou les antigènes correspondant à la ou aux spécificités mentionnées sur l'étiquette. Ils ne doivent pas donner de fixation du complément avec des plaquettes dont on sait qu'elles ne contiennent pas cet antigène (ou ces antigènes).

Quand ces réactifs sont utilisés selon la technique recommandée par le producteur, il ne doit apparaître aucun phénomène sérologique gênant comme:

- a. un effet de prozone,
- b. une anticomplémentarité.

2. — ACTIVITÉ.

A. *Réactifs de groupage tissulaire utilisés dans les techniques de cytotoxicité sur lymphocytes.*

On détermine le titre d'un tel réactif en procédant à de doubles dilutions successives du réactif étudié dans du sérum AB inactivé provenant d'un donneur négatif pour l'antigène (ou les antigènes) correspondant à l'anticorps (ou aux anticorps) contenu(s) dans le réactif. En outre, le donneur ne doit pas avoir été immunisé contre les antigènes tissulaires, à la suite de transfusion, grossesse, etc. Chaque dilution est alors testée avec des lymphocytes connus pour contenir l'antigène (ou les antigènes) correspondant(s) dans le réactif, selon la technique recommandée par le producteur.

Le titre est la réciproque du chiffre représentant la plus forte dilution de sérum où une réaction nettement positive soit observée, la dilution étant calculée compte non tenu du volume de la suspension cellulaire ou de tout autre additif contenu dans le volume total.

B. Réactifs de groupage tissulaires à utiliser dans une technique de fixation du complément sur plaquettes.

On détermine le titre d'un tel réactif en procédant à de doubles dilutions successives du réactif étudié dans du sérum AB inactif à 10% sur tampon de véronal. Chaque sérum est ensuite testé avec des plaquettes connues pour contenir les antigènes homologues aux anticorps contenus dans le réactif, selon la technique recommandée par le producteur. Le titre est la réciproque du chiffre représentant la plus forte dilution de sérum où une réaction nettement positive est encore observée, la dilution étant calculée compte non tenu du volume de la suspension cellulaire ou de tout autre additif contenu dans le volume total.

Autres dispositions, pour les réactifs de groupage tissulaire à utiliser dans les techniques de cytotoxicité sur lymphocytes et pour les réactifs à utiliser dans les techniques de fixation du complément sur plaquettes:

3. — CONSERVATION.

Les réactifs de groupage tissulaire peuvent être conservés à l'état liquide ou sous forme déshydratée. Les réactifs liquides doivent être conservés à une température ne dépassant pas -70°C et les réactifs déshydratés à une température ne dépassant pas $+4^{\circ}\text{C}$.

Il faut éviter autant que possible de décongeler et de recongeler les réactifs pendant la période de stockage.

Les réactifs déshydratés doivent être conservés dans une atmosphère de gaz inerte ou sous vide dans le récipient où ils ont été déshydratés et qui doit être fermé de façon à éviter toute pénétration d'humidité. Un réactif déshydraté ne doit pas perdre plus de 0,5% de son poids quand on le teste en accentuant sa déshydratation au moyen de l'anhydride phosphoreux à une pression ne dépassant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures.

Les réactifs doivent être préparés avec les précautions d'asepsie nécessaires et doivent être exempts de toute contamination bactériologique. Afin d'éviter l'apparition de bactéries, le producteur peut prescrire l'addition d'un antiseptique et/ou d'un antibiotique au réactif. Dans ces cas-là, le réactif doit continuer à remplir les conditions de spécificité et d'activité en présence de la substance ajoutée.

Il en va de même pour tout autre additif, par exemple les anticoagulants. Les réactifs, après décongélation ou reconstitution, doivent être transparents et ne doivent contenir ni résidu, ni traces de coagulation, ni particules visibles.

4. — STABILITÉ ET DATE DE PÉREMPTION.

Tout réactif conservé dans les conditions de stockage appropriées, doit garder les propriétés requises pendant un an au moins.

La date de péremption d'un réactif à l'état liquide qui est portée sur l'étiquette ne doit pas être postérieure de plus d'un an à la date du dernier test d'activité satisfaisant. La durée de validité peut être prolongée par périodes d'un an si l'on renouvelle les tests d'activité.

La date de péremption des réactifs sous forme déshydratée qui est portée sur l'étiquette doit être conforme aux conclusions tirées des expériences de stabilité.

5. — PRÉPARATION ET VOLUME PAR ÉCHANTILLON.

Les réactifs de groupage tissulaire seront préparés et répartis de telle façon que les réactifs contenus dans un récipient permettent d'effectuer, outre les tests avec les cellules inconnues, des tests avec des cellules de contrôle positif et négatif.

Le volume contenu dans un récipient sera tel que, le cas échéant, on pourra l'employer pour effectuer les tests d'activité appropriés décrits dans le présent Protocole.

6. — CONSIGNATION DES RÉSULTATS ET ÉCHANTILLONS.

Le laboratoire producteur doit consigner par écrit toutes les opérations relatives à la production et au contrôle des réactifs de groupage sanguin. Il doit conserver des échantillons appropriés de tous les réactifs qu'il a produits jusqu'à ce que l'on puisse raisonnablement supposer que le lot n'est plus utilisé.

7. — EXPÉDITION.

Les réactifs congelés doivent être expédiés de façon à rester congelés jusqu'à leur arrivée. Il faut prendre les précautions nécessaires en vue d'éviter que les réactifs ne soient inactivés par la pénétration de CO₂. Les réactifs déshydratés peuvent être expédiés aux températures ambiantes.

8. — ÉTIQUETTES, NOTICES ET CERTIFICATS.

Deux étiquettes, imprimées l'une en anglais et l'autre en français en noir sur papier blanc, seront fixées sur chaque récipient définitif; elles contiendront les renseignements suivants:

a. le nom et l'adresse du producteur;

b. le nom du réactif tel qu'il figure dans le titre de la spécification en question;

c. le nom et la quantité d'antiseptique et/ou d'antibiotique ou la mention de l'absence de ces substances;

d. la dose ou, si le réactif est déshydraté, la dose et la composition du liquide nécessaire à sa reconstitution;

e. la date de péremption;

f. le numéro du lot;

g. les conditions d'emmagasinage;

h. les résultats de l'épreuve HB-Ag.

En outre, ces étiquettes ou les étiquettes apposées sur le carton contenant plusieurs récipients définitifs, ou la notice accompagnant les récipients, contiendront les renseignements suivants:

a. le nom et l'adresse complets du producteur;

b. le nom du réactif tel qu'il figure dans le titre de la spécification en question;

c. la dose ou, si le réactif est déshydraté, la dose et la composition du liquide nécessaire à sa reconstitution;

d. la date du dernier test d'activité;

e. la date de péremption (le cas échéant);

f. le numéro du lot;

g. une description appropriée du mode d'emploi recommandé par le producteur;

h. les conditions de stockage des ampoules non ouvertes et les précautions à prendre après leur ouverture;

i. la composition exacte, y compris, le cas échéant, les antiseptiques et/ou les antibiotiques;

j. la mention du fait que le produit contient ou ne contient pas des matériaux d'origine humaine.

Chaque envoi doit être accompagné d'un certificat conformément aux dispositions de l'article 4 de l'Accord et de l'Annexe au présent Protocole. Des exemples d'étiquette et de notice sont joints au présent Protocole.

DISPOSITIONS PARTICULIERES *

* A compléter selon l'article 4, paragraphe 4, de l'Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination des groupes tissulaires.

EXEMPLE D'ETIQUETTE
EXAMPLE OF LABEL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires*

*European Agreement on the Exchange of
Tissue-Typing Reagents*

1. Nom et adresse du producteur	1. Name and address of the producer
2. Réactif pour groupage tissulaire anti HL-A	2. Tissue-typing reagent anti HL-A
3. 1 ml	3. 1 ml
ou Reconstituer avec 1 ml d'eau distillée	or To be reconstituted with 1 ml of distilled water
4. Date du dernier contrôle d'activité	4. Date of last potency test
5. Date de péremption	5. Expiry date
6. Numéro du lot	6. Batch number
7. Technique à utiliser: lymphocytotoxicité NIH	7. Technique to be used: NIH Lymphocytotoxicity
8. A conserver à— ... (temp., etc.)	8. To be stored at— ... (temp. etc.)
9. Composition	9. Composition
10. Le réactif contient du sérum humain	10. The reagent contains human serum

Cette étiquette sera placée sur le colis renfermant plusieurs récipients définits.

This label must be attached to a container enclosing several final containers.

EXEMPLE DE NOTICE
EXAMPLE OF LEAFLET

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires*

*European Agreement on the Exchange of
Tissue-Typing Reagents*

- | | |
|---|---|
| 1. Laboratoire national de référence de groupage tissulaire
1 Main Street, Metropolis,
Westland | 1. National Tissue-Typing Reference Laboratory,
1 Main Street, Metropolis,
Westland |
| 2. Réactif pour groupage tissulaire anti HL-A I | 2. Tissue-typing reagent anti HL-A I |
| 3. N_3Na 0.1 g% solution a été ajouté | 3. N_3Na 0.1 g% solution is added |
| 4. 1 ml | 4. 1 ml |
| ou Reconstituer avec 1 ml d'eau distillée | or To be reconstituted with 1 ml of distilled water |
| 5. Date de péremption de 5 décembre 1975 | 5. Expiry date 5 December 1975 |
| 6. Numéro du lot n° 7257 | 6. Batch number No. 7257 |
| 7. A conserver à $-70^{\circ}C$ | 7. To be stored at $-70^{\circ}C$ |
| 8. Résultat du test pour dépister le HB-Ag: négatif | 8. Result of the test for HB-Ag: negative |

Cette notice sera fixée sur chaque récipient définitif.
This leaflet must be affixed to each final container.

PROTOCOLE ADDITIONNEL

**à l'accord européen sur l'échange de réactifs
pour la détermination des groupes tissulaires**

Les Etats membres du Conseil de l'Europe, signataires de l'Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination des groupes tissulaires (ci-après dénommé « l'Accord ») et du présent Protocole additionnel,

Vu les dispositions de l'article 5, paragraphe 1 de l'Accord, aux termes duquel « les Parties Contractantes prendront toutes mesures nécessaires en vue d'exempter de tous droits d'importation les réactifs pour la détermination des groupes tissulaires mis à leur disposition par les autres Parties »;

Considérant qu'en ce qui concerne les Etats membres de la Communauté Economique Européenne, l'engagement d'accorder cette exemption relève de la compétence de ladite Communauté qui dispose des pouvoirs nécessaires à cet effet en vertu du Traité qui l'a instituée;

Considérant dès lors que pour les besoins de l'application de l'article 5, paragraphe 1 de l'Accord, il importe que la Communauté Economique Européenne puisse être Partie Contractante à l'Accord,

Sont convenus de ce qui suit:

ARTICLE 1.

La Communauté Economique Européenne peut devenir Partie Contractante à l'Accord par la signature de celui-ci.

ARTICLE 2.

Le présent Protocole additionnel est ouvert à la signature des Etats signataires de l'Accord qui peuvent devenir Parties au Protocole additionnel en suivant la procédure prévue à l'article 7 de l'Accord.

ARTICLE 3.

Aucun Etat ne peut devenir Partie Contractante à l'Accord sans devenir en même temps Partie Contractante au présent Protocole additionnel, qui fait partie intégrante de l'Accord.

ARTICLE 4.

Le présent Protocole additionnel entrera en vigueur en même temps que l'Accord.

ARTICLE 5.

Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe notifiera aux Etats membres du Conseil et à la Communauté Economique Européenne:

- a. toute signature du présent Protocole additionnel;
- b. le dépôt de tout instrument de ratification ou d'acceptation;
- c. la date d'entrée en vigueur du présent Protocole additionnel.

En foi de quoi, les soussignés, dûment autorisés à cet effet, ont signé le présent Protocole.

Fait à Strasbourg, le 24 juin 1976, en français et en anglais, les deux textes faisant également foi, en un seul exemplaire qui sera déposé dans les archives du Conseil de l'Europe. Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe en communiquera copie certifiée conforme à chacune des Parties signataires et adhérentes.

Pour le Gouvernement de la République d'Autriche:

JEAN BOUHA

Pour le Gouvernement du Royaume de Belgique:

Pour le Gouvernement de la République de Chypre:

CONSTANTINOS PILAVACHI

Pour le Gouvernement du Royaume de Danemark:

Subject to ratification

P. VON DER HUDE

Pour le Gouvernement de la République française:

Pour le Gouvernement de la République Fédérale d'Allemagne:

CARL-HEINZ LUEDERS

Pour le Gouvernement de la République hellénique:

Pour le Gouvernement de la République islandaise:

Pour le Gouvernement d'Irlande:

Pour le Gouvernement de la République italienne:

sous réserve de ratification ou d'acceptation

GHERARDO CORNAGGIA MEDICI

Pour le Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg:

PAUL MERTZ

Pour le Gouvernement de Malte:

Pour le Gouvernement du Royaume des Pays-Bas:

CONSTANT WILHELM VAN BOETZELAER VAN ASPEREN

Pour le Gouvernement du Royaume de Norvège:

Pour le Gouvernement du Royaume de Suède:

Pour le Gouvernement de la Confédération suisse:

ALFRED WACKER

Pour le Gouvernement de la République turque:

*Pour le Gouvernement du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et
d'Irlande du Nord:*

TRADUZIONE NON UFFICIALE

N.B. — *I testi facenti fede sono unicamente quelli indicati nell'Accordo, tra cui il testo in lingua francese, qui sopra riportato.*

ACCORDO EUROPEO**sullo scambio di reagenti per la classificazione
dei gruppi tessutali**

Gli Stati firmatari del presente Accordo, membri del Consiglio d'Europa,

Considerando che i reagenti per la classificazione dei gruppi tessutali sono disponibili soltanto in quantità limitata;

Considerando che, in uno spirito di solidarietà europea, è vivamente auspicabile che gli Stati membri si prestino reciproca assistenza nella fornitura di tali reagenti qualora se ne presenti la necessità;

Considerando che questa reciproca assistenza è possibile soltanto se le caratteristiche e l'impiego dei reagenti per la classificazione dei gruppi tessutali sono soggetti a norme concordate tra gli Stati membri e se l'importazione dei medesimi beneficia delle necessarie agevolazioni ed esenzioni,

Hanno convenuto quanto segue:

ARTICOLO 1.

1. Ai fini dell'applicazione del presente Accordo, l'espressione « reagenti per la classificazione dei gruppi tessutali » designa tutti i reagenti per la classificazione dei gruppi tessutali di origine umana, animale, vegetale o altra.

2. Le disposizioni degli articoli da 2 a 6 del presente Accordo si applicano anche alle cellule di composizione antigenica nota, impiegate nello studio dei reagenti di cui trattasi.

ARTICOLO 2.

Le Parti contraenti, sempreché dispongano di riserve sufficienti per il proprio fabbisogno, si impegnano a fornire i reagenti per la classificazione dei gruppi tessutali alle altre parti che ne abbiano necessità, senza richiedere alcun compenso, salvo quello necessa-

rio per il rimborso delle spese di raccolta, di preparazione e di trasporto di tali sostanze, nonché, se del caso, delle spese d'acquisto delle medesime.

ARTICOLO 3.

I reagenti per la classificazione dei gruppi tessutali sono messi a disposizione delle altre Parti contraenti a condizione che non diano luogo ad alcun profitto e siano utilizzati soltanto a fini medici e scientifici, vale a dire non commerciali, e potranno essere consegnati soltanto ai laboratori designati dai governi interessati in conformità dell'articolo 6 del presente Accordo.

ARTICOLO 4.

1. Le Parti contraenti garantiscono l'osservanza delle disposizioni definite nel Protocollo del presente Accordo.

2. Inoltre, esse si conformeranno alle norme cui hanno aderito in materia di standardizzazione internazionale in questo campo.

3. Ogni spedizione di reagenti per la classificazione dei gruppi tessutali sarà corredata da un certificato comprovante che la spedizione stessa è stata predisposta in conformità di quanto specificato nel Protocollo. Il certificato sarà compilato secondo il modello riportato nell'allegato al Protocollo.

4. Il protocollo ed il relativo allegato costituiscono un accordo amministrativo e potranno essere modificati o completati dai governi delle Parti contraenti del presente Accordo.

ARTICOLO 5.

1. Le Parti contraenti prenderanno le misure necessarie al fine di esentare da ogni diritto all'importazione i reagenti per la classificazione dei gruppi tessutali messi a loro disposizione dalle altre Parti.

2. Esse prenderanno altresì tutte le misure necessarie per garantire per la via più diretta la rapida consegna di queste sostanze ai destinatari di cui all'articolo 3 del presente Accordo.

ARTICOLO 6.

Per il tramite del Segretario generale del Consiglio d'Europa, le Parti contraenti si comunicheranno l'elenco dei laboratori di riferimento nazionali e/o regionali autorizzati a rilasciare il certificato previsto dall'articolo 4 del presente Accordo ed a distribuire i reagenti per la classificazione tessutale importati.

ARTICOLO 7.

1. Il presente Accordo è aperto alla firma degli Stati membri del Consiglio d'Europa che possono divenire Parti contraenti mediante:

- a) la firma senza riserva di ratifica o di accettazione, oppure
- b) la firma con riserva di ratifica o di accettazione seguita da ratifica o accettazione.

2. Gli strumenti di ratifica o di accettazione saranno depositati presso il Segretario generale del Consiglio d'Europa.

ARTICOLO 8.

1. Il presente Accordo entrerà in vigore un mese dopo la data in cui tre Stati membri del Consiglio saranno divenuti Parti dell'Accordo, in conformità alle disposizioni dell'articolo 7.

2. Per gli Stati membri che firmeranno l'Accordo in seguito, senza riserva di ratifica o di accettazione, oppure che lo ratificheranno o lo accetteranno, l'Accordo entrerà in vigore un mese dopo la data della firma o del deposito dello strumento di ratifica o di accettazione.

ARTICOLO 9.

1. Dopo l'entrata in vigore dell'Accordo, il Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa potrà invitare gli Stati non membri del Consiglio ad aderirvi.

2. L'adesione avverrà mediante il deposito presso il Segretario generale del Consiglio d'Europa di uno strumento d'adesione che prenderà effetto un mese dopo la data del deposito stesso.

ARTICOLO 10.

1. All'atto della firma o del deposito dello strumento di ratifica, di accettazione o di adesione, ciascuna Parte contraente può designare il territorio o i territori ai quali si applicherà il presente Accordo.

2. All'atto del deposito del proprio strumento di ratifica, di accettazione o di adesione, o in qualsiasi altro momento, ciascuna Parte contraente può, previa dichiarazione trasmessa al Segretario generale del Consiglio d'Europa, estendere l'applicazione del pre-

sente Accordo a qualsiasi altro territorio designato nella dichiarazione stessa e di cui essa curi le relazioni internazionali o per il quale essa sia autorizzata a sottoscrivere impegni.

3. Ogni dichiarazione rilasciata ai sensi del paragrafo precedente potrà essere revocata, in ordine a qualsiasi territorio designato nella stessa, secondo le condizioni previste all'articolo 11 del presente Accordo.

ARTICOLO 11.

1. Ciascuna Parte contraente può, per quanto la riguarda, denunciare il presente Accordo mediante notifica al Segretario Generale del Consiglio d'Europa.

2. La denuncia prende effetto sei mesi dopo la data di ricezione della notifica da parte del Segretario generale.

ARTICOLO 12.

Il Segretario generale del Consiglio d'Europa notificherà agli Stati membri del Consiglio e a tutti gli Stati che abbiano aderito all'Accordo:

- a) le firme senza riserva di ratifica o di accettazione;
- b) le firme con riserva di ratifica o di accettazione;
- c) il deposito degli strumenti di ratifica, di accettazione o di adesione;
- d) le date di entrata in vigore del presente Accordo in applicazione delle disposizioni dell'articolo 8;
- e) le dichiarazioni ricevute in applicazione delle disposizioni dei paragrafi 2 e 3 dell'articolo 10;
- f) le notifiche ricevute in applicazione delle disposizioni dell'articolo 11 e la data a decorrere dalla quale prende effetto la denuncia;
- g) ogni modifica o aggiunta al Protocollo ed al suo allegato ai sensi del paragrafo 4 dell'articolo 4 del presente Accordo.

In fede di quanto sopra, i firmatari, debitamente autorizzati a tale scopo, hanno firmato il presente Accordo.

Fatto a Strasburgo, il 17 settembre 1974, in francese e in inglese, i due testi facenti ugualmente fede, in un solo esemplare che sarà depositato negli archivi del Consiglio d'Europa. Il Segretario generale del Consiglio d'Europa ne trasmetterà copia certificata conforme a ciascuno degli Stati firmatari e aderenti.

(Seguono le firme).

PROTOCOLLO ALL'ACCORDO

DISPOSIZIONI GENERALI

1 SPECIFICITÀ.

A. *Reagenti per la classificazione tessutale da impiegare nelle tecniche di citotossicità su linfociti.*

Se impiegati secondo la tecnica raccomandata dal fabbricante, questi reagenti devono reagire con tutti i linfociti noti per contenere l'antigene o gli antigeni corrispondenti alla o alle specificità indicate sull'etichetta. Essi non devono reagire con nessuna cellula nota per non contenere tale antigene (o tali antigeni).

Se i reagenti sono impiegati secondo la tecnica raccomandata dal fabbricante, non deve verificarsi alcun fenomeno sierologico di interferenza, quale, ad esempio:

- a) un effetto di prozona;
- b) una anticomplementarità.

B. *Reagenti per la classificazione tessutale da impiegare in una tecnica di fissazione del complemento su piastrine.*

Se impiegati secondo la tecnica raccomandata dal fabbricante, questi reagenti devono dare una fissazione del complemento con tutte le piastrine note per contenere l'antigene o gli antigeni corrispondenti alla o alle specificità indicate sull'etichetta. Essi non devono dare fissazione del complemento con piastrine note per non contenere tale antigene (o tali antigeni).

Se i reagenti sono impiegati secondo la tecnica raccomandata dal fabbricante, non deve verificarsi alcun fenomeno sierologico di interferenza, quale, ad esempio:

- a) un effetto di prozona;
- b) una anticomplementarità.

2 ATTIVITÀ.

A. *Reagenti per la classificazione tessutale impiegati nelle tecniche di citotossicità su linfociti.*

Il titolo dei reagenti di questo tipo si determina procedendo a duplici diluizioni successive del reagente studiato in siero AB inattivato proveniente da un donatore negativo all'antigene (o agli antigeni) corrispondente (i) all'anticorpo (o agli anticorpi) contenuto (i) nel reagente stesso. Inoltre, il donatore non deve essere stato immunizzato contro gli antigeni tessutali a seguito di trasfu-

sioni, gravidanza, ecc. Ogni diluizione viene quindi verificata con linfociti noti per contenere l'antigene (o gli antigeni) corrispondente (i) nel reagente, secondo la tecnica raccomandata dal fabbricante. Il titolo è il reciproco del valore che rappresenta la massima diluizione del siero in cui si osservi una reazione nettamente positiva, ove la diluizione è calcolata senza tener conto del volume della sospensione cellulare o di qualsiasi altro additivo contenuto nel volume totale.

B. Reagenti per la classificazione tessutale da impiegare nelle tecniche di fissazione del complemento su piastrine.

Il titolo di un reagente di questo tipo si determina procedendo a duplici diluizioni successive del reagente studiato in siero AB inattivato al 10 per cento su tampone veronal. Ogni siero viene quindi analizzato con piastrine note per contenere gli antigeni omologhi agli anticorpi contenuti nel reagente, secondo la tecnica raccomandata dal fabbricante. Il titolo è il reciproco del valore che costituisce la massima diluizione del siero in cui si osservi ancora una reazione nettamente positiva, la diluizione essendo calcolata senza tener conto del volume della sospensione cellulare o di qualsiasi altro additivo contenuto nel volume totale.

Altre disposizioni per i reagenti per la classificazione tessutale da impiegare nelle tecniche di citotossicità su linfociti e per i reagenti da impiegare nelle tecniche di fissazione del complemento su piastrine:

3 CONSERVAZIONE.

I reagenti per la classificazione tessutale possono essere conservati allo stato liquido o in forma disidratata. I reagenti liquidi devono essere conservati ad una temperatura che non superi -70°C ed i reagenti disidratati ad una temperatura che non superi $+4^{\circ}\text{C}$.

Per quanto possibile, occorre evitare di scongelare e ricongelare i reagenti nel periodo di stoccaggio.

I reagenti disidratati devono essere conservati in un'atmosfera di gas inerte o sotto vuoto nel recipiente in cui sono stati disidratati e che dev'essere chiuso in modo da evitare qualsiasi penetrazione di umidità. Un reagente disidratato non deve perdere più dello 0,5 per cento del suo peso quando viene analizzato accennandone la disidratazione per mezzo dell'anidride fosforosa ad una pressione non superiore a 0,02 mm di mercurio per 24 ore.

I reagenti devono essere preparati con le necessarie precauzioni di asepsi e devono essere esenti da qualsiasi contaminazione batteriologica. Per evitare la comparsa di batteri, il fabbricante può prescrivere che al reagente venga aggiunto un antisettico e/o un antibiotico. In questi casi, in presenza della sostanza aggiuntiva, il reagente deve continuare a soddisfare le condizioni di specificità e di attività.

Ciò vale anche per qualsiasi altro additivo, ad esempio gli anti-coagulanti. I reagenti, dopo essere stati scongelati o ricostituiti,

devono essere trasparenti e non devono contenere né residui né tracce di coagulazione, né tanto meno particelle visibili.

4 STABILITÀ E DATA DI SCADENZA.

Ogni reagente conservato in adeguate condizioni di stoccaggio deve mantenere le proprietà richieste per almeno un anno.

La data di scadenza di un reagente allo stato liquido indicata sull'etichetta non può prolungarsi oltre un anno dalla data dell'ultima prova soddisfacente di attività. La durata di validità può essere prolungata per ulteriori periodi di un anno, qualora vengano ripetute le prove di attività.

La data di scadenza dei reagenti in forma disidratata che figura sull'etichetta deve essere conforme alle conclusioni tratte dalle prove di stabilità.

5 PREPARAZIONE E VOLUME PER CAMPIONE.

I reagenti per la classificazione tessutale saranno preparati e suddivisi in modo che i reagenti contenuti in un recipiente consentano di effettuare, oltre alle prove con le cellule sconosciute, anche prove con cellule di controllo positivo e negativo.

Il volume contenuto in un recipiente sarà tale da poter essere eventualmente utilizzato per effettuare gli appropriati *tests* d'attività descritti nel presente Protocollo.

6 REGISTRAZIONE DEI RISULTATI E CAMPIONI.

Il laboratorio di produzione deve registrare per iscritto tutte le fasi relative alla produzione e al controllo dei reagenti per la classificazione tessutale. Esso deve altresì conservare adeguati campioni di tutti i reagenti prodotti fino a che ci siano valide ragioni di ritenere che la partita non è più utilizzata.

7 SPEDIZIONE.

I reagenti congelati devono essere spediti in modo da rimanere congelati sino all'arrivo. Occorre prendere le precauzioni necessarie per evitare che i reagenti siano inattivati per penetrazione di CO₂. I reagenti disidratati possono essere spediti alle temperature ambiente.

8 ETICHETTE, FOGLI ILLUSTRATIVI E CERTIFICATI.

Su ciascun contenitore definitivo saranno applicate due etichette, stampate in nero su carta bianca, una in inglese ed una in francese, che conterranno le seguenti informazioni:

- a) nome e indirizzo del fabbricante;

- b) nome del reagente quale figura nel titolo della specificazione in oggetto;
- c) nome e quantità di antisettico e/o di antibiotico, se presenti, oppure menzione di assenza dei medesimi;
- d) dose o, se il reagente è disidratato, dose e composizione del liquido necessario alla sua ricostituzione;
- e) data di scadenza;
- f) numero della partita;
- g) condizioni di immagazzinaggio;
- h) risultati della prova HE-Ag.

Inoltre, su queste etichette o su quelle apposte sulla scatola di cartone contenente più recipienti definitivi, oppure sul foglio illustrativo che accompagna i recipienti figureranno le seguenti informazioni:

- a) nome e indirizzo del fabbricante;
- b) nome del reagente quale figura nel titolo della specificazione in oggetto;
- c) dose, oppure, se il reagente è disidratato, dose e composizione del liquido necessario per la sua ricostituzione;
- d) data dell'ultima prova di attività;
- e) data di scadenza (se del caso);
- f) numero della partita;
- g) una descrizione chiara delle istruzioni per l'uso raccomandate dal fabbricante;
- h) le condizioni di stoccaggio delle fiale non aperte e le precauzioni da adottare dopo l'apertura delle medesime;
- i) la composizione esatta, ivi compresi, eventualmente, gli antisettici e/o gli antibiotici;
- j) l'indicazione che il prodotto contiene o non contiene materiali di origine umana.

Ogni invio deve essere corredato da un certificato in conformità delle disposizioni dell'articolo 4 dell'Accordo e dell'allegato al presente Protocollo. Al presente Protocollo è allegato il *fac-simile* di un'etichetta e di un foglio illustrativo.

DISPOSIZIONI PARTICOLARI (*)

(*) Da completare ai sensi dell'articolo 4, paragrafo 4, dell'Accordo europeo sullo scambio di reagenti per la classificazione dei gruppi tessutali.

FAC-SIMILE DI ETICHETTA

CONSIGLIO D'EUROPA

*Accordo europeo sullo scambio di reagenti
per la classificazione dei gruppi tissutali.*

1. Nome e indirizzo del fabbricante.
2. Reagente per la classificazione tissutale anti HL-A.
3. 1 ml.
oppure
4. Data dell'ultimo controllo di attività.
5. Data di scadenza.
6. Numero della partita.
7. Tecnica da impiegare: linfocito-tossicità NIH.
8. Da conservare a (temper., ecc.).
9. Composizione.
10. Il reagente contiene siero umano.

Questa etichetta sarà apposta sull'imballaggio contenente più recipienti definitivi.

FAC-SIMILE DI FOGLIO ILLUSTRATIVO

CONSIGLIO D'EUROPA

*Accordo europeo sullo scambio di reagenti
per la classificazione dei gruppi tessutali.*

1. Laboratorio nazionale di riferimento per la classificazione tessutale 1 Main Street, Metropolis, Westland.
2. Reagente per la classificazione tessutale anti HL-A I.
3. È stata aggiunta una soluzione di N_3Na 0,1 g per cento.
4. 1 ml.
oppure, ricostituire con 1 ml di acqua distillata.
5. Data di scadenza: 5 dicembre 1975.
6. Numero della partita: n. 7257.
7. Da conservare a -70 °C.
8. Risultato della prova per individuare HB-Ag: negativo.

Questo foglio illustrativo sarà fissato su ciascun recipiente definitivo.

ALLEGATO AL PROTOCOLLO

CONSIGLIO D'EUROPA

Accordo europeo sullo scambio di reagenti per la classificazione dei gruppi tessutali.

Certificato

Da non staccare dall'invio:

..... 19.....
(luogo) (data)

Numero di colli Io sottoscritto dichiaro che l'invio specificato a margine

..... preparato sotto la responsabilità di

Designazione

..... organismo di cui all'articolo 6 dell'Accordo, è conforme alle specificazioni del Protocollo all'Accordo e può essere consegnato immediatamente al destinatario (nome e indirizzo)

N. delle partite

..... (timbro) (firma) (titolo)

PROTOCOLLO ADDIZIONALE
all'Accordo europeo sullo scambio di reagenti
per la classificazione dei gruppi tessutali

Gli stati firmatari dell'Accordo sullo scambio di reagenti per la classificazione dei gruppi tessutali, qui di seguito denominato « Accordo »,

CONFORMEMENTE alle disposizioni dell'articolo 5, paragrafo 1 dell'Accordo, ai termini del quale le Parti contraenti prendono le misure necessarie al fine di esonerare da qualsiasi dazio all'importazione i reagenti per la classificazione dei gruppi tessutali messi a loro disposizione dalle altre Parti;

CONSIDERANDO che, per quanto riguarda gli Stati membri della Comunità economica europea, l'impegno di accordare tale esenzione è di competenza della citata Comunità, che dispone al riguardo dei poteri necessari in virtù del Trattato che l'ha istituita;

CONSIDERANDO quindi che, per l'applicazione dell'articolo 5, paragrafo 1 dell'Accordo, è necessario che la Comunità economica europea possa essere Parte contraente dell'Accordo,

HANNO CONVENUTO QUANTO SEGUE:

ARTICOLO 1.

La Comunità economica europea può diventare Parte contraente dell'Accordo mediante firma dello stesso.

ARTICOLO 2.

Il presente Protocollo addizionale è aperto alla firma degli Stati firmatari dell'Accordo, che possono diventare Parti del Protocollo addizionale seguendo la procedura di cui all'articolo 7 dell'Accordo.

ARTICOLO 3.

Nessuno stato può diventare Parte contraente dell'Accordo senza diventare, nello stesso tempo, Parte contraente del presente Protocollo addizionale, che fa parte integrante dell'Accordo.

ARTICOLO 4.

Il presente Protocollo addizionale entrerà in vigore contemporaneamente all'Accordo.

ARTICOLO 5.

Il Segretario generale del Consiglio d'Europa notificherà agli Stati membri del Consiglio ed alla Comunità economica europea:

- a) ogni firma del presente Protocollo addizionale;
- b) il deposito di ogni strumento di ratifica o d'accettazione;
- c) la data d'entrata in vigore del presente Protocollo addizionale.

In fede di che i sottoscritti, debitamente autorizzati a tale fine, hanno firmato il presente Protocollo.

Fatto a Strasburgo, il 24 giugno 1976, in francese e in inglese, i due testi facenti ugualmente fede, in un solo esemplare che sarà depositato negli archivi del Consiglio d'Europa. Il Segretario generale del Consiglio d'Europa ne trasmetterà copia certificata conforme a ciascuno degli Stati firmatari e aderenti.

(Seguono le firme).